



ABPTGIC
Associação Brasileira de
Patologia do Trato Genital
Inferior e Colposcopia

Vol.

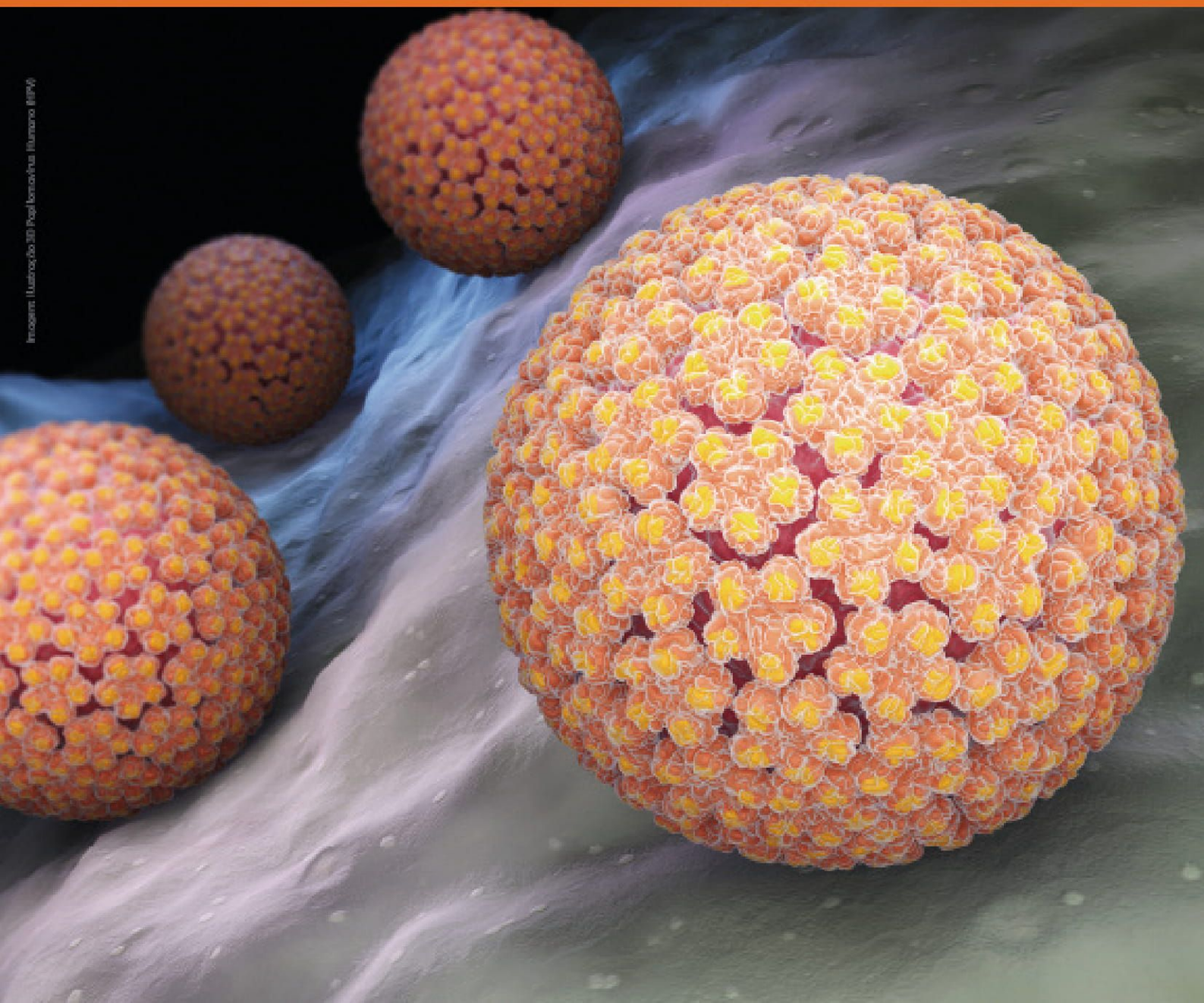
4

Janeiro a
dezembro
2018

ISSN 2237-4574

REVISTA BRASILEIRA DE

PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR



Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior, ISSN 2237-4574, é uma publicação trimestral, semestral ou anual da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia. A responsabilidade dos conceitos emitidos nos artigos é de inteira responsabilidade de seus autores. Não é permitida a reprodução de textos parcial ou total sem permissão expressa da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia.

Editora:

Walquíria Quida Salles Pereira Primo

Endereço Editoria:

Rua Santa Clara, 115 - sala 504

Copacabana - Rio de Janeiro /RJ - CEP 22041-011

Tel.: (21) 2256 2295

E-mail: scientifica@colposcopia.org.br

Tiragem: 1.000 exemplares

Produção Editorial:

Luan Comunicação

SCN, quadra 02, bloco D, torre A, sala 626

Tel.: (61) 3327 6827

www.luancomunicacao.com.br



Conselho Editorial

Adriana Bittencourt Campaner (São Paulo/SP)
Ana Katherine da S. Gonçalves (Natal/RN)
Aristóteles Maurício Garcia Ramos (Vitória/ES)
Arlon Breno Figueiredo Nunes da Silveira (Recife/PE)
Cláudia Márcia de Azevedo Jacyntho (Rio de Janeiro/RJ)
Edison Natal Fedrizzi (Florianópolis/SC)
Elsa Aida Gay de Pereyra (São Paulo/SP)
Garibaldi Mortoza Jr. (Belo Horizonte/MG)
Gutemberg Leão de Almeida Filho (Rio de Janeiro/RJ)
Isabel Cristina Chulvis do Val Guimarães (Rio de Janeiro/RJ)
Jefferson Elias Cordeiro Valença (Recife/PE)
João Carlos Arantes Junior (Juiz de Fora/MG)
José Eleutério Júnior (Fortaleza/CE)
José Humberto Belmino Chaves (Maceió/AL)
Jurandyr Moreira de Andrade (Ribeirão Preto/SP)
Luiz Carlos Zeferino (Campinas/SP)
Manoel A. Guimarães Gonçalves (Porto Alegre/RS)

Maria Bethania da Costa Chen (São Luís/MA)
Maria Inês de Miranda Lima (Belo Horizonte/MG)
Maria Luíza Bezerra Menezes (Recife/PE)
Maricy Tacla Alves Barbosa (São Paulo/SP)
Neide Aparecida T. Boldrini (Vitória/ES)
Nelson Valente Martins (São Paulo/SP)
Newton Sergio de Carvalho (Curitiba/PR)
Nilma Antas Neves (Salvador/BA)
Paula Ribeiro de Miranda Maldonado (Rio de Janeiro/RJ)
Paulo César Giraldo (Campinas/SP)
Paulo Sergio Viero Naud (Porto Alegre/RS)
Rita Maira Zanine (Curitiba/PR)
Sophie Françoise Mauricette Derchain (Campinas/SP)
Walquíria Quida Salles Pereira Primo (Brasília/DF)
Wanuzia Keyla Miranda (João Pessoa/PB)
Yara Lúcia Furtado de Melo (Rio de Janeiro/RJ)

Diretoria da Associação Brasileira de PTGI e Colposcopia 2018 – 2020

Presidente:

Jefferson Elias Cordeiro Valença (PE)

Vice- Presidente:

José Humberto Belmino Chaves (AL)

Secretario Geral:

José Eleutério Junior (CE)

Secretario Adjunto:

Yara Lucia Mendes Furtado de Melo (RJ)

Tesoureiro:

Aristóteles Maurício Garcia Ramos (ES)

2º Tesoureiro:

Wanuzia Keila Miranda (PB)

Coord. de Ética e Valorização Profissional:

Newton Sérgio Carvalho (PR)

Coordenadora Científica:

Adriana Bittencourt Campaner (SP)

Editora da Revista:

Walquíria Quida Salles Pereira Primo (DF)

Website:

Márcia Farina Kamilos (SP)

Comissão Científica e para Título:

Ana Katherine da Silveira Gonçalves (RN)
Márcia Fuzaro Terra Cardial (SP)
Neila Maria de Góis Speck (SP)
Nilma Antas Neves (BA)
Vera Lúcia Mota da Fonseca (RJ)

Conselho Fiscal

Efetivos:

Gutemberg Leão de Almeida Filho (RJ)
Sílvia Lima Farias (PA)
Yoshiko Aihara Yoneda (SP)

Suplentes:

Angelina Farias Maia (PE)
Carmem Luíza Leite (SE)
Fábio Agnelo Vieira Miranda Rios (BA)

OBJETIVO E POLÍTICA

A Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior, ISSN 2237- 4574, é órgão oficial de Divulgação Científica da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC). É periódico trimestral ou semestral com revisão de pareceristas e apresenta versão impressa e online, sendo distribuído para associados e principais instituições do Brasil. Tem o propósito de publicar contribuições que versem sobre temas relevantes no campo da patologia do trato genital inferior e colposcopia e áreas correlatas e é aberta a contribuições nacionais e internacionais.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. O manuscrito enviado para publicação não deve ter sido publicado anteriormente ou submetido para publicação em outros periódicos. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Os manuscritos que não se enquadram na política editorial e nas normas para publicação da Rev Bras Patol Trato Genit Infer serão devolvidos aos autores para as devidas adaptações antes da avaliação pelos revisores. O autor principal será informado, por e-mail, do número de protocolo do recebimento de seu trabalho e das modificações necessárias a serem efetuadas no processo de revisão e edição.

O conceito e declarações contidas nos trabalhos são de responsabilidade dos autores. Por motivos editoriais, os Editores reservam o direito de realizar modificações gráficas ou de palavras no texto, sem interferir com seu conteúdo. Somente a Rev Bras Patol Trato Genit Infer poderá autorizar a reprodução dos artigos nela contidos. Os casos omissos serão resolvidos pelos editores desta revista. Os artigos enviados passarão a ser propriedade da ABPTGIC. Este periódico segue as normas estabelecidas pelo The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal Editors – “Vancouver Group” – disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

A Rev Bras Patol Trato Genit Infer apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os trabalhos devem ser obrigatoriamente encaminhados ao e-mail cientifica@colposcopia.org.br. Em anexo também deve ser enviada declaração assinada por todos os autores, onde deve ficar explícita a concordância com as normas editoriais, com o processo de revisão, transferência de copyright para a ABPTGI e a inexistência ou existência de conflitos de interesse dos autores. Trabalhos originais devem encaminhar cópia da aprovação do Comitê de Ética

da Instituição onde foi realizado o mesmo. 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. Os conflitos de interesse dos autores devem ser mencionados nas situações que poderiam influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho. São consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, consultorias etc.

PREPARAÇÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos devem se enquadrar em uma das seguintes categorias:

Artigos Originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados à Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Se a pesquisa foi realizada em seres humanos, a declaração de que os participantes assinaram o termo de consentimento livre e informado deve ser incluída.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que consideram de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 5. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 50.

Relatos de Casos: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e figuras. Deve ser composto por Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências. O número total de ilustrações e/ou tabelas não deve ser superior a 3 e o limite de referências bibliográficas é 20. Quando o número de casos exceder 3, o manuscrito será classificado como Série de Casos, e serão aplicadas as regras de um artigo original.

Resumos de Teses: Apresentadas e aprovadas nos últimos 12 meses da data do envio do resumo. Devem conter até 250 palavras, título em português e inglês e palavras-chave. Informar nome completo do autor, participantes da banca, data e local onde foi realizada e apresentada a tese.

Cartas ao Editor: Devem ser redigidas de forma sucinta, não ultrapassando 500 palavras e não relacionando mais do que 5 referências. Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas a artigo publicado ou a algum tema médico relevante. Quando a carta incluir críticas, os autores do artigo original citado serão convidados a responder. Os manuscritos devem conter: Página de rosto; Resumo e palavras-chave; Abstract e keywords; Texto; Referências; Tabelas (cada uma com título e legenda); Gráficos (cada um com título e legenda) e Figuras. As siglas e abreviaturas devem ser descritas na primeira

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA

vez que aparecem no texto e não devem ser separadas por pontos (exemplo: neoplasia intraepitelial cervical (NIC)).

Página de Rosto: Deve apresentar o título conciso e descritivo do artigo em português e em inglês; nomes completos dos autores sem abreviaturas e com respectivos títulos acadêmicos; nome da Instituição onde o trabalho foi desenvolvido, afiliação institucional dos autores, informações sobre auxílios recebidos sob forma de financiamento, equipamentos ou fornecimento de drogas, e presença ou não de conflito de interesse de todos os autores. Indicar o nome, endereço, telefone e e-mail do autor correspondente. O título não deve conter abreviaturas, exceto as internacionalmente conhecidas.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão, atualização e Relatos de Casos, o Resumo não deve ser estruturado e será limitado a 200 palavras. As palavras-chave ou unitermos devem ser inseridas 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>).

Abstract e keywords: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Introdução: A introdução mostra a situação atual do tema, descreve o racional para o estudo, justificando com base na literatura médica, porém sem revisão extensa da literatura. Os objetivos do trabalho devem estar claramente mencionados.

Métodos: Esta seção apresenta o desenho do estudo, como foi feita a seleção da amostra, sua composição e perdas amostrais. Deve-se descrever com clareza o processo de coleta de dados, os instrumentos e/ou equipamentos utilizados (nome do fabricante e/ou origem do material em parênteses) e como foi feita a análise estatística. No caso de estudo com medicamentos, a marca e o fabricante deverão ser citados apenas nesta seção, reservando-se, nas demais seções, a utilização da denominação comum brasileira do fármaco, que pode ser averiguada no site <http://www.anvisa.gov.br>. No caso de estudos em humanos, indicar a aprovação do estudo (incluindo o número de aprovação do projeto) pelo Comitê de Ética e se os pacientes assinaram o consentimento informado.

Resultados: Os resultados devem ser apresentados em sequência lógica, de forma clara, evitando a repetição dos dados mostrados em tabelas ou figuras. Deve-se expor os resultados que são relevantes para o(s) objetivo(s) do trabalho.

Discussão: Deve estar diretamente relacionada ao tópico e fundamentada pela literatura. Esta seção comenta sobre os aspectos novos e significativos do estudo, suas implicações e limitações e realiza comparações com outros estudos. Evitar repetir os resultados ou informações já apresentadas em outras seções. As conclusões devem ser baseadas nos achados dos estudos e ser incluídas no último parágrafo dessa seção. O último parágrafo também deve expressar, se pertinente, recomendações e implicações clínicas.

Agradecimentos: Os agradecimentos devem aparecer após o texto e são dirigidos às pessoas que contribuíram intelectualmente (mas que não justifica autoria) ou com apoio técnico, financeiro ou material, incluindo assistência governamental e/ou assistência de laboratórios farmacêuticos.

Tabelas, gráficos e figuras (fotografias e ilustrações): Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. Somente serão aceitas ilustrações que permitam boa reprodução. As figuras (fotografias) devem ser enviadas no formato JPG com resolução mínima de 300 DPI.

Referências: As referências devem ser citadas no texto de acordo com o sistema numérico (número arábico) e numeradas consecutivamente na ordem de aparecimento no texto, utilizando-se o sistema Vancouver <http://www.library.uq.edu.au/training/citation/vancouver.pdf>. Até 6 autores listar todos; para 7 ou mais autores, listar os primeiros 6 seguido de "et al."

EXEMPLOS DE REFERÊNCIAS

- Artigos regulares Teixeira JC, Derchain SFM, Teixeira, LC, Santos CC, Panetta K, Zeferino LC. Avaliação do parceiro sexual e risco de recidivas em mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por Papilomavírus Humano (HPV). BRGO. 2002;24(5):315-20.
- Capítulos de livros Hofmeyr GJ, Neilson JP, Alfirevic Z, Crowther CA, Gulmezoglu AM, Hodnett ED et al. A Cochrane pocketbook: Pregnancy and childbirth. Chichester, West Sussex, England: John Wiley & Sons Ltd; 2008.
- Teses Rosa MI. O papilomavírus humano e lesões do colo uterino. [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007
- Artigos publicados na internet Fletcher D, Wagstaff CRD. Organisational psychology in elite sport: its emergence, application and future. Psychol Sport Exerc. 2009;10(4):427-34. DOI: 10.1016/j.psychsport.2009.03.009. Shaw KA, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet] 2005 [cited 2010 Apr 10]. Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD003818/frame.html>
- Homepages/endereços eletrônicos The family impact of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) [Internet] 2009 Nov 1 [updated 2010 Jan 1; cited 2010 Apr 8]. Available from: <http://www.virtualmedicalcentre.com.au/healthandlifestyle.asp?sid=192&title=The-FamilyImpact-of-Attention-Deficit-Hyperactivity-Disorder-%28ADHD%29&page=2>
- Outras situações: Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

SUMÁRIO

7 PALAVRA DO PRESIDENTE

Jefferson Elias Valença

10 A ACURÁCIA DA COLPOSCOPIA NAS LESÕES INTRAEPITELIAIS DE ALTO GRAU DO COLO UTERINO: SUA IMPLICAÇÃO NO MÉTODO VER E TRATAR

Sara Resende Machado
Rita Maira Zanine

14 BASES DA BIOLOGIA MOLECULAR E MÉTODOS DISPONÍVEIS

Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva
Ana Laura de Souza da Silva
Ana Carolina Gomes Trindade
Anne de Sena

21 AS LESÕES MULTICÊNTRICAS DO TRATO GENITAL INFERIOR SINCRÔNICAS: RELATO DE CASO

Rita Maira Zanine
Sara Resende Machado
Maria Isabel Lavoranti

17 VULVAR HYPERTROPHIC HERPES SIMPLEX IN AN AIDS PATIENT: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Gabriel Keller
Pedro Almada
Daniel Caçador
Gutemberg Almeida
Yara Furtado

24 A CONDUTA CONSERVADORA NO ADENOCARCINOMA VILOGLANDULAR: RELATO DE CASO

Sara Resende Machado
Maria Isabel Lavoranti
Beatriz dos Santos
Rita Maira Zanine

26 DOENÇA DE BOWEN NA REGIÃO VULVO-PERINEAL EM UMA PACIENTE HIV POSITIVA

Sara Resende Machado
Maria Isabel Lavoranti
Rita Maira Zanine

29 VULVECTOMIA RADICAL COM RECONSTRUÇÃO EM PACIENTE COM CARCINOMA DE VULVA GIGANTE: RELATO DE CASO

Lia Keiko Shimamura
Roseane Piumbini
Mayra Marins
Gustavo Guitmann
Eliane Veloso
Paulo Quintella
Rafael Szymanski

PALAVRA DO PRESIDENTE



Caro leitor/associado da ABPTGIC

Mais uma revista na qual nos dirigimos a vocês para agradecer a confiança, a atenção e a participação como associado. É ainda um momento oportuno para desejar a todos, juntamente aos seus entes queridos, excelente e feliz 2020 com muita saúde, sorte, paz, amor, alegria, amizade, muito aprendizado e sucesso.

Para usufruir da nossa revista é necessário ser associado e estar quite com a anuidade, ela é distribuída em formato impresso e se desejar, na forma digital. O associado recebe também o Boletim Científico e outros conteúdos informativos através de acesso restrito no nosso site e usufrui dos descontos em congressos locais e nacionais da nossa associação. Além de honroso que é fazer parte do quadro de associados da ABPTGIC, que em 17 de maio de 2020 estará completando 62 anos.

O conteúdo restrito ao associado é obtido no site www.colposcopia.org.br, onde é possível encontrar números anteriores da revista e temas abordados, indispensáveis para o nosso conhecimento e prática médica. Muitos artigos importantes já foram publicados e nesta nova revista diversos assuntos interessantes estão sendo apresentados.

O nosso congresso anual é sempre um grande encontro para aprender e atualizar o que já sabemos, além da oportunidade de reencontrar os professores, conhecer e rever amigos de todos os lugares e conhecer ou rever outros lugares. Nesse número, algumas fotos dos dois últimos congressos, o de São Paulo e o do Rio de Janeiro.

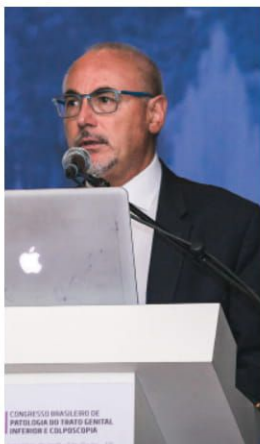
Nosso próximo congresso, o **XXIII Congresso Brasileiro de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia**, será em Maceió - Alagoas, de 3 a 6 de setembro de 2020. A grade científica já vem sendo trabalhada com temas relevantes no dia a dia, que serão apresentados por grandes palestrantes nacionais e internacionais. Vários cursos teóricos e práticos, incluindo o Curso de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia e seu teste de qualificação. Em pleno verão, numa cidade acolhedora e região rica em praias maravilhosas de águas deliciosas, mansas e mornas.

Em setembro passado, conquistamos um grande congresso internacional para o Brasil, o XII Congreso Latinoamericano de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia de 2023, depois de 28 anos sem pisar em solo brasileiro. Porto de Galinhas – Pernambuco será a capital latino-americana de PTGIC.

Mas no momento, o nosso foco, é o nosso Congresso Brasileiro de 2020, em Maceió. Esteja quite com a anuidade, leia a revista e o boletim científico, acesse o site, não perca os eventos locais realizados pelos capítulos, antecipe a sua inscrição para o Congresso, onde esperamos nos encontrar, honrando o compromisso de manter essa associação viva e próspera.

Boa leitura
Jefferson Elias Valença

ABPTGIC PRESENTE



Congresso Brasileiro
de Patologia do
Trato Genital Inferior
e Colposcopia em
São Paulo 2018



Congresso Brasileiro de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia Rio de Janeiro 2019



Congresso Brasileiro de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia São Paulo 2019



No site, www.colposcopia.org.br é possível encontrar números anteriores da revista e temas abordados, muito importantes para o nosso conhecimento e para a nossa prática, como:

Miscelânea do colo uterino, Carcinoma micro e macro-invasivo do colo do útero, Neoplasia intraepitelial cervical em imunossuprimidas, Neoplasia intraepitelial cervical na adolescência, Seguimento pós-tratamento de neoplasias intraepiteliais cervicais, Ectopia cervical uterina, Indicações da biologia molecular para detecção do DNA-HPV em anormalidades citológicas, Aplicação da Biologia Molecular para o HPV no rastreamento do câncer do colo uterino, Neoplasia intraepitelial cervical na gestação, A biologia molecular e seu emprego nas doenças do trato genital inferior, Lesões intraepiteliais escamosas: novos paradigmas baseando-se na teoria das células juncionais, Biologia Molecular e Marcadores no Trato Genital Inferior, Peniscopia em pacientes do ambulatório de patologia cervical do serviço público, Recomendações para o rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil, Colpovirgoscopia, Angiomiofibroblastoma

de vulva – Relato de Caso, Concordância entre a citologia, a histopatologia da biópsia colpodirigida e da peça de conização de colo uterino, A importância da estratégia em dois tempos na abordagem terapêutica das pacientes portadoras de citologia cérvico-vaginal alterada, Indicações da biologia molecular para o HPV no seguimento pós-tratamento, Células escamosas atípicas precisamos falar sobre isso, Concordância Citocolpohistológica na Rede Feminina de Combate ao Câncer de Florianópolis e Neoplasia intraepitelial cervical de baixo grau histológica. Atendem para quando artigos importantes foram publicados.

Nessa nova revista, outros assuntos muito interessantes estão sendo apresentados, como:

A Acurácia da Colposcopia nas Lesões Intraepiteliais de Alto Grau do Colo Uterino: Sua Implicação no Método Ver-e-tratar, Bases da Biologia Molecular e métodos disponíveis, Herpes simples hipertrófico vulvar em uma paciente com AIDS: relato de caso e revisão da literature, Doença de Bowen na Região Vulvo-Perineal em uma paciente HIV positiva, As Lesões Multicêntricas do Trato Genital Inferior Sincronicas: Relato de Caso, A conduta conservadora no Adeno-carcinoma. Lesões Multicentricas do Trato Genital Inferior Sincronicas: Relato de caso.

A ACURÁCIA DA COLPOSCOPIA NAS LESÕES INTRAEPITELIAIS DE ALTO GRAU DO COLO UTERINO: SUA IMPLICAÇÃO NO MÉTODO VER E TRATAR

ACCURACY OF COLPOSCOPY FOR HIGH-GRADE INTRAEPITHELIAL LESIONS OF THE UTERINE CERVIX AND ITS IMPLICATION IN THE SEE-AND-TREAT METHOD

Sara Resende Machado¹
Rita Maira Zanine²

1. Graduandas em Medicina – Universidade Federal do Paraná

2. Professora associada do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná. Chefe do Setor de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia da Universidade Federal do Paraná

Endereço para correspondência:

Rita Maira Zanine – Avenida Getúlio Vargas, 3163, apto 1401 – CEP: 80240-041 – Curitiba (PR), Brasil
E-mail: ritazanine@yahoo.com.br

RESUMO

Objetivos: Os objetivos desse estudo foram avaliar a prevalência das lesões intraepiteliais de alto grau do colo uterino em mulheres na população alvo de rastreamento e determinar a acurácia da colposcopia correlacionando com os achados de exame de citologia e de exame histopatológico. **Métodos:** Foram analisados 72 prontuários de pacientes da rede básica de saúde referidas ao Ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HCPR), nos anos de 2014 a 2016. Mulheres com citologia de alto grau realizaram a colposcopia e na presença de alterações, a cirurgia foi executada com posterior estudo histopatológico. **Resultados:** Correlacionando a colposcopia com a histopatologia, três (4.2%) mulheres tiveram achados colposcópicos menores e dessas, uma (33.3%) apresentou ausência de doença no exame histopatológico. Já as 69 (95.8%) pacientes com achados maiores, 63 (91.3%) obtiveram resultado positivo para a presença de doença na histopatologia. Houve um sobretratamento de 9.7% e uma acurácia da colposcopia de 89%. A acurácia em pacientes menores de 25 anos, foi de 40%; entre 25 e 29 anos, 94%; de 30 a 40 anos, 97% e maior ou igual a 50 anos, 70%, com média de idade 36.8 anos na população estudada. **Conclusão:** A prevalência das lesões foi de 90.2%. A acurácia da colposcopia foi de 89%, com uma taxa de sobretratamento satisfatória

Palavras chaves: Colposcopia; Acurácia; Sobretratamento

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino representa um problema de saúde pública mundial. Essa neoplasia é a quarta mais comum nas mulheres, com aproximadamente quinhentos mil novos casos anuais.¹

Nos países que estão em desenvolvimento corresponde a 15% dos cânceres em mulheres e os diagnósticos são feitos, frequentemente, em estágios mais avançados da doença,² limitando, em muito, a possibilidade de cura. Porém, mesmo nos Estados Unidos, um estudo demonstrou que ainda há dificuldade de acesso das mulheres carentes e com baixa escolaridades aos exames de rastreamento, o que diminui os números de diagnósticos e tratamentos adequados para lesões, como NIC III, já que 1/3 dessa população, que não faz o tratamento, irá desenvolver câncer cervical invasivo.³

O Brasil apresenta uma estimativa para 2018 de 16.370 novos casos e houve 5.727 mortes em 2015, correspondendo, a quarta causa de óbito por neoplasias femininas.⁴

ABSTRACT

Objectives: This study aimed at analyzing the prevalence of high-grade intraepithelial lesions of the uterine cervix in women in the target screening population and determining the accuracy of colposcopy by correlating with cytology and histopathology findings. **Methods:** We analyzed 72 medical charts of primary health care patients referred to the Lower Genital Tract and Colposcopy Pathology Outpatients Clinic of the Hospital de Clínicas of the Federal University of Paraná (HCPR) between 2014 and 2016. Women with high-grade cytology underwent colposcopy and if changes were seen, surgery was performed followed by the histopathological study. **Results:** Regarding correlation between colposcopy and histopathology, three (4.2%) women had minor findings on colposcopy and from them, one (33.3%) showed no disease in the histopathological exam. As to the 69 (95.8%) patients with major findings, histopathology showed that disease was present in 63 (91.3%) of them. Colposcopy showed an overtreatment of 9.7% and an accuracy of 89%. Accuracy in patients younger than 25 years of age was 40%; 94% between 25 and 29 years of age; 97% between 30 and 40 years of age; and 70% in patients 50 years of age or older. Mean age for the studied population was 36.8 years. **Conclusion:** The prevalence of lesions was 90.2%. Accuracy of colposcopy was 89%, with a reasonable rate of overtreatment.

Keywords: Colposcopy; Accuracy; Overtreatment.

A citologia é o principal método de rastreamento do câncer do colo do útero, devido ao seu baixo custo, por não oferecer risco a paciente e por ser um método sensível, além disso, o Ministério da Saúde prioriza mulheres entre 25 a 65 anos para a realização desse exame.⁵ Porém, apesar de todo esforço para uma maior cobertura da população alvo pelo exame citológico, os programas de prevenção ainda são deficientes.⁶

As Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero 2016 também recomendam a citologia como método de rastreamento e encaminhar de imediato à colposcopia se alterações, como lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) e células escamosas atípicas de significado indeterminado, quando não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H), de acordo com a nomenclatura citológica de Bethesda.⁵

Aproximadamente, 75% das mulheres com laudo citopatológico de HSIL apresentam na histopatologia a confirmação da doença e de 1% a 2%, resultam em carcinoma invasor.⁷ Quanto à citologia ASC-H, os dados oscilam entre 12.2% e 68% para lesão de alto grau e 1.3% a 3% para câncer.^{7,8} Diante destes dados, faz-se necessário o tratamento

dessas possíveis lesões pré-invasivas para impedir sua progressão para lesões invasivas. Por isso, a abordagem é sempre através de estudo histopatológico.⁷

De acordo com as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo Uterino, na presença de achados colposcópicos anormais maiores em pacientes encaminhadas por citologia HSIL, sendo a lesão totalmente visualizada tanto em seu limite cranial quanto no caudal, deverá ser realizado o tratamento cirúrgico de imediato, conforme preconiza o método “Ver e Tratar”, sem necessidade de biópsia. Já no caso de citologia ASC-H e achados anormais maiores na colposcopia, a orientação é biopsiar a lesão, mas o método “Ver e Tratar” também é aceitável.^{5,7}

Essa vertente que realiza o “Ver e Tratar” possibilita as pacientes diagnosticar e tratar as anormalidades e, caso apresente critérios elegíveis para cirurgia, esta poderá ser feita já na primeira consulta, a nível ambulatorial, fazendo com que diminua a ansiedade frente ao resultado. Além de diminuir, gastos desnecessários e a possibilidade de evasão das mulheres devido a várias idas aos ambulatorios e hospitais.⁹ Esse método tem demonstrado boa aceitabilidade e melhor custo-benefício quando comparado à conduta com biópsia prévia.⁷ Porém, há uma crítica nessa abordagem do “Ver e Tratar”, pois existem riscos de ocorrer sobretratamento, pelo fato da citologia apresentar baixa especificidade.⁹ Esse tratamento desnecessário é definido nesse estudo, como sendo a taxa em porcentagem de mulheres que apresentam na citologia lesões HSIL e ASC-H e que foram submetidas ao tratamento, mas que no exame histopatológico não apresentaram lesão de alto grau.

Portanto, o câncer cervical é um problema de saúde pública que apesar do grande potencial de prevenção e cura quando diagnosticado e tratado precocemente, ainda é um desafio a ampla cobertura do rastreio e a adesão das pacientes ao tratamento e o seguimento está longe do ideal.^{10,5} Por isso, deve-se buscar estratégias que contemplem essas mulheres ou que garantam um tratamento adequado, e é de grande importância contribuir para a redução dos índices do câncer e de mortalidade.

Os objetivos desse estudo foram avaliar a prevalência das lesões intraepiteliais de alto grau do colo uterino em mulheres na população alvo de rastreio e determinar a acurácia da colposcopia correlacionando com os achados de exame de citologia e de exame histopatológico.

MÉTODOS

Esse projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC/UFPR com o número 46807015.1.0000.0096. Foi realizado um estudo observacional, transversal e retrospectivo, que utilizou 72 prontuários de pacientes oriundas da rede básica de saúde referidas ao Ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do Hospital de Clínicas do Paraná (HCPR), durante os meses de janeiro de 2014 a dezembro de 2016.

Foram incluídas pacientes da Unidade de Saúde que apresentaram achados citológicos de HSIL ou ASC-H, as quais foram referidas para o exame colposcópico e quando o mesmo apresentou alteração, o método “Ver e Tratar” foi empregado, sendo então feita uma correlação entre os achados colposcópicos com os histopatológicos oriundos das peças cirúrgicas. As pacientes com biópsias externas foram excluídas.

Os registros colposcópicos foram discriminados a partir das características das lesões descritas, conforme a classificação proposta pela “International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy” (IFCPC) em: alterações maiores (sugerindo alto grau) e alterações menores (baixo grau). Já os achados histopatológicos, foram classificados em neoplasia intraepitelial (NIC) I, II ou III; carcinoma epidermoide (CEC) microinvasor/invasor; adenocarcinoma *in situ* (AIS) e negativo para neoplasia. Além disso, pesquisou-se os fatores de risco para as neoplasias intraepiteliais, como idade, menarca, início de atividade sexual, número de parceiros, tabagismo e menopausa.

Na análise estatística, utilizou o programa SPSS (versão 20.0). As variáveis qualitativas foram apresentadas em frequências absolutas (N) e em frequências relativas (%). Já a variável quantitativa foi analisada a média, sendo que o teste do Qui-quadrado foi utilizado para análise bivariada. Para todos os testes serão consideradas as diferenças entre os grupos, quando o valor for menor que 0.05.

RESULTADOS

Nesse estudo, a média e o desvio padrão (DP) de idade das 72 pacientes analisadas, foi de 36.8 ± 10.0 anos. A idade foi estratificada em 4 faixas etárias, como demonstrado na Tabela 1. A primeira faixa etária foi composta por mulheres com idade inferior a 25 anos, sendo a média e o DP de 22.2 ± 1.5 anos e um N= 5 (7.0%) pacientes; a segunda foi representado por um N=18 (25.0%) mulheres que possuem de 25 a 29 anos, com média e DP de 27.2 ± 1.3 anos; a terceira faixa etária de 30-49 anos obteve um N=39 (54.2%) pacientes com média e DP de 38.6 ± 5.4 anos e a quarta faixa etária foi representada por mulheres com idade maior ou igual a 50 anos, apresentando média e DP de 54 ± 5.1 anos e um N=10 (13.8%). Analisando outros fatores de risco, como a menarca, o início da atividade sexual, o número de parceiros, a presença de tabagismo e a menopausa, não foram observadas significância estatística.

Em relação ao exame de citologia das 72 pacientes, 24 (33.3%) apresentaram ASC-H e as outras 48 (66.7%) mulheres tinham HSIL, como lesão prévia (Tabela 2).

Quando se relaciona os achados colposcópicos com os diagnósticos histopatológicos ($p=0.768$) (Tabela 3), podemos observar que nos achados menores da colposcopia, somente 1 (33.3%) paciente apresentou resultado negativo e outras 2 (66.7%) apresentaram NIC III, nos resultados da histopatologia. Já as mulheres com achados colposcópicos maiores, 5 (7.2%) tiveram resultado negativo; 1 (1.4%) NIC I; 12 (17.4%) NIC II; 42 (61.0%) NIC III; 6 (8.7%) CEC microinvasor/invasor e 3 (4.3%) AIS no exame histopatológico.

Observa-se na Tabela 4 ($p=0.268$), a correlação da colposcopia com o resultado histopatológico para a presença de lesão de alto grau (positivo) ou sem presença de lesão de alto grau (negativo). Resultando em 63 (91.3%) pacientes com achados colposcópicos maiores e positivos para a presença de lesões de alto grau; 2 (66.7%) mulheres com achados menores da colposcopia e positivas no histopatológico. Já as pacientes com ausência de lesões de alto grau, 6 (8.7%) mulheres tinham achados colposcópicos maiores e somente 1 (33.3%) paciente apresentou achado menor na colposcopia. Assim, pode-se inferir a sensibilidade no valor de 97%; a especificidade em 14%; a acurácia da colposcopia em 89%, o valor preditivo positivo (VPP) de 91% e uma taxa de sobretratamento de 9.7%.

Para avaliar melhor a acurácia da colposcopia e o excesso de tratamento, analisou-se os 4 grupos de idades separadamente (Tabela 5), o grupo 1 teve uma acurácia de 40% e uma taxa de sobretratamento de 60%; o grupo 2, apresentou uma acurácia de 94%, com um excesso de tratamento de 11%; já o grupo 3, não apresentou taxa de sobretratamento, porém a acurácia foi de 97% e no grupo 4, a acurácia da colposcopia foi de 70% com uma taxa de excesso de tratamento de 20%. Nesse último grupo, 2 pacientes apresentaram a colposcopia com achado maior e o exame histopatológico negativo, 1 paciente com achado menor, teve NIC III na histopatologia e 7 mulheres apresentaram colposcopia com achado maior e no exame histopatológico, apresentam lesão de alto grau.

DISCUSSÃO

Para se aplicar o método “Ver e Tratar”, vários parâmetros deverão ser avaliados, como a citologia de referência, a idade da paciente, a paridade e o desejo de gestar. No presente estudo, podemos observar na Tabela 1 que a média de idade das pacientes foi de 36.8 anos, faixa etária que está dentro da indicação de rastreio pelo Ministério

da Saúde.⁶ Porém, 5 (7.0%) pacientes tinham idade inferior a 25 anos, com média de 22.2 anos. A Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (ASCCP) não recomenda o método “Ver e Tratar” em pacientes com idade menor que 25 anos, pelo fato de vários estudos terem demonstrado uma baixa prevalência de NIC III, altas taxas de regressão de NIC II e possíveis efeitos adversos ocasionados pelos procedimentos cirúrgicos,³ como aumento do risco de parto prematuro, baixo peso ao nascer e ruptura prematura das membranas.¹¹ O nosso estudo avaliou 5 pacientes menores de 25 anos das quais, 3 mostraram a peça cirúrgica negativa e 2 com resultado positivo.

Há evidências que a prevalência de câncer cervical em mulheres com menos de 25 anos é rara, além das possíveis lesões cervicais terem altas taxas de regressões espontâneas sem tratamento. Os estudos tem demonstrado que o rastreamento dessas mulheres não diminui a prevalência de câncer de colo uterino, quando comparado com pacientes entre 25 a 29 anos.¹²

A análise dos fatores de riscos, como a menarca, o início da atividade sexual, o número de parceiros, a presença de tabagismo e a menopausa não apresentaram dados estatísticos significantes, não interferindo na gravidade do diagnóstico e no tratamento indicado.

A citologia é o exame que indicará a realização da colposcopia, porém o exame é limitado e pode acarretar em resultado falso-negativo. Esse fato pode ocorrer devido a erros de coleta, de montagem das lâminas e também por interpretação.¹³ No presente estudo, foram avaliadas pacientes portadoras de citologia de alto grau (ASC-H e HSIL) (Tabela 2), pois este exame se mostra mais eficaz na detecção das lesões de alto grau, com sensibilidade de 41% e especificidade de 77%.¹⁴

A literatura indica que nos casos onde a citologia é compatível com lesão de alto grau, a colposcopia irá identificar 52% a 77% de achados maiores.¹⁵ Porém, nesse estudo encontramos uma taxa de 87.5%, maior do que a esperada. Um estudo realizado na Tailândia onde foi empregado o método “Ver e Tratar” em mulheres com citopatologia compatível com lesão de alto grau, a prevalência de CEC invasor foi 7.9%.¹⁵ Sendo que no presente estudo foi observada uma prevalência de 8.3% (Tabela 3), a qual foi semelhante ao estudo tailandês.

Trabalhos recentes demonstraram que a sensibilidade da colposcopia para lesão de alto grau é de 56%, a especificidade de 60% e o VPP de 60%.¹⁶ Porém, a Sociedade Britânica de Colposcopia e Patologia Cervical (BSCCP), preconiza que o VPP deve ser de pelo menos 65%, e que o tamanho e a gravidade da lesão são diretamente proporcionais a acurácia da colposcopia.¹⁷ Nesse estudo observou-se um VPP de 91% e uma sensibilidade (97%) superior ao esperado, mas a especificidade (14%) ficou abaixo. Além disso, podemos observar uma taxa de sobretratamento em pacientes com colposcopia com critério maior de 8,7% (N=69), taxa menor que a encontrada em uma metanálise que avaliou 3403 pacientes, no qual foi encontrada 11.6%. Comparando o critério menor na impressão colposcópica com a metanálise, encontramos nesse estudo uma taxa de sobretratamento de 33.3% (N=3), contra 29.3% com o N=374 mulheres (Tabela 4).¹

Um estudo holandês mostrou uma taxa de sobretratamento de 8.8%, enquanto outros autores referem taxas que variam de 3.0% a 39.4%, esta ampla variação pode ser explicada pelas diretrizes nacionais que divergem entre si e também pela experiência do colposcopista. Nas pacientes com idade inferior a 40 anos, a taxa de sobretratamento foi de 2.8%, o que pode advir de uma abordagem mais conservadora no manejo destas mulheres, que se encontram em idade fértil. Foi observado que com o aumento da idade ocorreu uma maior taxa de sobretratamento, provavelmente devido a menor preocupação com o futuro reprodutivo destas mulheres.¹¹ Em nosso estudo observamos uma taxa global de 9.7% de excesso de tratamento que permaneceu dentro dos 10% preconizados pela ASCCP.¹⁸ Já em relação as pacientes menores de 25 anos, tiveram uma alta taxa de sobretratamento (60%) e uma acurácia da colposcopia baixa (40%), reforçando as evidências de não rastrear essa faixa etária. O grupo com idade entre 25 e 29 anos, apresentou

sobretratamento (11%) um pouco acima do aceitável, mas com um valor alto da acurácia (94%). Já o grupo das pacientes com idade entre 30 e 49 anos não apresentou excesso de tratamento e a acurácia foi de 97% (Tabela 5). O câncer cervical, ocorre com menor frequência em mulheres abaixo de 30 anos, e apresenta um pico de prevalência na faixa etária de 45 a 50 anos, ocorrendo uma maior mortalidade na quarta década. Portanto, o uso do método “Ver e Tratar” nas faixas etárias de maior risco é essencial para fazer diagnóstico precoce.⁵

As pacientes com idade maior ou igual a 50 anos costumam apresentar dificuldade diagnóstica devido a vários fatores, como a atrofia do epitélio que recobre o colo uterino¹⁹, o qual apresenta células com núcleos grandes e pouco citoplasma que poderá induzir a um falso diagnóstico de lesão de alto grau, e ainda as lesões geralmente se localizam no interior do canal cervical devido a junção escamo-colunar ser endocervical na maioria das vezes.²⁰ A dificuldade no diagnóstico explica a acurácia de 70% no exame colposcópico e uma taxa de sobretratamento mais elevada daquela preconizada. A incidência de câncer invasor nas mulheres acima de 50 anos é maior, o que faz com que o diagnóstico deva ser feito o mais precocemente possível, sendo que o método “Ver e Tratar” agiliza o mesmo.²⁰

O presente estudo tem limitações, como o caráter retrospectivo que tornou impossível a revisão das lâminas da citologia, e como a análise dos dados foi baseada em revisão de prontuários, muitos aspectos foram perdidos, sendo que a amostra foi prejudicada em seu número final.

CONCLUSÃO

A prevalência das lesões de alto grau de colo uterino foi de 90.2% no presente estudo, sendo que a acurácia da colposcopia para a detecção destas lesões foi de 89% o que gerou uma taxa de sobretratamento de 9.7% que permaneceu dentro do limite preconizado pela ASCCP.

APÊNDICE

TABELA 1: Faixa etária das pacientes

Idades	N	(%)	Média e DP*
< 25	5	(7.0)	22.2 (± 1.5)
25-29	18	(25.0)	27.2 (± 1.3)
30-49	39	(54.2)	38.6 (± 5.4)
≥ 50	10	(13.8)	54.0 (± 5.1)
Total	72	(100.0)	36.8 (± 10.0)

*DP: Desvio padrão

TABELA 2: Indicação de colposcopia

Citologia	N	(%)
ASC-H*	24	(33.3)
HSIL*	48	(66.7)
Total	72	(100)

*ASC-H: Células escamosas atípicas de significado indeterminado, quando não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau; HSIL: Lesão intraepitelial escamosa de alto grau.

TABELA 3: Associação da impressão colposcópica e o diagnóstico histopatológico

Colposcopia	Histopatológico (%)						Total	Valor de p
	Negativo	NIC I*	NIC II*	NIC III *	CEC*	AIS*		
Menor	1 (33.3)	0	0	2 (66.7)	0	0	3 (100)	
Maior	5 (7.2)	1 (1.4)	12 (17.4)	42 (61.0)	6 (8.7)	3 (4.3)	69 (100)	
Total	6 (8.3)	1 (1.4)	12 (16.7)	44 (61.1)	6 (8.3)	3 (4.2)	72 (100)	0,768**

*NIC: Neoplasia intraepitelial cervical; CEC: Carcinoma epidermóide microinvasor/invasor; AIS: adenocarcinoma *in situ*. **Teste não-paramétrico Qui-quadrado, $p < 0,05$

TABELA 4: Associação da impressão colposcópica e a presença de doença na peça cirúrgica

Colposcopia	Histopatológico (%)			
	Positivo	Negativo	Total	Valor de p
Menor	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100)	
Maior	63 (91.3)	6 (8.7)	69 (100)	
Total	65 (90.3)	7 (9.7)	72 (100)	0,268*

*Teste não-paramétrico Qui-quadrado, $p < 0,05$

TABELA 5: Acurácia da colposcopia e sobretratamento por faixa etária

Idades	Acurácia (%)	Sobretratamento (%)
< 25	40	60
25-29	94	11
30-49	97	0
≥ 50	70	20
Total	89	9.7

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ebisch RMF, Rovers MM, Bosgraaf RP, Pluijm-schouten HW Van Der, Melchers WJG. Evidence supporting see-and-treat management of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. 2015;(grade 1):59–66.
- Guldeniz AD, Turkan G, Murat BC. Is the loop electrosurgical excision procedure necessary for minor cervical cytological abnormalities? Asian Pacific J Cancer Prev. 2014;15(1):305–8.
- Smith HJ, Leath CA, Huh WK, Erickson BK. See-and-Treat for High-Grade Cytology: Do Young Women Have Different Rates of High-Grade Histology? J Low Genit Tract Dis [Internet]. 2016 Jul [cited 2016 Aug 2];20(3):243–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27243140>.
- INCA - Ações e Programas no Brasil - Controle do Câncer do Colo do Útero [Internet]. [cited 2017 May 5]. Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/conceito_magnitude.
- INCA - Ações e Programas no Brasil - Controle do Câncer do Colo do Útero [Internet]. [cited 2016 Mar 5]. Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio.
- Maria A, Rodrigues X, Diana M, Pinheiro L. Importância Do Exame Papanicolaou No Diagnóstico. Rev Multiprofissional Em Saude Do Hosp São Marcos. 2013;1:58–65.
- Nacional De Câncer I, Gomes JA, Silva D. MINISTÉRIO DA SAÚDE DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA O RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO. [cited 2017 Apr 29]; Available from: <http://colposcopia.org.br/files/consensos/arastreamentodocancerdocolodoutero2016corrigido-1448538996.pdf>.
- Kietpeerakool C, Cheewakriangkrai C, Suprasert P, Srisomboon J. Feasibility of the “see and treat” approach in management of women with “atypical squamous cell, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion” smears. J Obstet Gynaecol Res. 2009;35(3):507–13.
- Cho H, Kim JH. Treatment of the patients with abnormal cervical cytology: A “see-and-treat” versus three-step strategy. J Gynecol Oncol. 2009;20(3):164–8.
- INCA - CÂNCER - Tipo - Colo do Útero [Internet]. [cited 2016 Mar 4]. Available from: http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio.
- Bosgraaf RP, Mast P-P, Struik-van der Zanden PHTH, Bulten J, Massuger LF a G, Bekkers RLM. Overtreatment in a See-and-Treat Approach to Cervical Intraepithelial Lesions. Obstet Gynecol [Internet]. 2013;121(6):1209–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812454> \n <http://content.wkhealth.com/linkback/nurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-201306000-00011>.
- Al-Kalbani M, Price J, Thompson G, Ahmad S, Nagar H. Does cervical screening in young women aged 20–25 years lead to unnecessary and harmful interventions? Asian Pacific J Cancer Prev. 2015;16(15):6557–9.
- Rama C, Roteli-Martins C, Derchain S, Longatto-Filho A, Gontijo R, Sarian L, et al. Rastreamento anterior para câncer de colo uterino em mulheres com alterações citológicas ou histológicas. Rev Saude Publica [Internet]. 2008 Jun [cited 2016 Mar 6];42(3):411–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102008000300004&lng=en&nrm=iso&tlng=pt.
- Katz LMC, Souza ASR, Fittipaldi SO, Santos GDM, Amorim MMR. Agreement between cytology, colposcopy and cervical histopathology. Rev Bras Ginecol Obstet. 2010;32(8):368–73.
- Boonlikit S. Prevalence of high-grade cervical lesion in women with LSIL and HSIL cytology and prevalence of invasive cancer in women cytologically positive for malignancy. Asian Pacific J Cancer Prev. 2008;9(4):715–8.
- Tidy JA, Brown BH, Healey TJ, Daayana S, Martin M, Prendiville W, et al. Accuracy of detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia using electrical impedance spectroscopy with colposcopy. BJOG [Internet]. 2013 Mar [cited 2017 May 5];120(4):400–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23289897>.
- Public Health England. NHS Cervical Screening Programme Colposcopy and Programme Management. 2016;(20):11–2. Available from: <http://content.digital.nhs.uk/catalogue/PUB15968/cerv-scre-prog-eng-2013-14-rep.pdf>.
- Aue-Aungkul A, Punyawatanasin S, Natprathan A, Srisomboon J, Kietpeerakool C. “See and treat” approach is appropriate in women with high-grade lesions on either cervical cytology or colposcopy. Asian Pacific J Cancer Prev. 2011;12(7):1723–6.
- Reda S, Saad, M.D., Ph.D., 1* Amal Kanbour-Shakir, M.D., Ph.D. 1, Erxiong Lu, C.T. (A.S.C.P.), 2 Judith Modery, C.T. (A.S.C.P.) 2, and Anisa Kanbour MD, 1. Cytomorphologic Analysis and Histological Correlation of High- Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Postmenopausal Women. Diagn Cytopathol. 2006;34(7):467–71.
- Boulanger JC, Gondry J, Verhoest P, Capsie C, Najas S. Treatment of CIN after menopause. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001;95(2):175–80.

BASES DA BIOLOGIA MOLECULAR E MÉTODOS DISPONÍVEIS

Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva ¹

Ana Laura de Souza da Silva ²

Ana Carolina Gomes Trindade ³

Anne de Sena ⁴

1. Professor Adjunto Coordenador do Laboratório de Ginecologia Molecular do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo. Médico Assessor em Biologia Molecular do Laboratório Fleury Medicina e Saúde

2. Setor de Biologia Molecular do Laboratório Fleury Medicina e Saúde

3. Setor de Biologia Molecular do Laboratório Fleury Medicina e Saúde

4. Setor de Biologia Molecular do Laboratório Fleury Medicina e Saúde

INTRODUÇÃO

Os Papilomavírus Humanos são vírus da família *Papillomaviridae*. Eles infectam células epiteliais e têm a capacidade de causar lesões na pele ou mucosas. Causam diversos tipos de lesões como a verruga comum e a verruga genital ou condiloma, popularmente conhecida como “crista de galo”.

Elas têm crescimento limitado e com frequência regredem espontaneamente. É um vírus icosaédrico, não envelopado e com ácido nucléico constituído de DNA de dupla fita, circular. São pequenos e possuem, no seu genoma, molécula dupla de DNA, circular. O diâmetro do capsídeo é de 55 nm. Seu DNA possui 7900 pares de bases e seu peso molecular é de $5,2 \times 10^6$ daltons.

O DNA CIRCULAR PODE SER DIVIDIDO EM TRÊS SEGMENTOS:

1. Região regulatória (“long control region” – LCR);
2. Região precoce (“early” – E1 a E8);
3. Região tardia (“late” – L1 e L2).

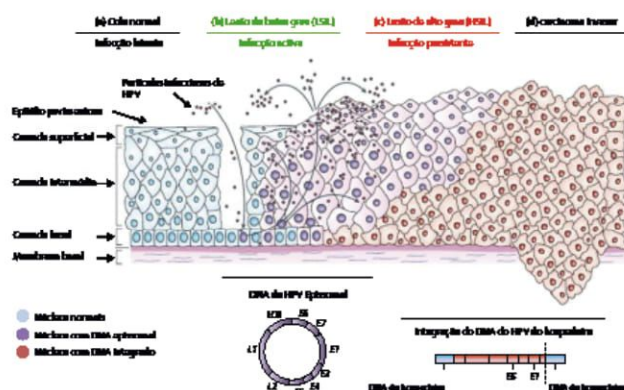


Figura 1 – Progressão do câncer cervical mediada pelo HPV bem como sua estrutura - *Nature Reviews Cancer* 7, 11-22, 2007

Os genes L codificam proteínas do capsídeo viral e os genes E codificam proteínas com funções reguladoras da atividade celular incluindo as oncoproteínas E6 e E7 as quais, por seu turno, interferem com a função dos genes supressores do crescimento tumoral *TP53* e *PRB*.

Os HPVs classificam-se em vários tipos e subtipos e variantes de um mesmo tipo, dependendo da semelhança na sequência dos nucleotídeos. Isto foi possível graças ao desenvolvimento das técnicas de hibridização molecular.

Quando existe menos do que 50% de semelhança com outros membros, é definido um novo tipo e dado um número na ordem da descoberta. Se

a semelhança é maior do que 50% caracteriza-se um subtipo e, se for próxima de 100%, os vírus são considerados como variantes do mesmo tipo. Desta forma, os papilomavírus são genotipados e não sorotipados.

De fato, observa-se desde já que as técnicas de Biologia Molecular têm vasta aplicação e importância em estudos virológicos incluindo, em especial, o diagnóstico.

Nesse sentido, no presente capítulo almeja-se oferecer ao leitor, um resumo das principais técnicas biomoleculares e suas aplicações na prática diária.

Cabe aqui ressaltar que a realização da Citologia Cérvico-Vaginal bem como Colposcopia e Anatomia-Patológica ainda permanecem como abordagem diagnóstica padrão para as lesões induzidas pelo HPV.

TESTES DE BIOLOGIA MOLECULAR APLICADOS AO HPV

Captura de Híbridos: Trata-se de abordagem diagnóstica aprovada pelo FDA e ANVISA muito semelhante aos imuno-ensaios do tipo ELISA. Realizada após coleta de células cérvico-vaginais por intermédio de escova específica, nessa técnica ocorre a hibridização entre o DNA do vírus e sondas para vírus de baixo e alto risco presentes no coquetel de reagentes denominadas respectivamente de A e B.

Os híbridos assim formados são capturados por anticorpos anti-híbridos presentes no revestimento dos poços das placas utilizadas na reação. Uma vez capturados, esses híbridos são detectados pela adição de substâncias que emitem luz e que possibilitam também a amplificação desse sinal.

Quanto maior o número de híbridos, maior será a emissão luminosa a qual é captada e quantificada por um luminômetro no interior do equipamento. De acordo com o fabricante (QIAGEN) resultados que mostrem valores de RLU (Unidades Relativa de Luz) com Cutoff maior ou igual a 1 indicam presença do vírus. É importante frizar que esses resultados dependem do número de células infectadas que são coletadas. Dessa forma, coletas com baixo número de células irão, fatalmente, resultar em um valor de RLU muito baixo e vice-versa.

Como pontos fortes da técnica salientam-se a facilidade da coleta e da execução do exame bem como a grande disseminação da mesma mantendo-se, no entanto, um alto grau de reprodutibilidade entre laboratórios. É um exame útil no diagnóstico e acompanhamento da infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV). Identifica 18 tipos do HPV, divididos em sondas de baixo e alto risco para câncer do colo do útero. Permite a detecção de 1 pg/mL de DNA-HPV, equivalente a 0,1 cópia de vírus por célula.

Como pontos questionáveis, devemos ressaltar que a Captura de Híbridos, infelizmente, não possui controles internos para cada uma das pacientes de forma individual e sim para a placa como um todo.

Essa falha, se levada a sério, tornaria altamente questionável os testes considerados negativos os quais podem ocorrer por coleta ineficiente (face externa de lábios maiores e menores, lesões muito queratinizadas etc) ou também pela presença de eventuais inibidores da reação como cremes vaginais, géis etc. As sondas utilizadas carecem também de melhor especificidade (Boulet et al 2010).

A Captura de Híbridos não identifica os tipos virais do HPV, e sim os grupos virais. Como já referido, o teste possui dois pools de sondas, uma para os vírus de baixo risco (não oncogênicos, ou seja, que não causam o câncer) que pesquisa os tipos virais 6, 11, 42, 43 e 44; e outra para os vírus de alto risco (oncogênicos ou que podem causar o câncer) que pesquisa os tipos virais 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68.

A mesma empresa fabricante da Captura de Híbridos deve lançar, em breve, o teste para diagnóstico de HPV baseado na técnica Luminex.



Figura 2 - Esquema ilustrativo da Captura de Híbridos

REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) é um método que utiliza a síntese enzimática do DNA, determinando a amplificação específica e exponencial de um determinado fragmento desse ácido nucléico em milhões de vezes.

No caso do HPV o DNA a ser estudado pode ser coletado por escova endocervical, lavado vaginal e por fragmento de biópsia a fresco ou bloqueado em parafina.

Essa técnica utiliza-se de uma enzima capaz de sintetizar DNA a partir de apenas uma cópia dessa molécula, em reação que inclui ciclos de aquecimentos e resfriamentos sucessivos. Essa enzima foi isolada de bactérias (*Thermus aquaticus*) capazes de sobreviver em altas temperaturas no parque de Yellowstone nos EUA.

A realização dessa reação na presença de primers (sequências iniciadoras específicas para um determinado tipo viral) permite a amplificação do DNA desejado, mesmo que presente em quantidades ínfimas.

No diagnóstico do HPV pode-se ainda lançar mão dos chamados "degenerate primers", em especial daqueles chamados MY09 e MY11 além dos GP05 e GP06, os quais possibilitam, em um único tubo, a pesquisa de vários tipos virais simultaneamente.

Nessa eventualidade, existe ainda a necessidade de estudo complementar para a identificação do tipo viral específico. Isso poder ser feito, por exemplo, com enzimas de restrição e recebe o nome de PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) necessitando ainda de eletroforese posterior (Bernard et al, 1994).

Outra metodologia de genotipagem denominada LINEAR ARRAY HPV (ROCHE) é um teste qualitativo *in vitro* para detecção do Vírus do Papiloma Humano em amostras clínicas capaz de detectar um grande número de tipos virais. O referido teste também é reconhecido pelo FDA e Anvisa.

De fato, o teste utiliza a amplificação do DNA de HPV utilizando-se da Reação de Polimerização em Cadeia (PCR) com posterior hibridização de ácidos nucléicos sendo capaz de detectar trinta e sete genótipos de HPV anogenital [6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 (MM9), 81, 82 (MM4), 83 (MM7), 84 (MM8), IS39 e CP6108] de HPV em células cervicais colhidas nos frascos de Meio de Colheita de Células Cobas® PCR (Roche Molecular Systems, Inc.), Solução PreservCyt® (Cytyc Corp.) e Fluido Conservante SurePath® (BD Diagnostics-TriPath).

O método, muito sensível, é capaz de detectar infecções a partir de 100 cópias/ml além possuir controles internos individuais.

REAL TIME PCR

Uma tecnologia inovadora denominada *Real Time PCR* (PCR em tempo real), permite a detecção do HPV (ou de outros agentes infecciosos) sem a necessidade de eletroforese ou hibridizações posteriores à PCR. A análise de positividade ou negatividade se faz pela análise, em tempo real na tela do computador.

De fato, a referida técnica se baseia na emissão luminosa que ocorre dentro dos poços de reação graças a reagentes químicos que emitem luz na medida em que ocorre amplificação específica do DNA de HPV.

No que tange a contaminações por amplicons, é uma técnica muito segura, uma vez diminui, substancialmente, o risco de contaminação ambiente uma vez que não existe a necessidade de se abrir os tubos após o término da reação.

Um dos testes comercialmente disponíveis e que se utiliza dessa metodologia é o Cobas® 4800 Human Papillomavirus (ROCHE), trata-se de um teste qualitativo *in vitro* para a detecção desse vírus.

O teste possibilita a detecção de 14 tipos de HPV de alto risco (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) numa única análise sendo capaz de identificar o tipo específico de HPV quando se tratar de infecções causadas pelos tipos 16 e/ou 18. Um teste, muito semelhante a esse, foi recentemente lançado pela ABBOTT. Ambos tem a sua própria extração de ácidos nucléicos automatizada e acoplada ao preparo das placas cabendo ao operador simplesmente colocar as placas de PCR no termociclador.

As amostras de células cervicais podem ser colhidas em Meio de Colheita de Células Cobas® PCR (Roche Molecular Systems, Inc.), Solução PreservCyt® (Cytyc Corp.) e Fluido Conservante SurePath® (BD Diagnostics-TriPath).

HIBRIDIZAÇÃO *IN SITU*

A hibridização *in situ* (HIS) detecta sequências específicas de DNA ou RNA utilizando-se sequência complementar de ácidos nucléicos (sonda) marcados radioativa ou quimicamente.

Quando em condições ideais essa técnica traz a possibilidade de detectar-se não somente o tipo viral e a sua localização das áreas infectadas, mas principalmente o estado físico do vírus, se epissomal ou incorporado ao genoma da célula hospedeira.

Alguns autores se utilizam dessa técnica com resultados e conclusões relevantes, principalmente no que tange à presença de partículas virais incorporadas ao genoma, e seu papel prognóstico (Cooper, 1997).

A hibridização *in situ* pode ser realizada em material bloqueado em parafina, raspados citológicos ou ainda em biópsias congeladas.

Esta metodologia permite a localização do DNA ou RNA viral de forma específica em células definidas ou mesmo cromossomos isolados. Entretanto, é metodologia laboriosa e de sensibilidade relativamente baixa.

De fato, fixações histológicas com solução de formalina não tamponada por mais de 24 horas podem comprometer esses resultados e reações falso-negativas podem acontecer.

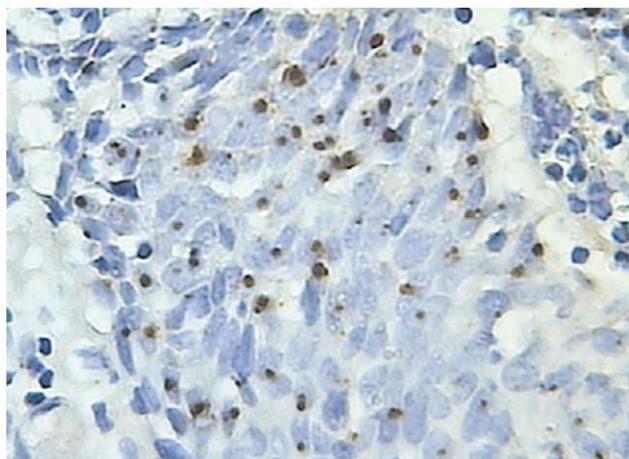


Figura 3 - Hibridização *in situ* em amostra de condiloma acuminado positiva para HPV do tipo 6 (A) e carcinoma *in situ* positiva para HPV do tipo 16 (B). As células positivas para HPV apresentam núcleo acastanhado.

Os ensaios sofisticados de *microarray* ou *microarranjos de DNA*, amplamente utilizados em pesquisa científica, também são utilizados no diagnóstico e genotipagem do HPV.

De fato, já é comercialmente disponível o PapilloCheck HPV Screening da empresa Greiner Bio-One o qual detecta e simultaneamente oferece a genotipagem de 24 tipos de HPV sendo 6 de baixo risco (6, 11, 40, 43 e 44) e 18 de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73 e 82).

O teste que se baseia na amplificação por PCR de um fragmento de 350 bp da região E1 dos HPV, possui controles internos individuais, para cada caso, permitindo acesso a informações importantes e que podem interferir com os resultados tais como homogeneidade dos spots, preparação de amostras, hibridização do DNA e PCR.

As amostras de células cervicais podem ser colhidas em Solução PreservCyt® (Cytoc Corp.), Fluido Conservante SurePath® (BD Diagnostics-TriPath) e Meio de Conservação da Captura de Híbridos (Qiagen).

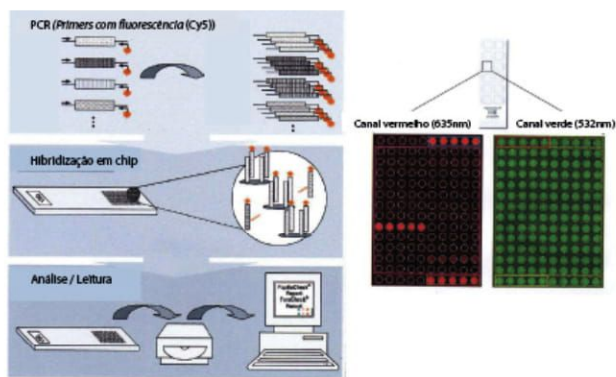


Figura 4 – Esquema ilustrativo da técnica de *microarray*

DETECÇÃO DO RNA MENSAGEIRO PARA AS ONCOPROTEÍNAS E6 E E7

Trata-se de abordagem diagnóstica que detecta a presença dos RNAs mensageiros que codificam a síntese das oncoproteínas virais E6 e E7 as quais interferem fortemente nos sistemas de reparo de DNA.

De fato, a proteína E6 desempenha importante papel nos processos que culminam com transformação celular neoplásica, em especial pelo

fato dessa proteína interagir de maneira a acelerar os mecanismos de degradação fisiológica da proteína supressora do crescimento tumoral p53, fenômeno esse que interfere profundamente nos mecanismos de apoptose e de reparo do DNA.

Outras funções de E6 incluem: a) ativação da enzima telomerase favorecendo mecanismos de imortalização celular, b) transativação da sequência promotora do oncogene c-myc, c) indução de aumento na expressão do Receptor do Fator de Crescimento Epidermal (EGFR) (Sonnex, 1998).

Da mesma forma que E6, a proteína codificada pelo gene E7 também exerce papel importante nos mecanismos de transformação celular, não por intermédio de p53, mas por interagir com a proteína supressora de tumores pRb (retinoblastoma) e aumentar sua degradação pela via ubiquitina-proteassomo, a mesma via envolvida na degradação de p53. Outros pontos de interação com E7 incluem a proteína p21, p27, ciclina A, além de membros da família de fatores de transcrição AP-1 (Sonnex, 1998).

O teste que detecta a presença dos RNAs mensageiros para essa proteína é conhecido no Brasil como Teste E6/E7 sendo fabricado pela empresa Biomerieux com reconhecimento pela Anvisa.

O referido teste utiliza-se da técnica chamada Real Time NASBA (Nucleic Acid Sequence Based Amplification) dentro da qual é realizada a transcrição *in vitro* a partir de moléculas de RNA mensageiro viral para E6 e E7. O nome comercial no Brasil é NucliSENS EasyQ HPV test (Biomerieux). A reação ocorre a 41°C de forma isotérmica de maneira a evitar amplificação de DNA genômico viral.

A detecção da positividade também é obtida por emissão luminosa que ocorre dentro dos poços de reação na medida em que acontece a transcrição *in vitro*. Esse teste detecta os RNAs mensageiros dos 5 tipos virais mais prevalentes nas neoplasias malignas (16, 18, 31, 33 e 45).

Temos recomendado a utilização desse exame após um teste de DNA (PCR, Captura ou Array) positivo para vírus de alto risco sendo que as taxas de positividade de E6 e E7, nessa situação, não costumam ultrapassar 30% dos casos em nossa experiência.

As amostras de células cervicais podem ser colhidas em Solução PreservCyt® (Cytoc Corp.) e Solução de Conservação da Captura de Híbridos (Qiagen)

Um aspecto importante a ser comentado diz respeito ao fato do mesmo estar restrito a apenas 5 tipos virais o que diminuiria sua sensibilidade. Entretanto o valor preditivo positivo desse teste é várias vezes superior aos outros (Szarewski et al 2008).

REFERÊNCIAS

- Gaëlle A. V. Boulet, Isabel M. Micalessi, Caroline A. J. Horvath, Ina H. Benoy, Christophe E. Depuydt and Johannes J. Bogers Nucleic Acid Sequence-Based Amplification Assay for Human Papillomavirus mRNA Detection and Typing: Evidence for DNA Amplification Journal Clin Microbiol 2524–2529 (48): 7, 2010.
- Bernard HU, Chan SY, Manos MM, Ong CK, Villa LL, Delius H, Peyton CL, Bauer HM, Wheeler CM. Identification and assessment of known and novel human papillomaviruses by polymerase chain reaction amplification, restriction fragment length polymorphisms, nucleotide sequence, and phylogenetic algorithms. J Infect Dis.;170(5):1077–85, 1994.
- Cooper K. Labelling pattern obtained by non-isotopic *in situ* hybridization as prognostic factor in HPV-associated lesions. J Pathol.;182(3):367–8, 1997.
- Szarewski, A., L. Ambrosine, L. Cadman, J. Austin, L. Ho, G. Terry, S. Liddle, R. Dina, J. McCarthy, H. Buckley, C. Bergeron, P. Soutter, D. Lyons, and J. Cuzick. 2008. Comparison of predictors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 17:3033–3042.

VULVAR HYPERTROPHIC HERPES SIMPLEX IN AN AIDS PATIENT: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

HERPES SIMPLEX HIPERTRÓFICO VULVAR EM UMA PACIENTE COM AIDS: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Gabriel Keller¹
Pedro Almada¹
Daniel Caçador¹
Gutemberg Almeida²
Yara Furtado²

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
2. Instituto de Ginecologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Conflicts of interest: The authors declare no competing interests.

Corresponding author:

Yara Furtado, MD
Instituto de Ginecologia,
Rua Moncorvo Filho, 90
Rio de Janeiro, RJ, Brazil 20211-340
yarafurtadorj@gmail.com / +552122341730

RESUMO

O herpes simples hipertrófico genital é uma apresentação rara da infecção herpética geralmente observada em indivíduos HIV positivos, tanto nos imunocomprometidos quanto naqueles com imunidade preservada. A presença de lesões hipertróficas na vulva é particularmente rara, com apenas 21 casos publicados até hoje. Neste caso, uma paciente feminina de 31 anos com SIDA se apresenta à nossa clínica com uma úlcera vulvar hipertrófica e dolorosa, cujo diagnóstico é estabelecido através de um esfregaço citológico de Tzanck e é definitivamente confirmado através de imunocitoquímica. Essa paciente apresentou uma resposta surpreendentemente rápida ao tratamento com aciclovir em monoterapia, contrastando com todos os demais casos publicados e contradizendo os relatos de que a apresentação hipertrófica do herpes simples estaria associada à resistência ao aciclovir. Desse modo, este artigo introduz o esfregaço de Tzanck como um procedimento a beira-leito de baixo custo aplicável no diagnóstico do herpes hipertrófico genital. Além disso, foi realizada uma revisão da apresentação clínica e dos tratamentos para o herpes hipertrófico vulvar previamente reportados na literatura.

Descritores: Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, Herpes Genital, HIV, Úlcera, Doenças da Vulva

INTRODUCTION

Hypertrophic herpes simplex genitalis (HHSG) is a rare presentation of HSV1 or HSV2 infection, typically seen in HIV-infected patients with or without immunodeficiency, and has been more commonly observed in male subjects.^{1,2} Vulvar HHSG has been particularly uncommon, with only 21 cases published as yet. This atypical presentation may mimic genital malignancy, which may lead to unnecessary surgical excision of the lesion causing unwarranted morbidity.¹ Therefore, it is important for physicians who treat sexually transmitted diseases to be aware of this clinical condition.

CASE DESCRIPTION

A 31-year-old African-American female patient infected with HIV was referred due to genital ulcer disease. She mentioned irregular use of lamivudine + lopinavir/ritonavir for 3 years and presented with CD4 of 70 cells/L and a viral load of 234.000 copies/mL. She

ABSTRACT

Hypertrophic herpes simplex genitalis is a rare presentation of herpetic infection typically observed in HIV-infected individuals with or without immunodeficiency. Vulvar hypertrophic lesions are particularly uncommon, with only 21 cases reported thus far. This case reports a 31-year-old female patient with AIDS presenting with a painful vulvar hypertrophic ulcer, whose diagnosis was established through Tzanck smear cytology and confirmed by immunostaining. This patient presented an unexpectedly rapid response to acyclovir monotherapy, which contrasts with all other published cases, and contradicts the reported association between the hypertrophic herpes phenotype and resistance to acyclovir. We herein firstly introduced the Tzanck smear as an inexpensive point-of-care tool valuable for the diagnosis of hypertrophic herpes genitalis. The clinical presentation and treatments for vulvar hypertrophic herpes published to date were also reviewed.

Keywords: AIDS, Herpes Genitalis, HIV, Ulcer, Vulvar Diseases

experienced genital pruritus for 3 months followed by a severely painful genital ulcer associated with malodour, chronic diarrhea and oral candidiasis over the last month. She denied sexual contact for one year and reported a history of treated syphilis and recurrent herpes labialis.

On examination there was an extensive vegetative lesion in the right labius majus, with elevated borders, soft consistency and a purulent base (Fig. 1A). Painful nonsuppurative inguinal nodes were palpated bilaterally. A Tzanck smear was obtained and stained with Papanicolaou stain, revealing giant multinucleated epithelial cells (Fig. 2). No atypical cells were visualized. The smear later showed positivity for HSV- 1/2 in the immunostaining.

She was treated with oral acyclovir 400mg t.i.d. for 10 days plus a single dose of azithromycin for the empirical coverage of chancroid. On follow-up 1 week later, there was complete pain resolution, ulcer re-epithelization, and involution of the hypertrophic aspect (Fig 1B). Acyclovir treatment was extended to complete 17 days. After 2 weeks of treatment, the lesion was flat and showed only residual skin discoloration (Fig 1C).

DISCUSSION

Vulvar HHSG usually presents as a painful mass with overlying ulceration, although non-ulcerated lesions were also reported,^{3,4} and associated inguinal lymphadenopathy is a frequent finding (Table 1). Therefore, common diagnostic hypotheses for these lesions include vulvar malignancy with lymph node metastasis, lymphoproliferative disorders and HPV associated condyloma, commonly leading to unnecessary surgical removal.¹

Although HHSG is associated with HIV, the presence of advanced immunosuppression has not been common among vulvar HHSG patients. However, according to CDC criteria, chronic ulcers associated with herpes simplex are considered an AIDS-defining illness.⁵ In light of the reported cases of HHSG with preserved immunity, a revision of this CDC criterion should probably be considered.

Immunohistochemistry and PCR of a biopsy or surgical specimen have been the preferred methods to confirm HHSG diagnosis. In this case the Tzanck smear, which is a cytology technique validated to diagnose typical herpetic infections, was proven useful also in the diagnosis of hypertrophic herpes. HHSG can be suggested by the presence of multinucleated giant epithelial cells, which are considered pathognomonic for herpesviridae infection.⁶ Therefore, we propose the Tzanck smear as a rapid and low-cost diagnostic tool for HHSG in resource-limited settings.

HHSG has been repeatedly reported to be associated with viral resistance to acyclovir and derivatives, leading some authors to propose that the hypertrophic form is a hallmark of viral resistance.^{4,7,8} Although an adequate response to acyclovir or valacyclovir was rarely reported,^{7,9} a protracted response was the rule among these cases. A series of 14 cases of HHSG² mostly treated with both acyclovir and imiquimod, which can hasten ulcer cure,¹⁰ reported a median time to cure of 40.9 days. Therefore, the response to acyclovir monotherapy in 14 days herein reported significantly differs from the HHSG resistance pattern published thus far. Among resistant HHSG, imiquimod has proven increasingly useful. Foscarnet and tacrolimus are alternatives options.^{2,10}

In conclusion, vulvar HHSG is a rare disease and should be remembered as a potential cause of tumors and hypertrophic ulcers in HIV-infected patients. The Tzanck smear may ease the diagnosis of this condition, preventing unwarranted surgical resection of these lesions. Although acyclovir resistance is common among these patients, it is certainly not a hallmark of this presentation. However, associating imiquimod should probably be considered for all cases of vulvar HHSG as it has been more consistently associated with HHSG cure.

CONSENT

Written informed consent was obtained for publication of this case report and accompanying images

TABLE 1 Clinical cases of vulvar hypertrophic herpes simplex infection

Case	Sex	Immunosuppression	Diagnosis	Treatment	Response
1	Male	CD4 1000/mm ³	PCR positive for HSV	Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
2	Male	CD4 1000/mm ³	PCR positive for HSV	Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
3	Male	CD4 1000/mm ³	PCR positive for HSV	Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
4	Male	CD4 1000/mm ³	PCR positive for HSV	Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
5	Male	CD4 1000/mm ³	PCR positive for HSV	Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
6	Male	CD4 1000/mm ³	PCR positive for HSV	Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
7	Male	CD4 1000/mm ³	PCR positive for HSV	Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
8	Male	CD4 1000/mm ³	PCR positive for HSV	Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
9	Male	CD4 1000/mm ³	PCR positive for HSV	Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
10	Male	CD4 1000/mm ³	PCR positive for HSV	Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH
				Acyclovir 400mg BID	Resolution HH

[illegible]

Figure 2: *Tzanck smear showing a multinucleated giant epithelial cell.*

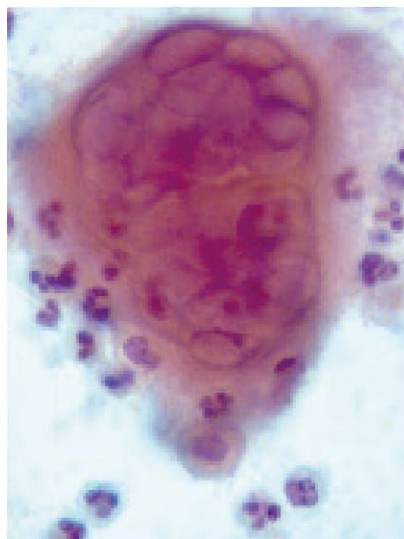


Figure 2

REFERENCES

1. B. Domfeh A, Silasi D-A, Lindo F, Parkash V. Chronic Hypertrophic Vulvar Herpes Simulating Neoplasia: Int J Gynecol Pathol. 2012 Jan;31(1):33–7.
2. Leeyaphan C, Surawan TM, Chirachanakul P, Prasertworonun N, Punyaratabandhu P, Omcharoen V, et al. Clinical characteristics of hypertrophic herpes simplex genitalis and treatment outcomes of imiquimod: a retrospective observational study. Int J Infect Dis. 2015 Apr;33:165–70.
3. Lanzafame M, Mazzi R, Di Pace C, Trevenzoli M, Concia E, Vento S. Unusual, rapidly growing ulcerative genital mass due to herpes simplex virus in a human immunodeficiency virus-infected woman. Br J Dermatol. 2003 Jul;149(1):216–7.
4. Mosunjac M, Park J, Wang YF, Tadros T, Siddiqui M, Bagirov M, et al. Genital and perianal herpes simplex simulating neoplasia in patients with AIDS. AIDS Patient Care STDs. 2009;23(3):153–8.
5. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT, et al. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years--United States, 2008. MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep. 2008 Dec 5;57(RR-10):1–12.
6. Ruocco E, Brunetti G, Del Vecchio M, Ruocco V. The practical use of cytology for diagnosis in dermatology: Practical use of cytodiagnosis in dermatology. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011 Feb;25(2):125–9.
7. Maharaj R, Parboosing R, Moodley M, Naicker S, Ramdial PK. An unusual hypertrophic genital mass lesion—A diagnostic and treatment dilemma. J Clin Virol. 2009 Dec;46(4):303–4.
8. Boothby M, Radcliffe K. An unusual vulval lesion in an HIV-infected woman. Int J STD AIDS. 2007;18(3):218–9.
9. Ranu H, Lee J, Chio M, Sen P. Tumour-like presentations of anogenital herpes simplex in HIV-positive patients. Int J STD AIDS. 2011 Apr;22(4):181–6.
10. Sbidian E, Battistella M, LeGoff J, Lafaurie M, Bézier M, Agbalika F, et al. Recalcitrant Pseudotumoral Anogenital Herpes Simplex Virus Type 2 in HIV-Infected Patients: Evidence for Predominant B-Lymphoplasmocytic Infiltration and Immunomodulators as Effective Therapeutic Strategy. Clin Infect Dis. 2013 Dec 1;57(11):1648–55.
11. McKendry A, Narayana S, Browne R. Atypical presentations of genital herpes simplex virus in HIV-1 and HIV-2 effectively treated by imiquimod. Int J STD AIDS. 2015 May;26(6):441–3.
12. Dosekun O, Farrugia P, Lewis F, Sethi G. Vulval disease in HIV-positive women attending a tertiary vulval dermatology clinic over a five-year period. Int J STD AIDS. 2013 Oct;24(10):834–6.
13. Strehl JD, Mehlhorn G, Koch MC, Harrer EG, Harrer T, Beckmann MW, et al. HIV-associated Hypertrophic Herpes Simplex Genitalis With Concomitant Early Invasive Squamous Cell Carcinoma Mimicking Advanced Genital Cancer: Case Report and Literature Review. Int J Gynecol Pathol. 2012 May;31(3):286–93.
14. Amaral RLG do, Giraldo PC, Cursino K, Gonçalves AK, Eleutério Jr J, Giraldo H. Nodular vulvar herpes in an HIV-positive woman. Int J Gynecol Obstet. 2009;107(3):255–255.
15. Yudin MH, Kaul R. Progressive Hypertrophic Genital Herpes in an HIV-Infected Woman despite Immune Recovery on Antiretroviral Therapy. Infect Dis Obstet Gynecol. 2008;2008:1–4.
16. Hanjani NM, Foster DC, Scott GA, Mercurio MG. A genital mass due to herpes simplex virus in a renal transplant recipient. J Low Genit Tract Dis. 2007 Jul;11(3):173–6.
17. Beasley KL, Cooley GE, Kao GF, Lowitt MH, Burnett JW, Aurelian L. Herpes simplex vegetans: atypical genital herpes infection in a patient with common variable immunodeficiency. J Am Acad Dermatol. 1997 Nov;37(5 Pt 2):860–3.