

SBDST



DST

Journal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis

Revista da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis, São Paulo, 1989

VOL 1 N° 1 ABRIL/MAIO/JUNHO 1989

**Infeções
por Chlamydia**

**AIDS
Sarcoma
de Kaposi
epidêmico**

**Herpes
Genital**

**Ácidos nucleicos
como metodologia
de diagnóstico
em DST**

**Papilomavirose
humana**



DST

Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis

DST — J bras Doenças Sex Transm 1

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis

Diretoria 80/90

Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis

Av. Roberto Silveira, 123 — Niterói — Rio de Janeiro — 24230 — Tels.: (021) 710-1549 e 711-4766

Presidente: Mauro Romero Leal Passos (RJ)
1º Vice-Presidente: Humberto Jonas Abrão (MG)
2º Vice-Presidente: Tomaz Barbosa Isolan (RS)
1º Secretário: Gutemberg Leão de Almeida Filho (RJ)
2º Secretário: José Trindade Filho (RJ)
1º Tesoureiro: Marcelo Faulhaber (RJ)
2º Tesoureiro: Corinho Santos (GO)
Diretor Científico: José Vinicius Cruz (RS)

Conselho Editorial

Editor Chefe

Mauro Romero Leal Passos

Co-Editores

Adriana Lucy Ramos da Costa Moreira
Cristiane Guimarães Fonseca
Gutemberg Leão de Almeida Filho
Humberto Jonas Abrão
José Vinicius Cruz
Paulo da Costa Lopes
Roberto Souza Salles
Roberto Zajdenverg
Robinson Carvalho de Paiva
Rubem de Avelar Goulart Filho

Comissão Editorial

André Gomes
Anna Ricordi Bazin
Antonio Carlos Pereira Júnior
Eunice de Castro Soares Martins
Fabiano da Costa Carvalho
Gesmar Volga Haddad Herdy
Italvar Cruz Rios
Ivo Monteiro de Barros
José Augusto Pantaleão
José Seba
José Trindade Filho
Ledy do Horto dos Santos Oliveira
Luiz Fernando Goes de Siqueira
Marcelo Faulhaber
Paulo Sérgio Vieiro Naud
René Garrido Neves
Tomaz Barbosa Isolan
Walter Tavares

Endereço Científico/Scientific Address

DST — Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis

Caixa Postal, 590
20001 — Rio de Janeiro — RJ

ecn

Editora Científica Nacional Ltda.
Av. Almirante Barroso, 97 —
Grupos 1205 a 1210
20031 — Rio de Janeiro — RJ
Tels.: 262-2825 — 262-2149 e 262-2247

Direção Geral

E. Carvalho Neto

Direção Comercial

Valfrido B. Cardoso

Diretoria Médica

J. Soly Torres

Assessoria Especial

Maria Luiza Carvalho Doneda

Sergio Herdy

Tesouraria

C. Custódio

Contabilidade

Oriando Gualberto

Auxiliar Administrativo

Rose Mary de S. Esteves

Compras e Expedição

Ivo Doneda

Assinaturas

Maria Clara Carvalho

Revisão

Salvador Pittaro

Produção

Xisto Campos
Ana Maria da Rocha
Marli M. Barboza
Maria Cristina Aguiar
Dilma Barros
Lourdes Oliveira
Ledi Damasceno Teixeira

Recepção

Dalva Oliveira

Tráfego

Jorge da Silva
Francisco Medeiros

Publicidade em São Paulo

Vicente Capelli Jr.
Tel.: (011) 296-2493 ou
Central BIP 815.3344 — Código 694 K

Pede-se permuta — Exchange requested — On prie l'échange — Se solicita el canje — Man bittet um Austausch — Si prega lo scambio

Instruções aos Autores

DST — Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis

Observações Gerais — Artigos inéditos escritos em língua portuguesa devem ser enviados para:

Dr. Mauro Romero Leal Passos
DST — Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis
Caixa Postal 590
20001 — Rio de Janeiro — RJ

Todos os artigos são submetidos à análise dos editores. Devem ser enviados em duplicata, datilografados em um só lado do papel, com espaço duplo e margens largas. A autorização para reprodução de ilustrações, tabelas etc. é responsabilidade do autor. Uma vez aceito para publicação torna-se o artigo propriedade permanente de ECN-Editora Científica Nacional Ltda. e não pode ser reproduzido por nenhum modo ou meio, em parte ou totalmente, sem autorização escrita.

Estrutura do artigo

A primeira página deve conter o título do trabalho, nome dos autores e da instituição onde foi realizado. Os títulos dos autores devem indicar apenas o essencial!

Resumos — em português e inglês (inclusive títulos), com no máximo 30 linhas datilografadas.

Tabelas e ilustrações — devem ser enumeradas em arábicos e preparadas em folhas separadas, inclusive legendas, ilustrações não são aceitas em negativo. Fotos coloridas serão cobradas do autor. No verso de cada ilustração devem constar as palavras "para cima" e "para baixo" e o número da figura.

Referências — devem incluir apenas as publicações referidas no texto. Podem ser distribuídas por ordem alfabética ou na ordem de citação no texto.
a — *Artigos publicados em periódicos* — 1. Sobrenome dos autores seguidos das iniciais do primeiro nome ("et al" ou "e cols" não bastam); 2. Título completo do artigo; 3. Abreviatura do periódico seguida de vírgula; 4. Volume em arábicos; 5. Número do fascículo entre parênteses seguido de dois pontos; 6. Primeira e última páginas seguidas de vírgula; 7. Ano da publicação seguido de ponto.

b) — *Livros* — 1. Sobrenome dos autores com iniciais dos primeiros nomes; 2. Título completo; 3. Nome e domicílio dos editores e ano da publicação entre parênteses.

Endereço dos autores: endereço postal exato e completo do autor sênior, ou mais de um, se necessário. Unitermos: em inglês e português, de acordo com publicação-padrão do Index Medicus.

Separatas: de cada trabalho serão enviadas 30 separatas ao autor sênior. Para quantidades maiores, pedir orçamento previamente.

como tornar-se assinante

1) Escolha a revista

Arquivos Brasileiros de Medicina — bimestral
NCz\$ 10,00 por 1 ano
NCz\$ 15,00 por 2 anos
NCz\$ 20,00 por 3 anos

Jornal Brasileiro de Psiquiatria — bimestral
NCz\$ 10,00 por 1 ano
NCz\$ 15,00 por 2 anos
NCz\$ 20,00 por 3 anos

Revista Brasileira de Neurologia — bimestral
NCz\$ 10,00 por 1 ano
NCz\$ 15,00 por 2 anos
NCz\$ 20,00 por 3 anos

Anais Brasileiros de Dermatologia — bimestral
NCz\$ 20,00 por 1 ano
NCz\$ 25,00 por 2 anos
NCz\$ 30,00 por 3 anos

DST — Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis — trimestral
NCz\$ 10,00 por 1 ano
NCz\$ 15,00 por 2 anos
NCz\$ 20,00 por 3 anos

2º) Envie cheque nominal em favor de

ECN-Editora Científica Nacional
Caixa Postal 590
20001 — RIO — RJ

3º) Não se esqueça do nome e endereço completos além da especialidade e de informar a revista desejada

Editora Científica Nacional Ltda.

Av. Almirante Barroso, 97 - salas 1205 a 1210
20031 - Rio de Janeiro - RJ
Tels.: 262-2825
262-2247
262-2149

DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis

DST – J bras Doenças Sex Transm. Vol 1, Nº 1 – 1989.

Sumário

Expediente

1

Editorial. Passos MRL

3

Infecções por Chlamydia. Mardh PA & Taylor-Robinson D.

5

AIDS, Sarcoma de Kaposi Epidêmico. Setúbal S, Zajdenverg R, Netto PG.

15

Herpes Genital. Oliveira LHS.

21

Ácidos Nucléicos como Metodologia de Diagnóstico em Doenças Sexualmente Transmissíveis. Abrão H.

23

Papilomavírose Humana. Passos MRL, Almeida GL, Lopes PC, Oliveira LHS, Fonseca CG.

29

Como se tornar Sócio da Sociedade Brasileira de DST.

Editorial

Os humanos são seres políticos e sociais. Assim, possuem características de se agruparem em regiões para formarem nações. Nestas, as pessoas se unem em torno de pensamentos políticos, religiosos, de classes sociais, profissões e até especialidades de um exercício profissional.

Tudo isto é extremamente sadio, interessante e de suma importância para a natureza humana. Pois, destas reuniões surgem idéias, amizades, conflitos, que na verdade fazem crescer os homens preparados para esta convivência. Para os não acostumados com o debate sobram a inveja, o ciúme, a rai-va, o ódio e o local ideal para seu aprimoramento e crescimento interno e externo como homem per-tencente a um sistema que não sabe como surgiu e como tudo isto irá terminar. Se é que vai terminar. O homem por não ter estas questões bem resolvidas é um ser inquieto, questionador, à procura de alguma coisa. Nestes caminhos uns conseguem dar dez passos em um minuto, outros cinco, outros dois. Isto pode representar que um corre e que o outro vai devagar. Mas pode representar também que ambos estão em seus limiares de normalidade, não sendo verdadeiramente pressa ou atraso. O mais interessante é que isto pode variar com a idade, situação conjugal, sexual, econômica e com o ambiente que cerca este indivíduo. O ser humano, dependendo de inúmeros fatores, pode respon-der diferentemente às várias situações. Disto, temos consciência que o importante não é ser nem mais nem menos, mas sim exatamente o que se pode ser.

Fazer algo, às vezes pode magoar uns. Contudo o não fazer pode ferir muitos, além de correr-se o risco de chegar ao fim da jornada desanimado por algo que podia, e na maioria das vezes devia, ter sido feito.

Não temos medo de errar. Porque não medimos esforços para alcançar o bem comum.

Por tudo isto fundamos a Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis, uma enti-dade médico-científica que pretende ser ampla, aberta às discussões e estudos destas patologias. Desejamos também fomentar a elaboração de grupos de base, falando uma mesma linguagem para com isto formar um verdadeiro alicerce educacional e científico, que servirá de apoio para o combate de tabus e preconceitos que tanto envolvem o amor, o sexo, a moral, o sangue e a morte.

Sentimo-nos prontos para o intercâmbio com todas as Entidades públicas e privadas, Sociedades, Associações, Ligas e Uniões, tornando assim mais rica nossa convivência.

O nosso Jornal, o Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis, vem ocupar um espaço cien-tífico que agora publicará artigos daqueles que se interessem em prestigiar uma revista científica es-pecificamente sobre doenças de transmissão sexual.

Este trabalho representa um esforço muito grande que só foi possível graças ao apoio de homens da iniciativa privada e pública, que investiram parte de seus recursos no ideal de outros homens que acreditam que a função mais nobre da ciência é de tentar aliviar a canseira da existência humana.

A todos, agradecemos.

Infecções por Chlamydia

Per-Anders Mårdh¹
David Taylor-Robinson²

EPIDEMIOLOGIA

Causa comum, se não a mais freqüente, de DST

Em muitos países a *Chlamydia trachomatis* é, provavelmente, o agente mais comum de doenças transmitidas sexualmente (DST). Cerca de metade dos casos de uretrite não gonocócica masculina é causada por esta bactéria. No sexo feminino as infecções genitais por *Chlamydia* são igualmente freqüentes: culturas positivas para este agente obtêm-se em um quinto a um quarto das mulheres que consultam departamentos de ginecologia ou de doenças de transmissão sexual e apresentam sinais de infecção. Em muitos países as infecções por *Chlamydia* são mais freqüentes do que a gonococia; por exemplo, na Escandinávia são cinco a seis vezes e no Reino Unido pelo menos duas vezes.

Portadores

Aproximadamente 5 a 8% das mulheres jovens e 3% dos homens que recorrem a clínicas ginecológicas e a consultas de DST, respectivamente, e não apresentam sinais evidentes de infecção urogenital são portado-

res de *C. trachomatis*. Não existem dados seguros sobre o que se passa em Portugal, mas de acordo com os resultados de um estudo sorológico efetuado em um ambulatório de ginecologia, uma de cada oito consulentes tem ou teve infecção por *Chlamydia*.

Serotipos

Os serotipos imunológicos A-C da *C. trachomatis* são os causadores de tracoma, enquanto que os D-K provocam infecções urogenitais e conjuntivites. As variedades L1, L2 e L3 são as responsáveis pelo Linfogramuloma venéreo.

Aspectos clínicos das infecções urogenitais por Chlamydia

Com manifestações clínicas sobreponíveis às das causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, as infecções por *C. trachomatis* (serotipos D-K) são mais freqüentes nas pessoas jovens sexualmente ativas e apresentam-se habitualmente sob forma subaguda, por vezes com complicações do tipo da epididimite, da salpingite ou da periepatite.

Infecções por Chlamydia em homens

Nos homens a uretrite é a manifestação clínica mais freqüente de infecção por *Chlamydia*, podendo eventualmente complicar-se de epididimite. A infecção uretral por *C. trachoma-*

tis é ainda, muito provavelmente, o mais freqüente fator indutor da síndrome de Reiter (Tabela 2).

Infecções por Chlamydia em mulheres

Nas mulheres a *C. trachomatis* é causa freqüente de cervicites, endometrites e salpingites e, ocasionalmente, sintomas uretrais. Aquele microrganismo pode ser igualmente responsável pela chamada síndrome de Fitz-Hugh-Curtis, quadro de periepatite que surge por vezes em mulheres com doença inflamatória pélvica (Tabela 2).

Infecções por Chlamydia em recém-nascidos

Durante o parto a *C. trachomatis* pode ser transmitida da mãe infectada para o feto, assim se compreendendo o aparecimento de quadros de oftalmia e pneumonia no recém-nascido (Tabela 2).

Informação, detecção de contatos e tratamento dos parceiros sexuais

É fundamental informar os doentes com infecção por *C. trachomatis* sobre os riscos de transmissão da mesma aos seus parceiros sexuais. Nestes casos, é imprescindível procurar identificar os possíveis contatos, tal como se atua em relação às doenças venéreas tradicionais, só assim se conseguindo um verdadeiro

¹Diretor do Instituto de Bacteriologia Clínica Universidade de Uppsala — Uppsala — Suécia
²Diretor da Divisão de Doenças de Transmissão Sexual — Centro de Investigação Clínica — Harrow — Middlesex — Reino Unido

© 1989 — ECN-Editora Científica Nacional Ltda.

Tabela 4 — Isolamento de *C. trachomatis* em culturas de tecidos monocelulares

Inocular o meio de cultura com o produto colhido do paciente

Centrifugar a cultura a 3.500rpm durante uma hora, a 36°C

Substituir o meio por um segundo contendo cicloheximida (ou outro agente citostático)

Incubar a 36°C durante dois a três dias

Corar pelo iodo ou Giemsa ou então usar anticorpos monoclonais marcados e específicos

Procurar as inclusões coradas examinando a camada monocelular do meio de cultura em microscopia de campo claro ou de fluorescência, respectivamente

tal bovino e antibióticos. Estes, que se destinam a inibir o crescimento de contaminantes, usam-se em combinação e habitualmente são a anfotericina B, a gentamicina e a vancomicina. O tampão a ser utilizado pode ser conservado durante vários meses a -20°C ou durante duas a três semanas a -4°C. Existem também meios de transporte comerciais liofilizados (Transpocult[®], Orion), que podem ser guardados durante anos à temperatura ambiente.

• **Transporte dos produtos**

Após a colheita a zaragatoa é mergulhada no meio de transporte, que só pode ser utilizado quando tiver atingido a temperatura ambiente. O conjunto deve então ser guardado a 4°C, mas se não puder dar entrada no laboratório dentro de 48 horas para se proceder à inoculação no meio de cultura, deve ser congelado a -70°C.

Deteção direta das Chlamydiae em produtos de colheita

• **Identificação direta das Chlamydiae com anticorpos monoclonais**

Anticorpos monoclonais marcados com fluoresceína e dirigidos especificamente à *C. trachomatis* podem ser utilizados para a deteção

desta nos produtos colhidos dos doentes. Graças a esta técnica podem identificar-se as *Chlamydiae* livres extracelulares, os chamados corpos elementares (EBs — *elementary bodies*), e menos frequentemente as inclusões intracitoplasmáticas. A experiência do pessoal de laboratório é importante, já que alguns artefatos podem ser fácil e falsamente considerados como *Chlamydia*. Embora não permita fazer a distinção entre organismos mortos e viáveis, esta técnica tem as vantagens de não requerer meios de cultura com células e de permitir obter resultados em 30 minutos. É claro que é necessária a utilização de microscópio de fluorescência.

As secreções ou escorrências a estudar são dispersas em lâmina de vidro, em camada fina e numa área circular com cerca de 1cm de diâmetro. Ao produto, após fixação pela acetona, são então adicionados, seguindo as instruções fornecidas pelo fabricante, os reagentes do conjunto comercial à venda; por fim faz-se a leitura ao microscópio.

• **Demonstração de Chlamydia em produtos de colheita utilizando Elisa**

A presença de *Chlamydia* pode ser evidenciada, também diretamente, no produto de colheita utilizando-se um método Elisa. Esta técnica é executável em 24 horas, mas sua sensibilidade em comparação com a da cultura não foi ainda estabelecida e, tal como as de fluorescência direta, não permite distinguir entre microrganismos mortos e viáveis. Mais ainda, requer material de colheita apropriado, incluindo zaragatoa e meio de transporte e equipamento laboratorial especial.

• **Serologia**

Utilizando a reação de fixação do complemento é possível pôr em evidência a presença de anticorpos dirigidos ao antígeno comum do gênero *Chlamydia*. Esta técnica pode utilizar-se no diagnóstico da psitacose/ornitose e em muitos casos de linfogranuloma venéreo. Contudo não tem sensibilidade suficiente para poder ser empregada na confirmação de outras infecções por *Chlamydia*.

• **Microimunofluorescência**

Utilizando antígenos produzidos em ovos embrionados de galinha ou culturas tecidulares, a microimunofluorescência pode demonstrar a presença de anticorpos dirigidos a *C. trachomatis* no soro do doente. Com esta técnica podem os anticorpos ser pesquisados em outros fluidos do organismo, como por exemplo lágrimas ou secreções genitais, e ainda classificados de acordo com os diversos tipos de imunoglobulinas (IgM, IgG e IgA). Este método tem particular interesse no diagnóstico de infecções profundas nas quais estão envolvidos os serotipos D-K da *C. trachomatis*, como sucede nos casos de salpingites, periepatites, síndrome de Reiter e pneumonia do recém-nascido e sobretudo se se puderem realizar estudos seriados em diferentes fases de evolução (aguda e de convalescência).

• **Método Elisa no estudo de anticorpos para Chlamydia**

Os anticorpos séricos anti-*Chlamydia* podem ainda ser avaliados por método Elisa. Os reagentes e o equipamento necessários estão já à venda no mercado (Orion). Esta técnica é útil a quem não tenha acesso a antígenos da *C. trachomatis* (difíceis de obter) e, embora sensível, apenas quantifica os anticorpos dirigidos ao antígeno de grupo e não aos diferentes serotipos.

VENEREOLÓGIA

Homens e mulheres que recorrem aos departamentos de doenças de transmissão sexual (DST) fazem-no geralmente ou porque se julgam portadores de uma dessas afecções ou porque os seus parceiros sexuais lhes disseram sofrerem ou terem sofrido de tais problemas. Há alguns anos a atividade dessas clínicas era dirigida fundamentalmente ao diagnóstico e tratamento da gonococia e da sífilis, mas hoje o espectro de doenças consideradas de transmissão sexual alargou-se. Em muitos países a *C. trachomatis* causa infecção pelo menos tão frequentemente como a *Neisseria gonorrhoeae* e origina complicações graves mais vezes do que este último agente.

Infecções nos homens

• Diagnóstico da uretrite

Nos homens o diagnóstico de uretrite faz-se em regra por exame microscópico do exsudato uretral, corado quer pelo Gram, quer pelo azul de metileno. A presença de mais de quatro ou cinco leucócitos por campo (x800 — 1000) é considerada critério diagnóstico de uretrite. O número de leucócitos nas secreções uretrais pode, contudo, variar acentuadamente de uma ocasião para outra e em certos casos só se consegue demonstrar número patológico nas colheitas matinais.

• Uretrite gonocócica e não-gonocócica

A presença de diplococos no citoplasma dos leucócitos polimorfonucleares pode ser observada ao exame de esfregaços uretrais corados, em cerca de 80% dos casos de uretrite gonocócica. Pelo contrário, se se encontrar um número aumentado de leucócitos sem diplococos fagocitados estar-se-á muito provavelmente em presença de um caso de uretrite não gonocócica.

Numerosas investigações demonstraram que a *C. trachomatis* é causa freqüente de uretrite nos homens, sendo responsável, em muitos países da Europa e nos Estados Unidos, por 25 a 60% das uretrites não gonocócicas.

• Sintomas

Quer o gonococo, quer a *Chlamydia*, podem induzir alterações inflamatórias a nível da uretra de que resultarão corrimento e dor à micção. Porém, cerca de 20% dos homens com uretrites por *Chlamydia* não referem quaisquer sintomas.

• Período de incubação

O tempo de incubação da uretrite causada por *C. trachomatis* varia entre uma e duas semanas, sendo, assim, superior ao da gonococia.

• Uretrite pós-gonocócica

Após tratamento da gonococia com penicilina ou ampicilina alguns doentes voltam a queixar-se de sintomas e sinais de uretrite apenas alguns dias depois de terem desaparecido os causados por aquela afecção.

Esta uretrite, chamada pós-gonocócica (PGU — postgonococcal urethritis), é com freqüência uma infecção por *C. trachomatis*, que foi adquirida simultaneamente com a gonocócica. Na verdade, as *Chlamydia* podem ser isoladas de 65 a 80% dos doentes com uretrite pós-gonocócica.

• Proctite

Para além de uretrite a *C. trachomatis* pode ainda provocar proctite, o que é particularmente freqüente em homossexuais masculinos. Os sintomas são habitualmente escassos mas em alguns casos há expulsão de muco pelo ânus e por vezes irritação anal.

• Infecções mistas por Chlamydia e gonococo

Uma grande percentagem (que pode atingir os 25%) dos homens com gonococia têm uma infecção concomitante por *Chlamydia*. Este ponto é fundamental para a opção terapêutica dos casos de uretrite.

• Colheita

Nos homens com sintomas de uretrite ou nos quais se presume existir uma infecção genital de transmissão sexual deve proceder-se, após exame microscópico da escorrência uretral para pesquisa de diplococos intracelulares, à colheita de amostras para isolamento quer de *N. gonorrhoeae*, quer de *C. trachomatis*. A zaragatoa deverá ser introduzida na uretra, até 3-4cm do meato, e rodada cerca de 90°C antes de ser extraída. Para facilitar a introdução do escovilhão o doente deve estar deitado e o pênis levemente tracionado em sentido superior.

Nos homens homossexuais deve colher-se ainda amostras da cavidade retal.

• Complicações: proctite e epididimite

Se uma uretrite por *Chlamydia* não for tratada adequadamente a infecção pode estender-se à uretra posterior causando epididimite e possivelmente prostatite; esta é, contudo, muito controversa. Existe ainda o risco de uma uretrite se complicar de

Tabela 5 — Infecções por *Chlamydia* em relação à totalidade das infecções genitais masculinas

Uretrite não gonocócica	25-60%
Uretrite gonocócica	15-25%
Uretrite pós-gonocócica	65-80%
Epididimite (idade inferior a 35 anos)	80%
Prostatite crônica abacteriana, idiopática	10%
Doentes assintomáticos	0-7%

uma síndrome de Reiter em indivíduos geneticamente predispostos (que são os HLA-B27 positivos).

Infecções em mulheres

• Sintomas

Cerca de metade das mulheres com infecções genitais por *Chlamydia* refere ter corrimento genital anormal e/ou micção dolorosa, enquanto que as restantes não apresentam quaisquer queixas. Ao exame pode encontrar-se um fluxo amarelado com origem no colo uterino onde por vezes se observa uma lesão eritroplásica facilmente sangrante ao toque. A *C. trachomatis* pode também provocar uretrite na mulher, pelo que se existirem queixas urinárias (dor e urgência) devem, para além das uroculturas, ser realizados exames culturais para *Chlamydia* e *N. gonorrhoeae* em colheitas uretrais e cervicais (ver em "Ginecologia"). Um estudo efetuado em mulheres em idade reprodutora que recorreram a consultas com sintomas de infecção urinária permitiu demonstrar que 10% eram portadoras de *C. trachomatis*.

• Infecções mistas

A *C. trachomatis* pode detectar-se em cerca de 40% das mulheres que recorrem às consultas de doenças de transmissão sexual. Infecções simultâneas por *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* são freqüentes e ocorrem em 10 a 20% do total de casos. São ainda comuns os casos de infecção concomitante por *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* e outros microrganismos.

• Colheita

Em todos os casos serão efetuadas colheitas na uretra e no colo uterino. Este deve ser previamente limpo com suavidade usando gaze seca

estéril, depois do que se introduzirá a zaragatoa no canal até 2-3cm de profundidade, rodando-a antes da sua extração. Uma segunda zaragatoa será introduzida na uretra até cerca de 1,5cm do meato e igualmente rodada antes de retirada. Se o laboratório tiver limitações em termos de quantidade de culturas a realizar pode-se semear-se um único meio de transporte com as duas zaragatoas. Deve recordar-se que é importante praticar um exame microscópico de secreção cervical para detecção de gonococo, bem como exames culturais apropriados para este agente com amostras igualmente da uretra e do colo uterino.

• Culturas negativas falsas

As culturas de *Chlamydia* podem ser falso-negativas mesmo quando se praticam técnicas de colheita aparentemente corretas. Por esta razão, quando a clínica o obriga, e tal como sucede nos casos suspeitos de gonococia, pode ser necessário repetir o exame por uma ou mais vezes para que se possa excluir a existência de infecção genital por aquele agente.

• Complicações frequentes

A partir dum foco cervical a *C. trachomatis* pode propagar-se e originar endometrite, salpingite e periepatite. Calcula-se que 10 a 15% das mulheres com afecção genital por *Chlamydia* desenvolvem infecções ascendentes (ver em "Ginecologia").

Tratamento dos parceiros

• É essencial examinar e tratar os parceiros

Todos os parceiros sexuais de um doente com infecção genital por *Chlamydia* devem ser examinados e, se necessário, tratados. Cerca de 65% das mulheres que são parceiros sexuais de homens com uretrite por *Chlamydia* apresentam resultados culturais positivos para o agente. O mesmo sucede em cerca de 50% dos parceiros sexuais masculinos de mulheres com infecções genitais por *Chlamydia*. Pareceria lógico iniciar o tratamento, quer nos homens quer nas mulheres, antes de se obterem os resultados laboratoriais. Porém, utilizando os meios de diagnóstico mais recentes, ou seja, anticorpos mono-

clonais e Elisa, podem obter-se respostas com rapidez, eventualmente no próprio dia da colheita. Nestas circunstâncias parece razoável não se proceder ao início da terapêutica sem aguardar o resultado do exame. Quando se tomam decisões terapêuticas deste tipo deve pensar-se sempre no risco de aparecimento de complicações das infecções uretrais e cervicais por *Chlamydia*.

GINECOLOGIA

Quando se deve pensar em infecções por *Chlamydia*?

Deve suspeitar-se de infecção genital por *Chlamydia* nas mulheres:

- jovens que consultam por corrimento e/ou apresentam queixas referidas aos segmentos inferiores do aparelho urinário
- com parceiro(s) sexual(sexuais) sintomático(s)
- com outros tipos de infecção sexualmente transmitida (gonorréia, tricomoníase, etc.).
- que nos exames a fresco do exsudato vaginal apresentam número aumentado de células inflamatórias.

Nas grávidas a infecção genital deve ser sistematicamente pesquisada, uma vez que existe o risco de transmissão do agente para a criança durante a sua passagem pelo canal do parto. Nos recém-nascidos a *Chlamydia* pode estar na origem de quadros de conjuntivite e pneumonia (ver adiante).

Cervicite

• Quadros clínicos

A *C. trachomatis* infecta preferencialmente o epitélio cilíndrico de revestimento cervical.

Não existem aspectos clínicos que permitam destrinçar as infecções

cervicais por *Chlamydia* das outras cervicites. Contudo, deve suspeitar-se particularmente da responsabilidade daquele agente em casos de cervicite folicular, uma vez que está demonstrado que a *C. trachomatis* pode ser encontrada em folículos localizados no epitélio cilíndrico que freqüentemente reveste o orifício externo do colo uterino. Trinta a 50% das mulheres com cervicite por *Chlamydia* diagnosticada por exame cultural negam quaisquer sintomas, o que é particularmente freqüente nos grupos de idade mais avançada.

Em alguns países, nomeadamente nos do norte da Europa, as cervicites por *Chlamydia* são quatro a oito vezes mais freqüentes do que as gonocócicas. Não foi demonstrada a possibilidade de existência de infecções latentes do colo uterino devidas àquele microrganismo.

• Cervicite por *Chlamydia* e displasia/carcinoma *in situ*

Em alguns trabalhos concluiu-se que a cervicite por *Chlamydia* favorece o aparecimento de displasia. Porém, a mesma relação foi anteriormente descrita para muitas outras doenças transmitidas sexualmente, como por exemplo infecções por vírus do herpes e do papiloma humano. Este tema é atualmente fruto de intensa investigação.

Endometrite

• Infecção ascendente da cavidade uterina

Em casos de endometrite, com ou sem sinais de salpingite concomitante, pôde isolar-se *C. trachomatis* do material de aspiração endometrial. Estas pacientes têm habitualmente cervicite, muito embora se não consiga isolar por sistema aquela bacté-

Tabela 6 — Infecções genitais femininas por *Chlamydia*

Mulheres que recorrem a consultas de DST	20-30%
cujos parceiros têm UNG	40-70%
nas quais se diagnosticou gonococia	20-25%
Mulheres que freqüentam consultas de ginecologia	5-10%
com sinais de uretrite	20-30%
com sinais de salpingite	60%
Mulheres grávidas (sem seleção)	3-12%
Grupo de referência	0-5%

ria a partir do colo uterino. A menorragia — sem causa hormonal — em mulheres jovens pode ser um sinal de infecção por *Chlamydia*.

Salpingite

- *C. trachomatis* — causa freqüente de salpingite

Uma grande parte dos casos de salpingite pode ser causada pela *C. trachomatis*, sendo a percentagem variável com as regiões. Em muitos países, nomeadamente na região nórdica da Europa, verificou-se que pelo menos metade dos casos de salpingite aguda se deve a este agente. Noutros locais a proporção relativa de salpingite gonocócica é maior.

- As *Chlamydiae* cada vez mais importantes

O recurso à laparoscopia para o diagnóstico da salpingite aguda veio permitir a realização de colheitas para exame cultural diretamente das tubas. Note-se que se conseguiu isolar *C. trachomatis* a partir de amostras tubáricas em casos em que os exames efetuados em produtos do colo uterino foram negativos. Mais ainda: em algumas doentes com salpingite nas quais se conseguiu isolar simultaneamente *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* a partir do colo, só o exame cultural para o primeiro foi positivo nas amostras tubáricas.

- A *C. trachomatis* provoca em regra quadros leves de infecção

As mulheres com salpingite por *Chlamydia*:

- são habitualmente jovens (15 a 24 anos).
- recorrem à consulta após um período sintomático que é superior (sete a nove dias) ao das que sofrem de salpingite gonocócica.
- têm quadro febril menos vezes do que as com salpingite gonocócica.
- raramente apresentam tumoração anexial palpável.
- em regra têm velocidade de sedimentação aumentada.

Como se vê, a infecção dos segmentos superiores do trato genital feminino por *Chlamydia* reveste-se habitualmente de aparência clínica de benignidade. As mulheres atingidas

podem ser observadas não apenas em consultas de ginecologia ou de doenças de transmissão sexual, mas também nas de clínica geral e de planejamento familiar.

Periepatite

- A periepatite é com freqüência resultado de uma infecção por *Chlamydia*

A partir do colo uterino e através do endométrio as *Chlamydiae* podem atingir as trompas e posteriormente, por via paracólica, o hemidiafragma direito. Esta ascensão vai resultar numa periepatite. O parênquima do fígado não se encontra afetado, razão pela qual os exames de função hepática são usualmente normais.

- As mulheres com periepatite por *Chlamydia* têm em regra salpingite

Os sintomas devidos à periepatite podem mascarar os da salpingite. As mulheres com periepatite por *Chlamydia* podem referir dor surda subcostal à direita, colocando problemas de diagnóstico diferencial com colecistite aguda, pleurisia ou pleurodinia. Contudo, em mulher jovem sem antecedentes de doença vesicular e que surge com quadro algico no quadrante superior direito do abdômen o diagnóstico de periepatite por *Chlamydia* deverá ser considerado. Noutras doentes podem predominar os sintomas de salpingite e noutros casos ainda o diagnóstico de periepatite pode ser um achado de um exame laparoscópico (ou de uma laparotomia).

UROLOGIA

Prostatite abacteriana idiopática

- Prostatite — etiologia incerta

Uma infecção uretral aguda pode complicar-se ocasionalmente de uma prostatite denominada abacteriana idiopática. Porém, metade dos homens que sofre desta afecção teve a precedê-la ou uma gonococia ou uma uretrite não gonocócica. Desta forma, a uretrite por *Chlamydia* pode ser seguida de prostatite, muito embora não se tenha estabelecido ainda uma relação etiológica entre ambas. Por estudos culturais conseguiu verificar-se que as *Chlamydiae* per-

manecem mais tempo nas secreções uretrais e prostáticas de doentes com uretrite por *Chlamydia* não tratada e que vêm a sofrer de prostatite do que nas daqueles que apresentaram infecção uretral não complicada. Contudo, a *C. trachomatis* apenas pode ser isolada a partir de um pequeno número de homens com sintomas de prostatite abacteriana idiopática subaguda.

Epididimite

- A epididimite é freqüentemente causada por *Chlamydiae*

Em jovens com epididimite aguda só se consegue isolar um agente etiológico a partir da uretra ou do aspirado epididimário em cerca de metade dos casos. Até há pouco a proporção de quadros de epididimite de etiologia não esclarecida era muito maior nos homens mais jovens do que nos mais idosos. Pelo contrário, trabalhos recentes concluem ser a *C. trachomatis* a causa mais comum (70-90%) daquela afecção em indivíduos com menos de 35 anos. A epididimite nos mais idosos é habitualmente consequência de infecção urinária, em regra atribuível a uma bactéria da família das enterobacteriáceas.

Aperto uretral

- Freqüência da estenose uretral pós-uretrite por *Chlamydia*

A incidência de estenose uretral em doentes que foram devidamente tratados de uma gonococia é baixa, isto é, da ordem dos 0,1%. Pelo contrário, várias investigações concluíram que a uretrite não-gonocócica origina aperto uretral em 2 a 4% dos casos. Não se conhece qual a percentagem destes indivíduos que terão sofrido de infecção por *C. trachomatis*, mas crê-se poder implicar esta bactéria no aparecimento de estenose uretral em alguns pacientes.

REUMATOLOGIA

Artrite "reacional"

A artrite "reacional" (de acordo com a nomenclatura a seguir apresentada) surge após infecção confirmada ou apenas suspeitada de local que não a própria articulação e em relação à qual não é possível demons-

Tabela 7 — Doenças articulares relacionadas com infecções (segundo Ako e cols.).

Tipo de artrite	Relação com infecção	Presente na articulação Microorganismo antígeno	
Séptica (I)	sim	sim	sim
Pós-infecciosa (II)	sim	não	sim
Reacional (III)	sim	não	não
Inflamatória (IV)	?	não	não

trar a presença de qualquer microorganismo ou antígeno.

A artrite séptica (tipo I) pode ser causada por diferentes bactérias (*Staphylococcus aureus*, por exemplo). A artrite tipo II surge por vezes após infecção meningocócica ou hepatite vírica, enquanto que a de tipo III, que inclui a síndrome de Reiter, aparece após infecção por *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella* ou *Chlamydia* ou depois da febre reumática.

Síndrome de Reiter

Em 1916 descreveu Reiter o aparecimento de conjuntivite, artrite e uretrite em jovens do sexo masculino que haviam sofrido de disenteria (infecção por *Shigella*). Separou ainda esta síndrome da artrite gonocócica. Desde então o número de agentes infecciosos capazes de induzir artrite, com ou sem conjuntivite e uretrite concomitantes (síndrome de Reiter completa e incompleta, respectivamente), tem vindo a aumentar.

Enteroartrite e uroartrite

Os termos enteroartrite e uroartrite surgiram em consequência do relacionamento do quadro articular com a localização da infecção causal. São já conhecidos como agentes indutores de enteroartrite *Shigella*, *Yersinia* e *Campylobacter*, enquanto que a *C. trachomatis* favorecerá o aparecimento de uma artrite associada à uretrite.

Características de artrite reacional

A artrite reacional tem as seguintes características:

- início abrupto
- afeta menos de 10 articulações
- atinge preferencialmente as articulações dos membros inferiores
- inclui tenossinovite (particular-

mente dos tendões aquilianos e do pé)

- cura em um a 18 meses
- geralmente não se observam alterações radiológicas características de erosão
- menos freqüentemente podem surgir cardite, glomerulonefrite e manifestações cutâneas.

HLA B27

O antígeno de histocompatibilidade HLA B27 encontra-se com muito maior freqüência (50 a 80%) em doentes com certos tipos de artrite reacional, tais como os consequentes a infecções por *Shigella*, *Yersinia* e *Chlamydia*, do que na população em geral ou em pacientes com outros tipos de artrite. Desta forma o estudo do sistema HLA deve ser considerado como meio auxiliar de diagnóstico da artrite reacional.

Infecções por *Chlamydia* e artrite

Estudos recentes, particularmente os realizados na Finlândia e na Grã-Bretanha, permitiram demonstrar que muitos casos de síndrome de Reiter surgem após infecção por *Chlamydia*. Este agente pôde ser isolado da uretra, mas não das articulações, de pacientes com aquele quadro. Contudo, o isolamento pode não ser fácil, uma vez que com freqüência os doentes foram submetidos a tratamento antibiótico antes das colheitas ou têm alterações de caráter crônico, já de longa duração.

A pesquisa de anticorpos pode ser de grande utilidade no estabelecimento de uma conexão entre a infecção por *Chlamydia* e a artrite. Subidas ou valores elevados dos títulos de anticorpos anti-*Chlamydia* foram observados em pelo menos metade dos pacientes com artrite reacional desencadeada por DST.

OFTALMOLOGIA E PEDIATRIA

Os serotipos A, B, Ba e C da *C. trachomatis* provocam o tracoma, enquanto que os D, E, G, H, I, J e K, que se localizam no aparelho genital, podem também causar infecções oculares, quer em recém-nascidos, quer em adultos, mas não tracoma.

Tracoma endêmico

• Centenas de milhares de pessoas têm tracoma

O tracoma afeta várias centenas de milhares de pessoas e é a causa mais comum de cegueira em muitas das áreas da chamada faixa do tracoma (Ásia, África e América do Sul). Não surge na Europa.

• Características clínicas

O tracoma caracteriza-se por uma inflamação crônica da conjuntiva e da córnea. As infecções oftalmológicas por *Chlamydia* dos serotipos A a C podem curar sem perda de visão, mas também podem levar à formação de folículos na conjuntiva, hipertrofia papilar, neovascularização e desenvolvimento de *pannus*. As cicatrizes palpebrais são freqüentes e resultam em entrópio; por sua vez a inversão das pestanas vai traumatizar a córnea. A infecção bacteriana secundária pode então levar à opacificação e perda da visão. A imunidade celular desempenha igualmente papel de relevo na patogênese do tracoma.

Conjuntivites por *Chlamydia* em adultos

• Epidemiologia

As infecções pelos serotipos D a K da *C. trachomatis* não provocam cegueira. São mais freqüentes em indivíduos entre os 16 e os 30 anos, com incidência máxima aos 20. A transmissão do agente para o olho ocorre por auto-inoculação a partir de uma infecção genital concomitante. Não se conhecem outros modos de transmissão da infecção.

• Tempo de incubação

O período de incubação das conjuntivites por *Chlamydia* no adulto varia entre meços de uma a várias semanas.

Manifestações clínicas

A conjuntivite por *C. trachomatis* pode ser assintomática, mas em regra manifesta-se no início por secreção mucopurulenta e sensação de corpo estranho ("grãos-de-areia") nos olhos. A infecção é habitualmente unilateral, apresentando-se a (s) pálpebra(s) edemaciada(s) e os vasos da conjuntiva bulbar congestionados, com injeção conjuntival até ao limbo. Por vezes há hiperemia que é de tal forma acentuada que provoca hemorragia. Os folículos, as papilas hipertróficas e, às vezes, os vasos podem observar-se facilmente com lâmpada de fenda. Em alguns casos podem perceber-se lesões e infiltrados epiteliais (ceratite punctata). Os pacientes que apresentam estas alterações queixam-se em regra de dor leve e fotofobia.

Nos casos mais avançados pode observar-se o chamado *pannus* na parte superior da córnea. Os folículos do limbo podem necrosar originando "fossetas de Herbert", consideradas típicas de infecção por *Chlamydia*. A degenerescência dos folículos na conjuntiva do tarso pode levar à formação de cicatriz. Estas alterações não são, porém, tão graves como no tracoma. As conseqüências a longo prazo das infecções oculares crônicas pelos serotipos D a K da *C. trachomatis* não estão ainda definidas.

O diagnóstico a partir de colheitas efetuadas na conjuntiva pode ser realizado por isolamento do agente ou, mais rápida e eficazmente, pela detecção direta dos corpos elementares com anticorpos monoclonais marcados com fluoresceína. Como meios auxiliares de diagnóstico, mas menos sensíveis, podem citar-se a pesquisa de inclusões por *Chlamydia* nas células epiteliais utilizando esfregaços conjuntivais corados pelo Giemsa ou anticorpos policlonais marcados.

Infecções em pediatria

• Infecções neonatais por *Chlamydia*

Se um parto ocorre através de um canal infectado por *Chlamydia* o recém-nascido tem logicamente um risco aumentado (da ordem dos 30 a 50%) de vir a contrair uma infecção.

As *Chlamydiae* podem colonizar na maior parte das mucosas do recém-nascido, mas isolam-se com mais freqüência a partir dos olhos.

Os quadros clínicos mais comuns de uma infecção neonatal por *Chlamydia* são a conjuntivite e a pneumonia. Casos de otite e vulvite foram também descritos, mas a sua relação etiológica com aquele microorganismo não está definitivamente provada.

Conjuntivites neonatais por *Chlamydia*

• Manifestações clínicas

A *C. trachomatis* pode ser isolada a partir dos olhos de 15 a 25% dos recém-nascidos com conjuntivite purulenta. Esta inicia-se usualmente entre o 5º e o 14º dias de vida e é com freqüência unilateral. Surgem em regra edema e eritema da pálpebra bastante acentuados associados a secreção mucopurulenta não muito abundante. As conjuntivas palpebrais estão muito edemaciadas e existe habitualmente uma hiperemia tão intensa que pode provocar hemorragia. Podem surgir pseudomembranas nas conjuntivas.

• Diagnóstico

Para se realizar um diagnóstico de conjuntivite por *Chlamydia* deve colher-se o exsudato da conjuntiva palpebral inferior. A zaragatoa deve ser pressionada contra a conjuntiva e deslizada ao longo desta. Far-se-á, então, quer um esfregaço, quer a sementeira em meio de transporte, como foi já descrito.

Raspados conjuntivais podem ser utilizados para pesquisa de inclusões intracitoplasmáticas após coloração pelo Giemsa. A especificidade desta técnica, se utilizada por pessoas experientes, é elevada, mas a sua sensibilidade é inferior à do exame cultural, mesmo quando se examina grande número de células epiteliais. A pesquisa direta de corpos elementares com anticorpos monoclonais é um método rápido e tão sensível como o cultural. Pelo contrário, não está ainda definido o valor das técnicas Elisa no diagnóstico da conjuntivite neonatal por *Chlamydia*.

Pneumonias neonatais por *Chlamydia*

• Manifestações clínicas

A criança adoece em regra às 3-4 semanas de idade, o que pode acontecer só mais tarde. O quadro inicia-se com tosse, produtiva ou não, e eventualmente taquipnéia. A pneumonia pode ser dificilmente diagnosticável pelo fato de a criança se encontrar em regra apirética e não existirem sinais objetivos à auscultação. Contudo, pode notar-se crepitação inspiratória enquanto que o exame radiológico põe em evidência a existência de infiltrado intersticial difuso de distribuição simétrica.

• Exames de laboratório

Com freqüência existe eosinofilia (mais de 300 células por mm³), com subida acentuada dos valores de IgM sérica (total) e, em alguns casos, leve aumento dos de IgG e IgA.

A medição por técnicas de imunofluorescência dos anticorpos anti-*Chlamydia* permite demonstrar a sua presença em níveis elevados, o que é patognomônico da afecção.

Nestes doentes podem em regra isolar-se *Chlamydia* da nasofaringe e às vezes dos olhos, já que metade dos casos de pneumonia por *Chlamydia* tem também conjuntivite.

• Evolução

Estudos de observação de crianças que tiveram pneumonia neonatal por *Chlamydia*, efetuados até aos 4 anos de idade, permitem afirmar que a infecção provoca uma disfunção respiratória. Esta é uma das razões pelas quais as pneumonias neonatais por *Chlamydia* devem ser diagnosticadas precocemente e tratadas de forma adequada.

TRATAMENTO

Quais são os antibióticos ativos contra *C. trachomatis*?

As infecções por *C. trachomatis* podem ser tratadas eficazmente com antibióticos adequados, nomeadamente análogos da tetraciclina (polifosfato de doxiciclina, por exemplo) ou eritromicina. Não parece existir resistência a este tipo de drogas, embora algumas estirpes apresentem uma

fraca susceptibilidade *in vitro* à eritromicina. Uma combinação trimetoprim/sulfametoxazol é também ativa contra *Chlamydia*, mas não deve ser considerada terapêutica de primeira linha.

As penicilinas, as cefalosporinas, a espectinomicina e os aminoglicosídeos não se mostraram eficazes no tratamento de infecções por *Chlamydia*.

Qual o antibiótico de eleição?

Os antibióticos mais utilizados no tratamento das infecções genitais por *Chlamydia* são as tetraciclinas. O análogo mais recomendável será o de maior absorção, de modo a evitar os efeitos sobre a população bacteriana intestinal, e que não necessite mais do que duas administrações diárias. A doxiciclina e a limeciclina são exemplos de drogas que preenchem estes critérios. Concentrações tissulares elevadas são atingidas mais facilmente com limeciclina do que com outras tetraciclinas, tendo ainda aquela a vantagem de não induzir fotossensibilidade.

A eritromicina está particularmente indicada no tratamento das infecções por *Chlamydia* em grávidas e em crianças.

As tetraciclinas não devem ser prescritas nem a crianças nem a grávidas

As tetraciclinas não devem ser prescritas nem a grávidas, nem a crianças, devendo neste caso optar-se pela eritromicina (ver em Condições neonatais por *Chlamydia*).

Exclusão da gonococia e de outras DST

Nas infecções por *Chlamydia* tem de excluir-se a existência de gonococia, já que em cerca de um quarto dos casos esta é concomitante. Outras doenças de transmissão sexual podem coexistir e obrigar à administração de outros preparados distintos dos utilizados contra a *Chlamydia* (tricomoniase, por exemplo).

Infecções genitais por *Chlamydia* não complicadas

• Esquemas terapêuticos

Doxiciclina (100mg), Limeciclina (300mg) ou Eritromicina (500mg)

duas vezes ao dia, durante sete a 10 dias.

Infecções genitais por *Chlamydia* complicadas

O tratamento é idêntico ao acima descrito para os quadros não complicados, mas deverá ser prolongado por mais duas a três semanas.

Tratamento de tipos particulares de infecções por *Chlamydia*

• Uretrite pós-gonocócica

Nas situações de uretrite pós-gonocócica deve usar-se uma tetraciclina tal como indicado para os casos não complicados de infecções genitais por *Chlamydia*. Porém não deve ser utilizado um antibiótico deste tipo no tratamento de uretrites sem que primeiro se tenha excluído a presença de gonococo, uma vez que o seu uso pode induzir rapidamente o aparecimento de resistência. A mesma crítica pode ser aplicada ao tratamento indiscriminado de toda a infecção genital sem diagnóstico etiológico correto.

• Prostatite

Os homens com prostatite abacteriana crônica nos quais se diagnosticou uma infecção genital por *Chlamydia* devem ser tratados com uma tetraciclina da mesma forma que a indicada para os casos não complicados. A terapêutica pode, depois, ser continuada, quer usando eritromicina, 500mg cada oito horas durante três a seis semanas, quer trimetoprim 160mg duas vezes por dia durante igual período.

• Epididimite

A epididimite do adulto jovem deve ser tratada com tetraciclinas até que desapareçam o edema e o incômodo locais, o que sucederá ao fim de duas a quatro semanas. Se se diagnosticar uma infecção gonocócica deve fazer-se inicialmente o tratamento com penicilina benzatínica, mas tendo sempre presente que infecções mistas por gonococo e *Chlamydia* são frequentes. O diagnóstico diferencial incluirá a possibilidade de torsão testicular, o que aconselha a que doentes com suspeita de epididimite sejam sistematicamente observados por urologista.

• Salpingite

Uma vez que se não consegue realizar um diagnóstico microbiológico exato em muitos dos casos de salpingite é importante que se faça uma cobertura terapêutica dos agentes mais comuns de infecção tubárica aguda, ou seja, de *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* e *M. hominis*. Com uma tetraciclina consegue-se, em regra, controlar eficazmente estes três agentes. Não estão descritas estirpes de *C. trachomatis* resistentes às tetraciclinas. No caso de *M. hominis* descreveram-se alguns casos (raros) de estirpes resistentes às tetraciclinas, mais nos Estados Unidos do que na Europa. A proporção de estirpes de *N. gonorrhoeae* resistentes às tetraciclinas varia acentuadamente de uma região para outra, o que obriga a opções terapêuticas adaptadas ao local.

A salpingite aguda deve tratar-se segundo o mesmo esquema indicado para os casos de infecção genital não complicada, mas por um período mínimo de duas semanas. Se se suspeitar de infecção por anaeróbios deve juntar-se metronidazol.

Não se deve esquecer que nas mulheres com salpingite aguda outros agentes de DST deverão ser sistematicamente pesquisados, visto que a sua presença obrigará a terapêuticas complementares.

• Artrite reacional

Mesmo quando se sabe que a artrite reacional foi induzida por um agente infeccioso susceptível aos antibióticos, nomeadamente *C. trachomatis* e *Yersinia enterocolitica*, não existem provas de que a terapêutica antibiótica venha a influenciar a evolução da artrite já estabelecida. Contudo, o tratamento antibiótico de uma infecção genital por *Chlamydia* em um doente com artrite reacional pode impedir o aparecimento de outras complicações, bem como a transmissão do agente a outros indivíduos. É obrigatória a detecção dos contactos.

• Infecções oculares em adultos

As infecções oculares por *C. trachomatis* devem ser tratadas com tetraciclinas por via sistêmica. O tratamento tópico com gotas ou pomadas oftálmicas contendo antibiótico não

influencia o curso da infecção ocular por *Chlamydia*, embora possa ser útil para impedir o aparecimento de infecção bacteriana secundária. São de preferir as gotas por perturbarem menos a visão.

Estes doentes devem recorrer ainda a consultas de ginecologia e de venereologia e em relação a eles é igualmente importante realizar-se a detecção de contatos.

• Infecções oculares e pneumonia neonatais

A conjuntivite neonatal por *Chlamydia* não tratada regride em seis a oito meses. Por vezes, contudo, cura com formação de cicatrizes conjuntivais e com desenvolvimento centrípeto de vasos na periferia da córnea, formando um micropannus. Por isso é tão importante a instituição do tratamento. Uma vez que a conjuntivite está associada à pneumonia num número apreciável de casos, deve recorrer-se à terapêutica antibiótica sistêmica.

As crianças com conjuntivite por *Chlamydia* devem ser medicadas com 25mg de eritromicina por quilograma de peso cada 12 horas durante 14 dias, devendo o produto ser ingerido simultaneamente com o leite de forma a assegurar uma absorção

máxima. Se tiverem pneumonia o tratamento deve durar pelo menos três semanas.

DETECÇÃO DE CONTATOS E VIGILÂNCIA

Os parceiros sexuais estão habitualmente assintomáticos

Para se conseguir o controle das infecções por *Chlamydia* ter-se-á de fazer a detecção dos contatos, uma vez que o microrganismo será isolado a partir de mais de metade dos parceiros sexuais investigados. Muitos destes são portadores e apresentam sintomas escassos ou mesmo inexistentes, o que significa que se não pode esperar que se dirijam espontaneamente a qualquer consulta. Esta é uma das razões que torna a detecção dos contatos importantes, a outra sendo a possibilidade de detectar nos parceiros uma infecção gonocócica. Proporcionalmente isolar-se-ão mais vezes gonococos dos parceiros de doentes, mesmo nos casos em que estes não deram resultados positivos para esta bactéria.

Os parceiros sexuais devem ser tratados

Tal como aconselhado para outras doenças de transmissão sexual, é im-

portante tratar os parceiros sexuais infectados de doentes com afecções por *Chlamydia* de forma a proteger o paciente de modo conveniente. Se os parceiros não forem tratados surgirão reinfecções numa larga percentagem de casos. Num estudo efetuado metade das mulheres reinfecaram em dois meses.

Os portadores assintomáticos também devem ser tratados

Para além do doente com infecção por *C. trachomatis* devem ser igualmente tratados os parceiros sexuais portadores, mesmo que assintomáticos. Esta atitude dificultará o aparecimento de complicações graves, que surgem em cerca de 10% dos casos não tratados. Adicionalmente, o tratamento dos portadores impedirá a disseminação do agente.

Vigilância

A vigilância dos pacientes e a execução de exames de confirmação após a terapêutica são pontos importantes, uma vez que os doentes podem respectivamente reinfecar e não ter cumprido o tratamento prescrito. Além do mais o contato repetido com os vigiados facilitará o estudo epidemiológico das cadeias de contaminação.

Segundo Congresso Panamericano Sobre SIDA

27 de Agosto al 1 de Septiembre de 1989
Caracas, Venezuela

Presidente: Dr. M.R. Escobar, Medical College of Virginia, VCU, Box
106-MCV Station, Richmond. Virginia 23298-0106, USA.

AIDS

Sarcoma de Kaposi epidêmico

Sérgio Setúbal¹
Roberto Zajdenverg²
Pedro Garbes Netto³

O sarcoma de Kaposi, até há alguns anos um tumor raro, adquiriu importância pela sua associação com a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).

No início da década de 80, as autoridades norte-americanas do C.D.C. (*Centers for Disease Control*) detectaram um inusitado aumento nas requisições do isotionato de pentamida. Esta droga, disponível na época apenas através daquela instituição, é um quimioterápico usado para o tratamento da pneumonia por *Pneumocystis carinii*, até então uma infecção rara que acometia neonatos prematuros e indivíduos imunodeprimidos. As investigações realizadas para esclarecer o aumento da incidência desta pneumonia culminaram na descrição da SIDA e de seu agente etiológico, o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Os progressos iniciais no conhecimento da nova síndrome estavam ligados não a tecnologias avançadas, mas sim à utilização da informação epidemiológica. Muito antes da descrição do vírus e das técnicas necessárias para detectar nos indivíduos in-

fectados a sua presença, já eram conhecidos o modo de transmissão e os grupos sob risco — entre os quais, note-se bem, não se incluem os profissionais de saúde, mesmo aqueles envolvidos diretamente com estes pacientes. É inegável que, pelo menos até o momento, todas as medidas eficazes conhecidas para impedir a propagação da nova doença, a saber, a educação da população sob risco e o controle dos produtos biológicos de origem humana, originam-se destas informações epidemiológicas iniciais.

O desconhecimento inicial do agente etiológico e a conseqüente impossibilidade de comprovar a infecção por meios laboratoriais tornaram necessária a criação de uma definição clínica precisa do que fosse a síndrome plenamente manifesta, a fim de diferenciá-la de outras formas de imunodepressão, e de seus próprios estágios iniciais. Dois eventos foram selecionados como bons indicadores do diagnóstico da SIDA declarada: a presença de infecções oportunistas, especialmente a pneumonia por *Pneumocystis carinii*, e a presença do sarcoma de Kaposi. O texto que se segue aborda o diagnóstico e tratamento deste último.

É provável mesmo que não se instale em nosso país o padrão epidemiológico africano da SIDA, onde a principal forma de transmissão é o contacto heterossexual, e há países cuja população conta com percentuais de até 25% de portadores, que

o atendimento aos pacientes com a síndrome não possa fazer-se no âmbito exclusivo da infectologia como especialidade. Estes pacientes não necessitam, na maior parte das vezes, de qualquer tipo de isolamento, e não há motivo para que não sejam atendidos pelo clínico geral, a não ser o temor infundado do contágio. Tal temor decorre do desconhecimento de fatos estabelecidos de forma inconteste já há quase 10 anos, e não pode justificar que estes pacientes não tenham acesso à rede hospitalar geral e sejam atendidos somente por uns poucos hospitais universitários.

Da mesma forma, o sarcoma de Kaposi não é, na maior parte das vezes, motivo para o envio do paciente ao oncologista. O tumor, como veremos, raramente constitui-se no principal problema para estes pacientes. O seu uso como indicador de SIDA manifesta é hoje questionado, já que grande parte dos pacientes acometidos não tem sinais importantes de imunodepressão, que tendem a surgir mais tarde de forma independente^(12,13). Estes pacientes em geral não têm sintomas atribuíveis ao tumor, nem necessidade de tratamento, já que raramente a neoplasia é causa de morte, mesmo no indivíduo com SIDA. O tratamento, quando necessário, pode ser feito, sem grandes complicações, com drogas de razoável índice terapêutico. Antes de nos aprofundarmos nestas questões, convém abordar as formas da neoplasia não relacionadas à SIDA.

¹Professor-Auxiliar da Disciplina de D.I.P. da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense

²Residente em D.I.P. do H.U. Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

³Ex-Residente em D.I.P. do H.U. Antônio Pedro, da Universidade Federal Fluminense. Primeiro-tenente médico da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro.

Forma clássica ou esporádica

Descrita há cerca de 100 anos pelo médico austro-húngaro Moritz Kaposi como "um sarcoma idiopático múltiplo e pigmentado da pele", afeta indivíduos entre 50 e 80 anos de idade, de ascendência italiana ou judaica asquenazi^(7,14), numa proporção de 15 homens para cada mulher. A idade média dos pacientes é de 63 anos⁽¹⁴⁾. Todas as formas de sarcoma de Kaposi são mais comuns em indivíduos portadores do antígeno de histocompatibilidade HLA-DR5⁽⁷⁾. A sobrevida pode chegar até a 50 anos, mas situa-se em média entre 10 e 15 anos⁽¹⁴⁾. A morte dos pacientes ocorre em geral em idade avançada e por outro motivo^(1,7).

As lesões aparecem no pé ou no tornozelo (em 75% dos casos), nas mãos ou no antebraço (em 5% dos casos), ou muito mais raramente na cabeça e no pescoço⁽¹⁴⁾. Algumas vezes a lesão inicial acomete as orelhas, pênis, boca, pálpebras, conjuntiva e nariz⁽¹⁴⁾. O prurido não é comum, mas ocorre em alguns pacientes e pode preceder o aparecimento das lesões^(14,18). Estas em geral surgem como placas ou nódulos vasculares instalados num membro com estase venosa e linfedema duro^(14,18). As lesões são em geral indolores, mas podem ulcerar e infectar-se secundariamente, produzindo dor local⁽¹⁸⁾. O envolvimento mucoso ou visceral com expressão clínica é raro⁽¹⁸⁾. A evolução é lenta e crônica⁽¹⁾, com o aparecimento de novas lesões nas proximidades da lesão inicial. Estas, tal como o próprio Kaposi já reconhecia, aparentemente têm origem multifocal e raramente representam metástases^(1,14). Com o passar do tempo, as lesões aumentam em tamanho, coalescem, e se tornam vegetantes e ulceradas. Embora ocorra raramente, a invasão local do tecido subcutâneo e do osso subjacentes pode estar presente nas lesões com muitos anos de duração. Além disso, a estase venosa crônica e o linfedema da extremidade inferior envolvida terminam por complicar o curso clínico da doença^(2,7,14). Nos casos crônicos, lesões sistêmicas se desenvolvem ao longo do trato gastrointestinal, nos linfonodos e em outros órgãos. Estas lesões viscerais são geralmente assintomáticas e mais freqüentemente vistas apenas

na autópsia⁽⁷⁾. Algumas vezes as formas iniciais do tumor regridem espontaneamente, em alguns casos para reaparecerem mais tarde como lesões mais floridas. A resposta ao tratamento é boa⁽¹⁸⁾. A maior parte responde bem à radioterapia⁽⁷⁾ ou ao uso de vincristina e actinomicina D⁽¹⁴⁾.

Forma africana ou endêmica

Na década de 50 tornou-se evidente que uma nova forma do tumor já era há muitos anos comum na população negra da África Equatorial⁽⁷⁾. O sarcoma de Kaposi compreende entre 9 e 11% de todos os neoplasmas do Zaire, Quênia e Tanzânia⁽¹⁴⁾.

A forma africana do tumor inclui algumas variantes, a primeira delas indistinguível da forma clássica anteriormente descrita⁽⁷⁾.

A segunda é denominada nodular ou florida, pois as lesões são geralmente nódulos e não placas. Acomete jovens adultos negros, entre 25 e 40 anos, numa proporção de 13 homens para cada mulher^(1,14). As lesões se instalam nas extremidades e assumem um comportamento agressivo, evoluindo para grandes massas exofíticas e ulceradas, lentamente progressivas, acompanhadas de edema duro e fibrrose lenhosa, com alterações funcionais dos membros envolvidos e invasão óssea e dos tecidos moles subjacentes, com disseminação para os linfonodos regionais^(14,18). O envolvimento visceral ocorre em mais de 70% dos casos, em geral não observado clinicamente, em virtude de sua localização gastrointestinal⁽¹⁴⁾. O óbito dá-se em cinco a oito anos⁽¹⁴⁾. A resposta ao tratamento é má.

A terceira variante é a infantil linfadenopática. Acomete lactentes e crianças pequenas⁽¹⁵⁾ entre dois e 13 anos⁽¹⁴⁾, numa proporção de três meninos para cada menina⁽¹⁴⁾, afetando primariamente os linfonodos. Apresenta características indistinguíveis do linfossarcoma⁽¹⁸⁾. A linfadenopatia é freqüentemente o primeiro sinal da doença⁽¹⁴⁾ e o envolvimento visceral é comum⁽⁷⁾. Raramente ocorrem lesões cutâneas^(7,14). Esta variante é rapidamente progressiva e evolui para o óbito em dois a três anos^(7,14), a despeito de qualquer tratamento⁽¹⁷⁾.

A incidência da forma endêmica do sarcoma de Kaposi permanece

inalterada na África e não guarda qualquer relação com a prevalência da soropositividade ao HIV. Entretanto, esta forma foi, neste continente, colocada em segundo plano pelo crescimento exponencial da forma epidêmica⁽²⁾.

Forma do imunodeprimido

Para alguns autores⁽¹⁸⁾, inclui-se, juntamente com o sarcoma de Kaposi ligado à infecção pelo HIV, na forma epidêmica do tumor. Entretanto, o contexto epidemiológico é distinto, e o aumento destes casos deve-se apenas ao crescente uso de drogas imunossupressoras, o que nos leva a não considerá-los como epidêmicos.

Acomete especialmente transplantados renais, mas também os que recebem terapia imunossupressora para o tratamento de lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, pênfigo vulgar, arterite temporal e anemias hemolíticas⁽⁷⁾. Seria, tal como a forma clássica, mais freqüente em indivíduos de ascendência italiana ou judaica asquenazi⁽¹⁴⁾. A proporção entre os sexos é de 2,3 homens para cada mulher^(7,14). Clinicamente, esta forma lembra uma combinação entre as formas africanas agressiva e linfadenopática infantil. As lesões, no entanto, são mais largamente distribuídas, freqüentemente envolvem as membranas mucosas (boca, ânus, trato gastrointestinal) e podem aparecer em sítios insólitos como o pênis, conjuntiva, ponta do nariz e áreas previamente traumatizadas. As lesões ocasionalmente são simétricas. A velocidade de progressão varia: uma minoria tem lesões indolentes por muitos anos, mas na maior parte dos pacientes a evolução é rápida, envolvendo virtualmente todos os órgãos, exceto o cérebro⁽¹⁸⁾. O tumor leva ao óbito em 30% dos casos⁽⁷⁾, mas pode sofrer remissão espontânea se a imunossupressão é interrompida^(15,18).

Forma epidêmica ou associada à SIDA

Poucas doenças humanas estão associadas a tão alta incidência de transformação neoplásica quanto a infecção pelo HIV⁽⁶⁾. O mais freqüente tumor no aids é o sarcoma de Kaposi, ocupando o segundo lugar nas formas agressivas de linfoma, em geral linfomas de Burkitt e não-Burkitt

com acometimento primariamente extranodal⁽⁶⁾. O sarcoma de Kaposi, se surge não associado a infecções, tem em geral um curso benigno, indicando talvez uma imunodeficiência menos severa^(2,12).

O sarcoma de Kaposi é uma das principais manifestações cutâneas da SIDA. É mais comum em pacientes cuja infecção foi adquirida por via sexual, especialmente entre os homossexuais masculinos^(6,12). É provável que o tumor deva-se à ação de algum vírus oncogênico ainda não identificado, transmissível sexualmente^(6,12). Evidências anteriores de que tal vírus fosse o CMV tem sido alvo de controvérsias.

Os pacientes apresentam-se geralmente com máculas ou placas cutâneas levemente elevadas. Ambas são tipicamente vinhosas, mas podem, nos estágios iniciais, ter aparência eritematosa. As lesões podem surgir em qualquer sítio, mas tendem a seguir as linhas de clivagem da pele (linhas de Langer), ou o trajeto das veias. Muitos pacientes apresentam apenas uma ou duas lesões, outros desenvolvem rapidamente muitas. Algumas lesões iniciais podem resolver espontaneamente, o que nunca ocorre com as avançadas. A induração e o eritema são os melhores indicadores da atividade das lesões. O ritmo de progressão pode, num mesmo paciente, variar entre cada uma das lesões, e diferentes pacientes exibem diferentes padrões de progressão. O tumor é multifocal e não metastatiza. As lesões surgem preferencialmente nos sítios de trauma ou inflamação.

Cutras lesões podem coexistir nas superfícies mucosas, especialmente no palato, e pode haver envolvimento linfonodal e esplenomegalia. Doença subcutânea difusa pode ser vista em torno dos linfonodos regionais, especialmente na virilha, e pode também seguir o curso das veias e linfáticos, notavelmente na parte superior das coxas, o que em geral complica-se com linfedema⁽¹²⁾.

Pacientes com sarcoma de Kaposi afetando a pele e os linfonodos, e com acometimento mucoso limitado, em geral sentem-se muito bem e não têm sintomas sistêmicos. A queda nos linfócitos CD4 é sinal de deterioração próxima, entretanto⁽¹²⁾.

Os pacientes podem apresentar-se com linfadenopatia em geral si-

métrica. A biópsia confirma o diagnóstico. Muitos pacientes têm perda de peso e alguns hepatosplenomegalia⁽²⁾.

O sarcoma de Kaposi é frequentemente visto como placas elevadas ou rasas no palato ou em torno das gengivas⁽¹²⁾. A presença de lesões de sarcoma de Kaposi nas amígdalas ou no palato é altamente sugestiva de doença visceral⁽²⁾. As formas viscerais de sarcoma de Kaposi em geral ocorrem na presença de lesões cutâneas e respondem mal à quimioterapia⁽²⁾.

O tubo gastrointestinal é um dos órgãos mais comumente afetados pelo sarcoma de Kaposi. Lesões gástricas e esofágicas isoladas são pouco comuns, mas podem causar disfagia, náusea, vômitos, obstrução e sangramento. É comum a síndrome de estenose pilórica. A doença gastrointestinal disseminada pode apresentar-se com enteropatia perdedora de proteínas ou com diarreia⁽¹²⁾ ou hemorragia gastrointestinal. Dois casos foram descritos em Zambia de intussuscepção⁽²⁾. Se a endoscopia gastrointestinal for realizada precocemente, demonstrar-se-ão lesões gastrointestinais em cerca de 40% dos pacientes com sarcoma de Kaposi. Este percentual sobe para 70% nas necrópsias. A biópsia endoscópica tem um alto percentual de falso-negatividade, com menos de 1/3 das lesões suspeitas sendo confirmadas à histopatologia, em virtude de sua situação profunda na submucosa, o que as coloca fora do alcance deste procedimento. As lesões acometem a orofaringe, esôfago, estômago, duodeno, cólon e reto. Têm o mesmo espectro clínico daquelas vistas na pele, variando de pequenas lesões teleangiectásicas, não muito visíveis nos estudos contrastados (mas detectadas facilmente pela endoscopia), até lesões polipóides e nodulares maiores. O sarcoma de Kaposi gastrointestinal complica-se raramente. Surgem, às vezes, ulcerações, hemorragias e diarreia, cujo aspecto clínico e radiológico lembra o das doenças inflamatórias gastrointestinais agudas. A doença intestinal grave merece quimioterapia. Pequenas lesões assintomáticas, é melhor que fiquem sem tratamento⁽¹²⁾.

Já a doença torácica é grave, res-

e pode provocar confusão diagnóstica. Pode apresentar-se por dispnéia e, ao exame radiológico, por hipotransparências intersticiais ou alveolares focais, e espessamentos ou derrames pleurais de pequeno volume. O derrame pleural é caracteristicamente serossanguinolento. Quando os recursos diagnósticos são limitados, pode ser difícil a confirmação do diagnóstico e pode ocorrer confusão com tuberculose ou outras infecções. Embora os pacientes com doença visceral tenham em geral também tumores cutâneos, isto não impede que tenham uma infecção oportunista torácica⁽²⁾.

Pacientes com sarcoma de Kaposi pulmonar em geral têm lesões mucosas e cutâneas, e as lesões mucosas podem ser vistas na broncoscopia. As lesões brônquicas podem causar obstrução com infecção secundária e as placas pleurais são responsáveis pelo derrame pleural. A infiltração do parênquima pode desenvolver-se gradualmente, e os pacientes apresentam-se com dispnéia e tosse crescente, a qual pode levar à produção de escarro purulento com infecção bacteriana secundária. O sarcoma de Kaposi, tanto quanto a tuberculose e o linfoma, pode causar adenopatia hilar ou mediastinal⁽¹²⁾. O acometimento pulmonar é o mais grave dentre os determinados pelo sarcoma de Kaposi, constituindo sempre indicação de tratamento.

Histopatologia

É comum a todas as formas descritas anteriormente. Embora o sarcoma de Kaposi seja um tumor vascular, existe controvérsia quanto a célula de origem. Considerado anteriormente como um tumor de vasos sanguíneos, supõe-se hoje, em virtude de evidências obtidas com estudos empregando anticorpos monoclonais e outros marcadores celulares, que seja derivado do endotélio linfático. As lesões iniciais são sutis e passam facilmente despercebidas. "Fendas" ou espaços alongados e irregulares aparecem na derme, algumas vezes associados a um discreto infiltrado inflamatório crônico (em geral plasmocitário) e a alguns depósitos de hemossiderina. No estágio macular, predominam estes espaços, às vezes anastomosados, adquirindo um aspecto irregular, em ziguezague, ha-

viendo bem poucas evidências de células tumorais. É o chamado tipo ou estágio linfangiomatoso. Os estágios mais avançados de placa, nódulo ou franca tumoração mostram um aspecto histopatológico mais diagnóstico. Na derme, surgem agregados de células fusiformes associados à deposição cutânea de pigmento sanguíneo. As "fendas" anteriormente descritas apresentam eritrócitos no seu interior e tornam-se menores e mais escassas. O grau de infiltrado inflamatório crônico é variável, bem como o grau de atipia das células tumorais, individualmente. Anaplasia pronunciada com figuras mitóticas anormais e numerosas constitui a exceção e não a regra⁽¹⁾.

Tratamento do sarcoma de Kaposi associado à SIDA

A melhor forma de tratamento do sarcoma de Kaposi epidêmico ainda permanece sujeita a controvérsia pela ausência de um esquema classificatório que, aceito universalmente, possibilite a comparação dos diversos regimes terapêuticos descritos. A existência de uma imunodepressão prévia limita ainda mais a análise dos resultados, já que torna muito mais problemático o uso de esquemas terapêuticos que por si só determinam mielotoxicidade e imunossupressão.

Na maior parte dos pacientes o sarcoma de Kaposi jamais chega a ameaçar a vida, e o prognóstico quanto à sobrevivência está relacionado à imunodeficiência e não ao tumor. Raramente, entretanto, podem surgir importantes lesões intra-abdominais e pulmonares nas quais a hemorragia provocada pelo tumor pode ser fatal. O tratamento adapta-se à forma, localização e ritmo de progressão das lesões⁽¹⁵⁾.

Os métodos de tratamento incluem: radioterapia, interferon, quimioterapia citotóxica e outros.

1. Radioterapia — As lesões cutâneas são radiosensíveis. A radioterapia tem como objetivos principais o alívio da dor, a recuperação de uma função prejudicada, a solução de problemas cosméticos, ou a regressão de qualquer lesão sintomática que interfira com a qualidade de vida, como as das solas dos pés, as anorretais ou qualquer outra que seja extensa, sin-

tomática ou ulcerada. Não há justificativa para o uso de doses elevadas. A radioterapia das lesões cutâneas-mucosas foi abandonada, por determinar o aparecimento de severa mucosite e infecções oportunistas locais. A mucosa orofaríngea, particularmente, tolera mal a radioterapia porque geralmente as lesões são extensas, infiltrativas e colonizadas com *Candida albicans*. A radioterapia destas lesões deverá ser lenta e fracionada.

2. Interferon — Vários investigadores conduziram estudos com o alfa-interferon no sarcoma de Kaposi epidêmico que em geral mostram a necessidade de altas doses do produto^(8,10,11,16). O emprego destas doses elevadas determina o aparecimento de efeitos adversos, tais como febre elevada, calafrios, cefaléia, fadiga, mal-estar e neutropenia, efeitos estes que em cerca de 1/3 dos pacientes de um estudo⁽⁸⁾ levaram à diminuição da dosagem. Dados preliminares demonstraram que o uso combinado do alfa-interferon com quimioterápicos citotóxicos não mostrou diferença significativa com relação à resposta ao interferon isolado e, ao contrário, levou a maior incidência de toxicidade severa (tanto constitucional como hematológica).

As lesões geralmente começam a regredir quatro a oito semanas após o início do tratamento, a regressão total dando-se por volta de 12 ou 14 semanas. Podem ocorrer recaídas tardias. A resposta mais favorável dá-se naqueles pacientes sem história prévia de infecção oportunista, perda de peso, sudorese noturna, ou febre (sintomas B), naqueles com preservação relativa do sistema imune (bons resultados na contagem total de linfócitos, no número absoluto de células CD4 na circulação, na relação CD4/CD8, nos testes de hipersensibilidade cutânea retardada etc.) e nos pacientes sem anemia. O gama-interferon (que está envolvido na ativação dos macrófagos) não demonstrou, em estudos preliminares, qualquer atividade antitumoral significativa, mesmo quando utilizado em altas doses.

3. Quimioterapia — As mesmas associações de citostáticos usadas no sarcoma de Kaposi clássico e africano foram empregadas inicialmente.

Apesar das inúmeras combinações já testadas, não há consenso sobre qual o esquema quimioterápico ideal. Só mais recentemente foram descritos esquemas com um único quimioterápico citotóxico^(9-11,17). Em setembro de 1981 houve um encontro no Instituto Nacional do Câncer (EUA) destinado a padronizar a terapêutica, sendo decidido que os pacientes com uma forma mais agressiva deveriam ser submetidos à quimioterapia combinada. Esta recomendação tem sido combatida, já que esta modalidade de tratamento (sendo a mais comum a associação de adriamicina, vinblastina e bleomicina) muitas vezes não é bem tolerada (ocasionando náuseas, vômitos, alopecia) e além disso pode predispor a infecções oportunistas devido à imunossupressão adicional que determina. Tais considerações têm levado muitos investigadores a optar pelo uso da quimioterapia simples. Note-se que o sarcoma de Kaposi surgido durante o tratamento com imunossupressor (p. ex., no transplante renal) algumas vezes regride espontaneamente após a interrupção deste tratamento, sugerindo que alguns quimioterápicos, por determinarem imunossupressão, poderiam promover e não inibir o crescimento do tumor⁽⁹⁾. Os quimioterápicos citotóxicos mais usados atualmente no esquema simples são a vinblastina e a vincristina, tanto pela eficácia como pela possibilidade de uso nos tratamentos ambulatoriais, já que podem ser administradas em doses semanais.

A toxicidade da vinblastina usada nas doses intravenosas de 2 a 8mg por semana é pequena e consiste numa fadiga transitória e subjetiva e numa mielossupressão moderada⁽¹⁶⁾. Obtém-se o controle efetivo do tumor em 30% dos pacientes, e a interrupção de sua progressão em 50% dos casos. No entanto há, segundo alguns autores⁽¹⁶⁾, uma grande incidência (mais de 25%) de infecções oportunistas na vigência do tratamento.

A vincristina isolada (1,5mg/m² EV, semanalmente), com dose máxima de 2mg por semana⁽¹⁾, tem se mostrado eficaz no tratamento do sarcoma de Kaposi epidêmico, não causando mielossupressão significativa e muitas vezes levando à corre-

ção da plaquetopenia encontrada em pacientes aids. A vincristina tem contado com a nossa preferência, não só por estes motivos, mas também porque, repetimos, o sarcoma de Kaposi, na maior parte das vezes, é, para o paciente com SIDA, um problema secundário que não contribui significativamente para o óbito nem justifica o tratamento agressivo. Preferimos uma terapia menos tóxica, que não cause uma mielossupressão significativa (que pode ocorrer com a vinblastina). Além disso, a vincristina é de fácil administração e baixa toxicidade, não exigindo necessariamente grande familiaridade com os quimioterápicos citotóxicos. Note-se que a vincristina não só não é mielotóxica, mas, como já foi dito, pode reverter as trombocitopenias comuns nestes pacientes.

O efeito antitumoral da vincristina é atribuído à ligação altamente seletiva à subunidade protéica dos microtúbulos celulares, a tubulina, levando à ruptura do fuso mitótico e à interrupção das divisões celulares na metáfase. A neurotoxicidade é o principal paraefeito deste agente antitumoral, e parece dever-se à agressão aos microtúbulos no tecido neural. A neurotoxicidade é dose-dependente e relaciona-se também à idade do paciente. Manifesta-se por uma neuropatia periférica mista motossensorial simétrica. O mais precoce e freqüente dos sintomas desta neuropatia é a perda dos reflexos tendinosos seguida das parestesias de dedos e artelhos, que pode evoluir, dependendo da dose e do esquema terapêutico empregado,

para profunda fraqueza muscular com diminuição da sensibilidade. O íleo paralítico é o sinal mais comum de neuropatia autonômica e pode ocorrer agudamente ou após longos períodos de tratamento. Da mesma forma, graus vários de retenção urinária e hipotensão têm sido descritos. Outras alterações neurológicas associadas à administração de vincristina incluem paralisias de nervos cranianos, confusão mental, depressão, agitação, insônia, alucinações, psicose e hiponatremia, como resultado da secreção inapropriada de hormônio antidiurético. O sistema nervoso central é menos acometido pela baixa penetração da droga no líquor cefalorraquidiano. A administração de ácido glutâmico, nas doses de 1,5g ao dia em três tomadas por via oral, diminui muito a ocorrência destes paraefeitos⁽⁵⁾.

Atualmente tem-se considerado promissor o uso alternado de vincristina e vinblastina⁽¹⁷⁾, que atenuaria a toxicidade de cada uma das drogas, sem comprometer sua eficácia.

O etoposídeo proporciona 80% de respostas favoráveis, mas as séries descritas são, na sua maior parte, compostas de pacientes selecionados (sem história de infecção oportunista, febre, perda de peso ou sudorese noturna).

4. *Outros* — Inúmeras outras modalidades terapêuticas, como a plasmafereze, infusão de anticorpos monoclonais contra linfócitos T supresso-

res e transplante de medula óssea, resultaram infrutíferas.

Referências

1. ABRAMS DI — The pro-IDS syndromes. Asymptomatic carriers, thrombocytopenic purpura, persistent generalized lymphadenopathy and AIDS-related complex. *Infect Dis Clin North Am*, 2 (2): 343-51, 1988.
2. CONLON CP — Clinical aspects of HIV infection in developing countries. *Brit Med Bull*, 44 (1): 101-14, 1988.
3. GROOPMAN JE, MITSUYASU RT, DeLEO MJ et al. — Effect of recombinant human granulocyte-macrophage-stimulating factor on myelopoiesis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med*, 317: 593-8, 1987.
4. HILL DR — The role of radiotherapy for epidemic Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol*, 14 (2): 19-22, 1985.
5. JACKSON DV, WELLS HB et al. — Amelioration of vincristin neurotoxicity by glutamic acid. *Am J Med*, 84: 1016-22, 1988.
6. KAPLAN MH, SUSIN M et al. — Neoplastic complications of HTLV-III infection. Lymphomas and solid tumors. *Am J Med*, 82 (3): 389-96, 1987.
7. KRIGEL RL, FRIEDMAN-KIEN AE — Kaposi's Sarcoma in AIDS. Diagnosis and Treatment. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA — AIDS. Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. 2nd ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1988. 474 p.
8. KROWN SE — The role of interferon in the therapy of epidemic Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol*, 14 (2): 27-33, 1987.
9. MINTZER DM, REAL FX, JOVINO L, KROWN SE — Treatment of Kaposi's sarcoma and thrombocytopenia with vincristine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Int Med*, 102: 200-2, 1985.
10. MITSUYASU RT, GROOPMAN JE — Biology and therapy of Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol*, 9 (1): 53-9, 1984.
11. MITSUYASU RT — Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. *Infect Dis Clin North Am*, 2 (2): 511-23, 1988.
12. PINCHING AJ — Clinical aspects of AIDS and HIV infection in the developed world. *Brit Med Bull*, 44 (1): 89-100, 1988.
13. REDFIELD RR, BURKE DS — HIV infection: The clinical picture. *Sci Am*, 259 (4): 70-9, 1988.
14. SAFAI B — Pathophysiology and epidemiology of epidemic Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol*, 14 (2): 7-12, 1987.
15. SMITH N, SPITTLE M — ABC of AIDS. Tumours. *Brit Med J*, 249: 1274-77, 1987.
16. VOLBERDING PA — Therapy of Kaposi's sarcoma in AIDS. *Semin Oncol*, 9 (1): 60-7, 1984.
17. VOLBERDING PA — The role of chemotherapy for epidemic Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol*, 14 (2): 23-6, 1985.
18. ZIEGLER SL, TEMPLETON AC, VOGEL CL — Kaposi's sarcoma: A comparison of classical, endemic and epidemic forms. *Semin Oncol*, 11 (1): 47-52, 1984.

7.º Congresso Latinoamericano de Enfermedades de Transmisión Sexual

13-15 de Septiembre de 1989

Palacio de las Convenciones. La Habana, Cuba

Presidente: Dr. Daniel Alfredo Abreu. Calle 4 N.º 407 -2/17 y 19, Vedado
- Cuba T.E. Part. 320023 - Télex OPS 511681

Herpes genital

Ledy do Horto dos Santos Oliveira¹

Os vírus da família *Herpesviridae* caracterizam-se pela habilidade de se tornarem latentes e produzirem infecções recorrentes. Os vírus herpes simples (HSV) com dois sorotipos distintos, HSV-1 e HSV-2, têm como reservatório natural os seres humanos. O HSV invade o organismo através da pele e das mucosas. A maioria das infecções é subclínica. Durante a infecção primária há o envolvimento dos nódulos linfóides regionais e vasos linfáticos. Ocorre viremia, podendo haver disseminação em indivíduos com o sistema imune comprometido. Após a infecção primária, o vírus percorre os nervos sensoriais até o gânglio sensorial correspondente, estabelecendo a infecção latente. Autópsias de humanos revelam a presença do vírus latente nos neurônios dos gânglios sacro, trigêmio e vago (Openshaw *et al.*, 1979).

O sinal para a reativação do HSV ainda é obscuro, mas vários estímulos, tais como estresse, febre, luz solar, trauma e menstruação podem ser fatores precipitantes. Após a reativa-

ção, o vírus presumivelmente atravessa o nervo sensorial e alcança a pele ou mucosas, estabelecendo a infecção manifesta. O título de anticorpos não é afetado e as lesões podem ou não ser evidentes. As lesões locais são infecções líticas nas células do epitélio intermediário e parabasal, com resposta inflamatória mononuclear. A imunidade celular contribui para a limitação da disseminação do vírus, enquanto anticorpos circulantes contribuem para a patogênese da lesão, através da formação de complexos antígeno-anticorpos (Meyers & Petit, 1973).

Geralmente o HSV-1 é transmitido por secreções orais e o HSV-2 por via genital. A infecção primária por HSV-1 ocorre cedo na infância e a por HSV-2 geralmente na puberdade, refletindo a aquisição venérea do vírus. Em geral as infecções genitais por HSV-1 resultam de contacto orogenital. A transmissão pode ocorrer também por auto-inoculação.

O herpes genital pode ser transmitido da mãe ao filho pelo canal de parto (infecção do neonato), por via congênita ascendente (Altshuler, 1974) ou por via congênita hematogênica (Garcia, 1970).

A infecção do trato genital por HSV (90% por HSV-2) é a doença mais comum em ginecologia (Gardner & Kaufman, 1972). Muitos casos são assintomáticos. A infecção primária genital é causada mais freqüentemente por contacto venéreo, mas a transmissão não sexual pode também ocorrer (Amstey & Balduzzi, 1970).

A incidência de herpes genital tem aumentado em todo o mundo. A infecção é encontrada em todos os grupos sócio-econômicos. Quando sintomática, a infecção primária tende a ser mais prolongada que os episódios recorrentes da doença. As manifestações clínicas do herpes genital primário envolvem sítios anatômicos múltiplos e incluem sinais clínicos locais e sistêmicos. Pacientes demonstram lesões ulceradas ou vesiculares dolorosas acompanhadas, em alguns casos, de febre, mal-estar e mialgia. Também observa-se, às vezes, corrimento vaginal resultante de cervicite e corrimento uretral resultante de uretrite. O herpes primário pode se manifestar também na área anal e perianal. Os sintomas primários permanecem em torno de duas semanas.

A infecção primária por HSV-2 pode acarretar complicações como fa-

¹Professora Adjunta de Microbiologia — Instituto Biomédico — UFF

ringite herpética e meningite asséptica (4-8% dos casos). O comprometimento do plexo sacral pode provocar impotência masculina, bexiga atônica e dificuldade urinária. Essas complicações, usualmente, são transitórias e a recuperação é completa (Corey, 1982).

A doença genital recorrente tem sinais mais moderados que a infecção primária. Ocorrem menos vesículas e a duração dos sintomas é menor. Alguns pacientes sofrem de neuralgia antes do aparecimento das lesões.

O HSV-2 tem sido epidemiologicamente associado a câncer de colo uterino.

Dos quimioterápicos antivirais contra infecções herpéticas, o mais im-

portante é o aciclovir. É seletivo para a célula infectada e pouco tóxico, sendo bastante efetivo contra infecções por HSV, diminuindo a severidade da infecção primária e suas complicações, assim como a duração do curso das infecções recorrentes. Não tem efeito curativo, não atuando na infecção latente. As vacinas anti-herpéticas produzidas atualmente também não solucionam a eliminação do vírus.

O único meio eficiente na prevenção e controle do herpes genital é através da orientação sexual. Os pacientes precisam ser ensinados no sentido de proteger-se e proteger seus parceiros através do uso de preservativos e de higiene pessoal. Devem ser aconselhados também a não aplica-

rem a "automedicação", utilizando medicamentos que possam agravar o quadro clínico.

Referências

- **ALTSHULER G** — Pathogenesis of congenital herpesvirus infection. Case report including a description of the placenta. *Am J Dis Child*, 127: 427-429, 1974.
- **AMSTEY MS, BALDUZZI PC** — Genital herpesvirus infection. Diagnosis and significance. *Am J Obst Gynecol*, 108: 188-193, 1970.
- **COREY L** — The diagnosis and treatment of genital herpes. *JAMA*, 248: 1041-1049, 1982.
- **GARCIA AGP** — Maternal herpes simplex infection causing abortion. Histopathologic study of the placenta. *Hospital*, 78: 1267-1274, 1970.
- **GARDNER PS, KAUFMAN RH** — Herpes genitalis. Clinical features. *Clin Obst Gynecol*, 15: 896-911, 1972.
- **MEYERS RL, PETIT TB** — The pathogenesis of corneal inflammation due to herpes simplex virus. I — Corneal hypersensitivity in the rabbit. *J Immunol*, 111: 1031-1042.
- **OPENSHAW H, PUGA A, NOTKIN AL** — Herpes simplex virus in sensory ganglia: Immune control, latency and reactivation. *Fed Proc*, 38: 2660-2664, 1979.

Doenças Sexualmente Transmissíveis

Mauro Romero Leal Passos et alii
3ª Edição — 1989

LIVRO ATUAL ESCRITO POR PROFESSORES ESPECIALIZADOS

EDITORA CULTURA MÉDICA

Rua São Francisco Xavier, 111 — CEP 20550 — Rio de Janeiro — RJ

Tels.: (021) 248-4888 e 234-9798

V Conferência Internacional sobre SIDA

O Desafio Científico e Social

Montreal, Canadá — 4 a 9 de julho de 1989

Local — Centro de Convenções de Montreal

Informações: KENNESS Canada Ind. — PO Box 120, Station B — Montreal — Quebec — Canada

Ácidos nucleicos como metodologia de diagnóstico em doenças sexualmente transmissíveis

Humberto Abrão¹

O desafio de se identificar organismos patogênicos diretamente das amostras clínicas de uma maneira rápida e precisa sempre foi o grande desafio dos microbiologistas. Isto minimizaria os sofrimentos dos pacientes, orientaria adequadamente o tratamento, o que diminuiria a propagação de infecções, além de fornecer dados epidemiológicos reais.

Após muitos esforços e o desenvolvimento da tecnologia de recombinantes de DNA foi possível a produção das sondas de DNA e consequentemente a hibridização molecular como metodologia de diagnósticos.

Fundamentos

Para se compreender a técnica de hibridização é fundamental conhecer a estrutura dos ácidos deoxirribonucleico (DNA) e ribonucleico (RNA). O DNA é constituído de uma dupla hélice (duas cadeias), enquanto o RNA é essencialmente constituído de uma única cadeia (apesar de existirem alguns vírus, os reovírus, que contêm dupla cadeia de RNA). Estas cadeias, tanto de DNA e RNA, podem ser separadas por calor ou usando agentes

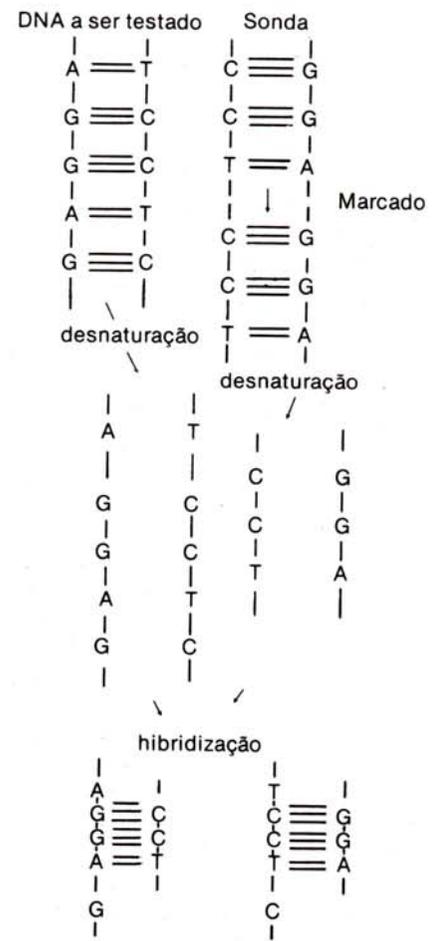
químicos, como NaOH, num processo que é denominado desnaturação.

Uma vez que cada espécie, classificada adequadamente, tem alguma seqüência única de nucleotídeos que a distingue de todas as outras espécies, cada composição genética dos microorganismos é como uma "impressão digital", que pode ser usada em sua identificação. A identificação correta destas seqüências únicas de nucleotídeos se faz através das sondas de DNA na hibridização molecular. A chave para se desenvolver uma sonda de ácido nucleico (sonda de DNA ou de RNA) é isolar estas seqüências exclusivas, reproduzi-las em grandes quantidades e acoplar a elas uma molécula marcadora para que elas então possam ser incorporadas em uma reação de hibridização.

As sondas de DNA são pedaços de ácidos nucleicos marcados de alguma maneira que podem reconhecer e ligar a pedaços de DNA ou RNA (que estão nas amostras a serem estudadas) que têm seqüências de nucleotídeos complementares, como se fossem as duas partes de um zíper. Uma vez que ocorre esta reação, usa-se um sistema de revelação que pode ser radioativo ou colorimétrico (enzima). Portanto, hibridização é o processo pelo qual duas cadeias (ou fragmentos) de ácido nucleico se juntam para formar uma molécula de cadeia dupla estável. Uma vez que as seqüências de bases ao longo de ca-

da trecho são complementares elas se ligarão e ficarão juntas (unidas).

Fig. 1 — Fundamentos da técnica de hibridização



¹Diretor para o Brasil do Grupo de Estudos de Laboratório das DST da União Latino-Americana contra as Doenças Sexualmente Transmissíveis — ULACETS — Diretor do Departamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Fundação Libanesa de Minas Gerais — FULIBAN — Fellow of the American Society for Microbiology

Sondas

Tanto o DNA como o RNA podem ser usados como uma sonda.

Ambos ácidos nucleicos são extraídos diretamente, em quantidades suficientes, dos microorganismos patogênicos, desde que existam sistemas de cultivos adequados para propagar estes microorganismos.

Se nenhum sistema de cultura é disponível, como é o caso dos papilomavírus humanos e o vírus da hepatite, uma outra maneira deve ser escolhida. Neste caso, o ácido nucleico destes vírus é amplificado em vetores de origem bacteriana ou eucariótica. Teoricamente, qualquer ácido nucleico pode ser propagado para uma quantidade que permita usá-lo como uma sonda.

Atualmente é possível sintetizar ácidos nucleicos em equipamentos computadorizados, facilitando bastante a difusão desta metodologia para uma rotina laboratorial.

O DNA é mais freqüentemente usado como uma sonda do que o RNA, porque ele é menos susceptível a degradação pelas nucleases. Quando apenas o RNA é conhecido, sua seqüência tem de ser convertida em DNA através de uma enzima chamada "transcriptase reversa" e este DNA assim obtido é denominado cDNA.

Marcação e detecção das sondas

Sistemas radioativos

Tradicionalmente o sistema de detecção mais comumente usado para revelar as razões de hibridização eram os radioisótopos, como: ^3H , ^{35}S , ^{32}P e ^{125}I diretamente incorporados dentro da sonda. Depois da hibridização, a ligação da sonda de DNA ao seu alvo era detectada pela auto-radiografia, isto é, cobrindo a amostra examinada com um filme de raio X ou usando um contador de cintilação.

Este método tem alta sensibilidade, detectando até 1 picograma (pg) de DNA. Como toda metodologia que usa radioisótopos, esta também apresenta desvantagens: manuseio de material radioativo, riscos para a segurança dos profissionais que lidam com estes materiais, meia vida curta e necessidade de equipamentos e reveladores especiais que elevam muito os custos destes exames.

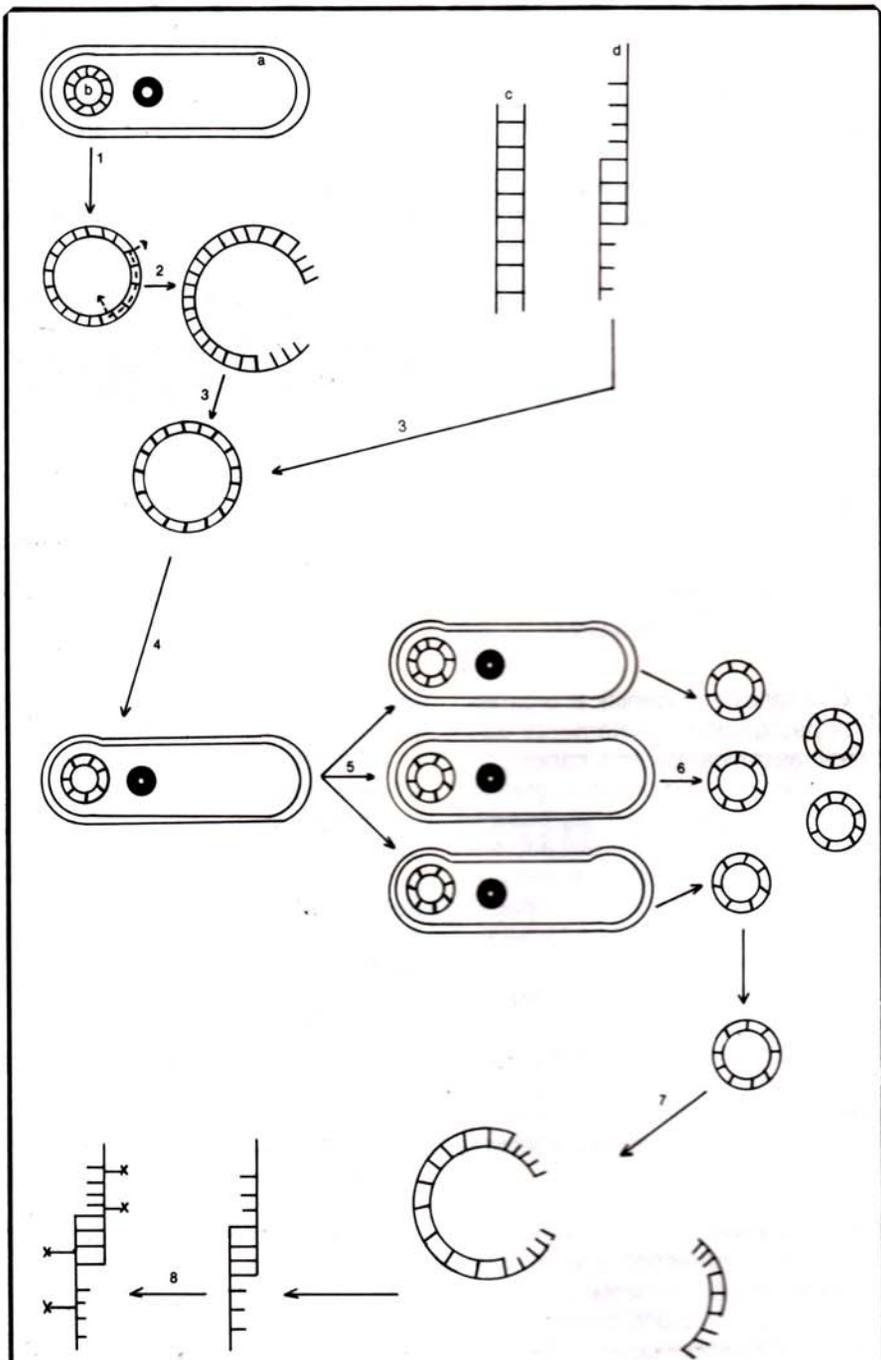


Fig. 2 — Esquema da produção das sondas de DNA

a. *Escherichia coli* usada como vetor para produção das sondas

b. Plasmídios

c e d. Fragmentos de DNA que queremos reproduzir (seqüência exclusiva) de algum agente patógeno.

1. retirada do plasmídeo da bactéria

2. abertura (através de enzima endonuclease) do plasmídeo

3. fusão (através de enzima ligase) do fragmento de DNA que queremos replicar ao plasmídeo

4. recolocação do plasmídeo fundido na bactéria

5. replicação da bactéria através de cultivos na presença de antibióticos que vão favorecer a replicação das bactérias com plasmídios

6. extração dos plasmídios das bactérias

7. usando enzimas endonucleases, abertura dos plasmídios e extração dos fragmentos de DNA produzidos em grandes quantidades

8. marcação das sondas (fragmentos de DNA) para utilização nas reações de hibridizações

Sistemas biotina-avidina

Esforços para usar marcadores não radioativos nas hibridizações desenvolveram novos sistemas. No momento, o processo biotina é usualmente escolhido por uma série de vantagens. Ao contrário das sondas radioativas, ela é bastante estável, mantendo sua atividade sem perda de sensibilidade por longos períodos.

Em princípio este sistema consiste das seguintes etapas. Uma base (uracil) modificada pela biotina é incorporada no ácido nucleico. A biotina tem uma alta afinidade pela streptavidina, uma proteína isolada do *Streptomyces*. Durante a reação, a biotina e a streptavidina formam um complexo estável. Uma enzima que está ligada com a streptavidina catalisa a reação produzindo um precipitado corado depois da adição do substrato. Este precipitado corado se forma em todos os locais onde uma dupla hélice se formou previamente, e tem como grande vantagem poder ser visualizado (identificado) através de uma microscopia normal. Este sistema é bastante sensível e alguns estudos já têm conseguido detectar 32 fentogramas (fg) de DNA alvo purificado.

Diferentes variantes da técnica de hibridização

O princípio básico é sempre o mesmo, o que varia é a maneira como se apresenta o DNA alvo à sonda. As reações de hibridização aplicáveis em laboratórios clínicos podem ser realizadas em uma das quatro maneiras: sobre um suporte sólido, em solução, *in situ* ou usando processo de hibridização Southern após eletroforese em gel.

Dot blot (suporte sólido)

É a hibridização realizada em suporte sólido que pode ser membrana de náilon ou nitrocelulose. É simples, pois não requer extração dos ácidos nucleicos e pode ser realizada diretamente em células intactas e fluidos corpóreos (Fig. 3).

Em solução

Nesta técnica, tanto ácidos nucleicos alvo e sonda estão livres para se moverem, aumentando as chances de que seqüências complementares se alinhem e liguem. Hibridizações em soluções se completam cinco a

Fig. 3 — Esquema da hibridização dot-blot

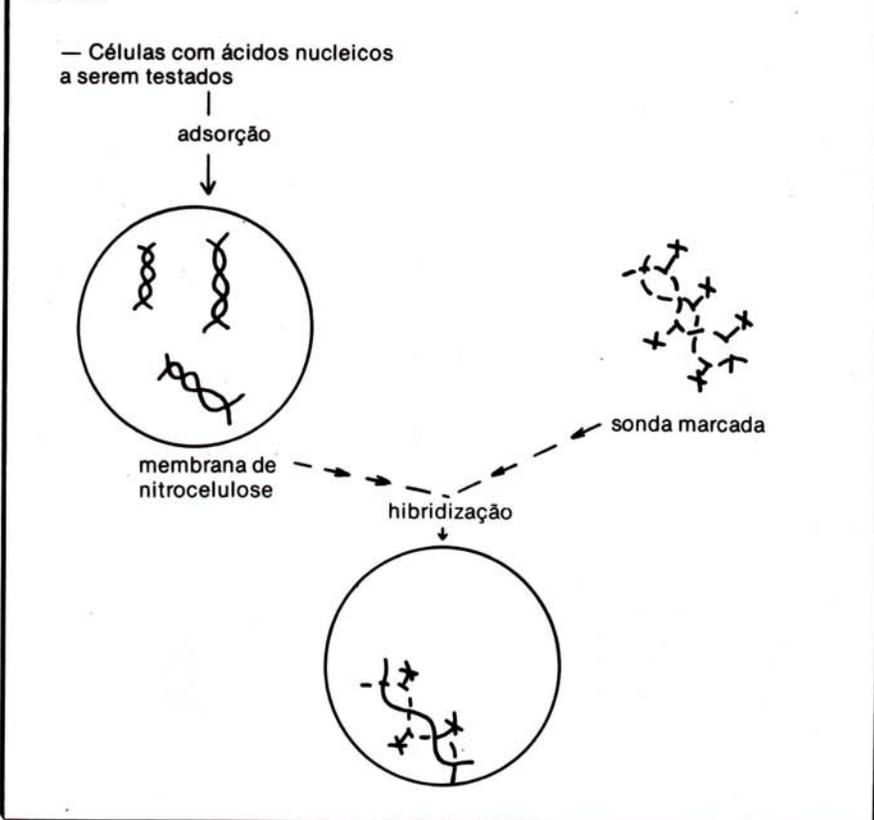
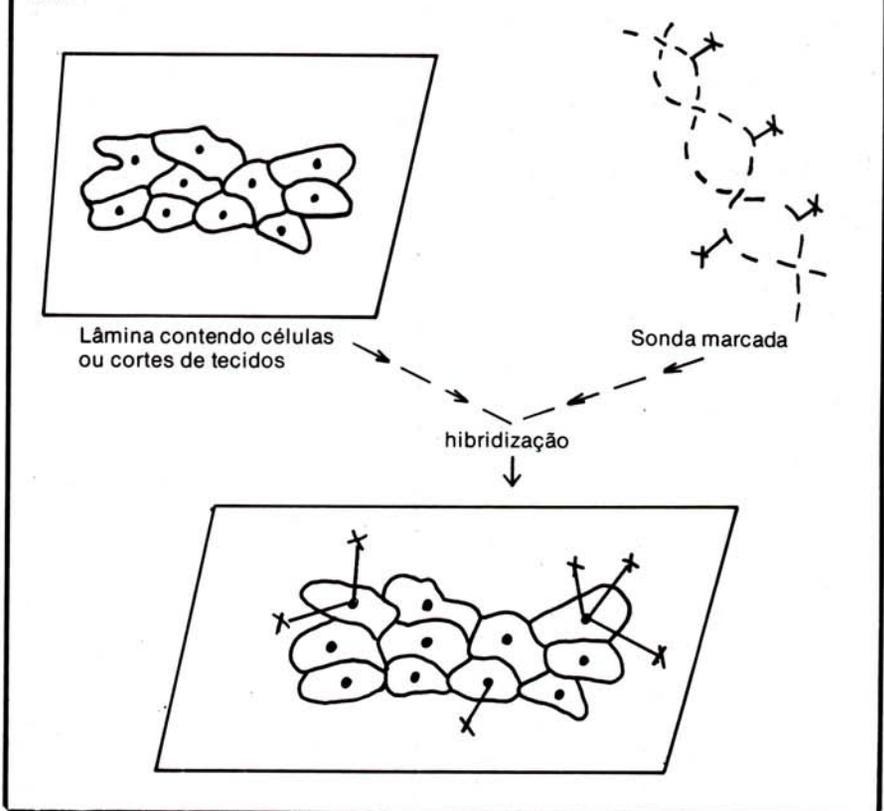


Fig. 4 — Esquema de hibridização *in situ*



10 vezes mais rapidamente do que as realizadas em suportes sólidos.

In situ

Na maioria dos casos a hibridização *in situ* é realizada em tecidos (cortes) embebidos em parafina e fixados em formalina ou raspados de células ou microorganismos fixados sobre uma lâmina. Esta técnica tem sido muito útil para a detecção de patógenos virais. Ela permite examinar o tecido primeiro pelos métodos de colorações tradicionais, como hematoxilina-eosina, e então correlacionar a citopatologia observada com a presença de agentes infecciosos (Fig. 4).

Southern blot

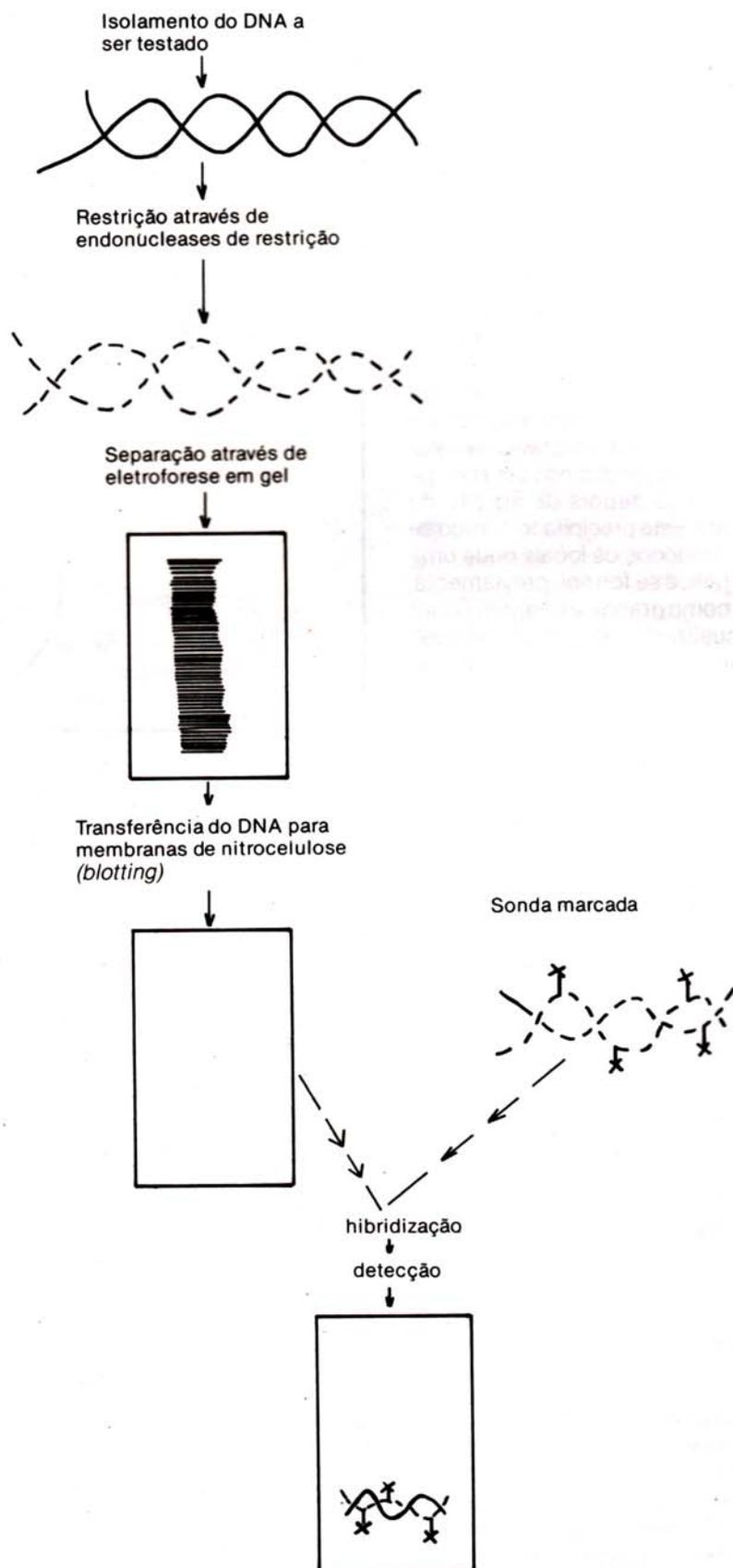
Técnica que tem o nome de seu inventor, Southern. Nesta técnica, o DNA a ser analisado é fragmentado por enzimas de restrição e os fragmentos são separados de acordo com seu peso molecular pela eletroforese em gel. O gel é tratado com álcali para desnaturar o DNA, que é transferido para uma membrana de náilon ou nitrocelulose e tratada com uma sonda (Fig. 5).

Aplicações

Virologia

Técnicas convencionais de virologia para identificação viral são isolamento do vírus e uma variedade de testes sorológicos. O isolamento do vírus requer o cultivo de diversas linhas de células diferentes em um laboratório porque nem todos os vírus crescem nas mesmas células. Este processo é demorado, pois alguns dias são necessários para isolar e identificar o vírus. Além disto, alguns vírus, como o da hepatite e o papilomavírus, não crescem nos sistemas celulares disponíveis. As técnicas de isolamento e sorológicas não permitem detectar infecções de vírus latente, como infecções pelo herpesvírus durante períodos latentes. Devido a todos estes fatos listados, a hibridização de ácidos nucleicos se torna um método adicional de diagnóstico viral por causa de sua alta sensibilidade e seletividade. Atualmente, sondas marcadas com biotina têm sido usadas para exame do fígado através das seqüências do DNA do vírus da hepatite. Sondas têm sido usadas para detectar citomegalovírus (CMV) na uri-

Fig. 5 — Esquema de hibridização Southern blot



na, principalmente porque tem se tornado possível o tratamento com drogas antivirais das infecções pelo CMV. Adenovírus em swabs nasais e *Mycoplasmas pneumoniae* em materiais da nasofaringe são agora identificados rapidamente.

Química clínica

Não é sabido ainda se a detecção de genes codificados para proteínas receptoras é de valor diagnóstico. É aceitável que desarranjos do metabolismo lipídico estão ligados à detecção de genes HDL-receptores. Estes genes podem então ser instrumentos úteis em conectar o desenvolvimento da insuficiência coronariana com metabolismo lipídico.

Medicina legal

As técnicas de hibridização podem ser usadas para testes de paternidade e identificação de indivíduos em estupros ou outros crimes através de pequenos fragmentos de tecidos, esperma, gotas de sangue e até fios de cabelos.

Microbiologia

A detecção de toxinas bacterianas e genes que conferem resistência aos antibióticos freqüentemente requerem muito trabalho e tempo. Uma tentativa para estabelecer um processo seletivo de bactérias resistentes ou tóxicas consiste no isolamento e identificação daqueles genes que são responsáveis para as qualidades patogênicas destas bactérias. Os genes isolados podem então ser usados como sondas em hibridizações, tornando possível uma identificação rápida e real dos microorganismos patogênicos. Até o momento, sondas específicas têm sido empregadas na detecção de cepas enterotóxicas de *E. coli* e identificação de *Neisseria gonorrhoeae* em material humano. Sondas marcadas com biotina já foram usadas para estudar e identificar *Shigella* e *E. coli* enteroinvasiva em fezes de crianças com diarreia.

Genética humana

Cerca de 1.400 doenças hereditárias em humanos são hoje conhecidas. Em alguns casos os genes responsáveis para a doença têm sido localizados sobre o genoma. Através da técnica de hibridização é possível

detectar algumas mutações nestes genes, mesmo pré-natalmente.

Protozoários e helmintos

Alguns autores têm demonstrado a utilidade das sondas de DNA para a detecção direta de agentes parasitas em lesões clínicas, como *Leishmania tropicalis*, mexicana e brasileira. Em 1984 foram reportadas sondas para *Plasmodium falciparum*. As sondas de DNA podem também influenciar o diagnóstico de esquistossomose e infecção por *Trypanosoma*.

Sondas para agentes de transmissão sexual

É cada vez maior a lista de organismos classificados como sexualmente transmissíveis, como também é o envolvimento e a importância do laboratório em testar amostras anogenitais para este amplo grupo de agentes infecciosos. Organismos que provocam doenças sexualmente transmissíveis incluem bactérias, vírus, fungos e protozoários. Apesar da *Neisseria gonorrhoeae* ser reconhecida como um agente de DST há muitos anos, sua replicação e identificação em laboratório ainda é problemática. Mesmo com a ampla variedade de testes disponíveis, alguns desafios como cepas de gonococos susceptíveis aos antimicrobianos usados nos meios seletivos, o fato de não serem reconhecidos pelos reagentes de tipagem baseados em anticorpos ou ainda produzirem resultados equivocados nos testes de utilização de carboidratos podem causar problemas em alguns estudos.

A sonda de DNA para *N. gonorrhoeae* foi primeiramente descrita em 1983 quando o plasmídeo críptico do gonococo foi marcado com ^{32}P e usado como sonda em secreções uretrais masculinas que foram passadas em filtros de nitrocelulose. A sensibilidade desta sonda foi de 89% e a especificidade 100%. A sonda foi capaz de detectar pequenas quantidades como 100UFC/ml ou 0,1pg de DNA purificado. Enquanto este estudo mostrou o valor potencial das sondas para detecção direta de gonococos em amostras clínicas, a incapacidade da sonda de reconhecer cepas sem plasmídios era uma séria deficiência.

Redfield e cols., usando sonda

marcada com ^{32}P dirigida contra o HSV, encontraram 78% de sensibilidade e 100% de especificidade. Esta sonda tinha a capacidade de detecção de quatro células infectadas pelo HSV. Sondas pequenas (oligonucleotídeos) têm sido usadas para diferenciar HSV tipo 1 de HSV tipo 2.

Os papilomavírus humanos (HPV), pelo fato de não se replicarem nos sistemas de cultivos celulares convencionais, sempre tiveram seu diagnóstico prejudicado, limitando-se apenas a observações citológicas das alterações que estes vírus provocavam nas células e tecidos. O surgimento da metodologia de hibridização permitiu não apenas a identificação do vírus, mas também um estudo mais detalhado da fisiopatologia deste vírus através de sua tipagem. É cada vez maior o interesse em doenças causadas pelo HPV. Estes vírus estão associados com verrugas genitais e anais (condiloma acuminado) e com lesões pré-malignas, tais como neoplasia intra-epitelial cervical (NIC). As sondas têm permitido uma compreensão maior da história natural destas doenças, sugerindo que a hibridização *in situ* pode ser útil na detecção daquelas mulheres com risco aumentado para o câncer cervical, principalmente onde forem identificados os HPV subtipo 16 e 18 e ainda 31, 33, 35.

Sondas para detecção de *Chlamydia trachomatis* em materiais genitais têm sido reportadas por Hyypia e cols. e Palva e cols. Depois de algumas experiências desanimadoras devido à baixa sensibilidade, Horn e cols. descreveram uma sonda mais promissora usando a hibridização *in situ* em esfregaços cervicais. Usando uma sonda marcada com ^{35}S eles encontraram 91% de sensibilidade e 80% de especificidade quando comparado com culturas celulares. Apesar deste método não ser tão rápido como a coloração com anticorpos monoclonais, sua alta sensibilidade e a capacidade de se usar sondas sobre as mesmas lâminas usadas para os testes citológicos normais têm tornado esta técnica uma opção atrativa.

Catalan e cols. têm trabalhado com sondas para *Mycoplasmas genitalium*, agente que pelo seu crescimento lento muitas vezes não é isolado pelas culturas e períodos de in-

cubação convencionais. As sondas são uma opção rápida para seu diagnóstico.

As sondas para detecção de antígenos HIV podem ser uma boa opção para os demorados e às vezes inconclusivos sistemas de culturas, porém os métodos de hibridização molecular podem ser usados para detectar HIV se o RNA viral está sendo ativamente sintetizado ou se o DNA pró-viral do HIV pode ser enormemente amplificado através do uso de um processo de reação em cadeia de polimerase. Contudo, estes métodos são tecnicamente difíceis e sua sensibilidade e especificidade em um grande número de pacientes não são ainda conhecidos.

Conclusão

Virtualmente todos os microorganismos contêm algumas seqüências de nucleotídeos únicos que podem ser o alvo das sondas de DNA.

As sondas têm sido usadas com sucesso para identificar uma ampla variedade de patógenos. A tecnologia das sondas oferece ao laboratório clínico o potencial para aumentar os tipos de patógenos que podem ser

prontamente identificados pelo laboratório e reduzir significativamente o tempo consumido com a identificação de organismos exigentes. Existem hoje vários kits comerciais que incluem ensaios para detectar bactérias, micobactérias e vírus. Sondas para detectar genes de resistências microbianas, fungos e diversos protozoários patogênicos têm sido descritas. Sem dúvida, o futuro desta tecnologia é promissor, e nos primeiros passos que já foram dados já se percebeu a importância de tal metodologia.

Referências

1. AL-HAKIM HH, HULL R — Studies towards the development of chemically synthesized nonradioactive biotinylated nucleic acid hybridization probes. *Nucleic Acids Res*, 14: 9965-9972, 1986.
2. BARKER DC, BUTCHER J — The use of DNA probes in the identification of leishmaniasis: discrimination between isolates of the *Leishmania mexicana* and *L. braziliensis* complexes. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 77: 285-297, 1983.
3. BECKMANN AM, MYERSON D, DALING JR, KIVIAT NB, FENOGLIO CM, MACDOUGALL JK — Detection and localization of Human Papillomavirus DNA in human genital condylomas by in situ hybridization with biotinylated probes. *J Med Virol*, 16: 265-273, 1985.
4. BOILEAU CR, D'HAUTEVILLE HM, SANSONETTI PJ — DNA hybridization technique to detect *Shigella* species and enteroinvasive *Escherichia coli*.

5. CHOU S, MERIGAN TC — Rapid detection and quantitation of human Cytomegalovirus in urine through DNA hybridization. *N Engl J Med*, 308: 921-925, 1983.
6. COREY L — Laboratory diagnosis of Herpes Simplex Virus infections. Principles guiding the development of rapid diagnostic tests. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 4: 111S-119S, 1986.
7. ECHEVERRIA PJ, SERIWATANA J, SETHABUTR O, TAYLOR DN — DNA hybridization in the diagnosis of bacterial diarrhea. *Clin Lab Med*, 5: 447-462, 1985.
8. FITTS R — Development of a DNA-DNA hybridization test for the presence of *Salmonella* in foods. *Food Technol*, 39: 95-102, 1985.
9. HIGHFIELD PE, DOUGAN G — DNA probes for microbial diagnosis. *Med Lab Sci*, 42: 352-360, 1985.
10. HORN JE, QUINN T, HAMMER M, PALMER L, FALKOW S — Use of nucleic acid probes for the detection of sexually transmitted infectious agents. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 4: 101S-109S, 1986.
11. HYYPIÄ T, JALAVA A, LARSEN SH, TERHO P, HUKKANEN V — Detection of *Chlamydia trachomatis* in clinical specimens by nucleic acid spot hybridization. *J Gen Microbiol*, 131: 975-978, 1985.
12. LOWE JB — Clinical applications of gene probes in human genetic disease, malignancy, and infectious disease. *Clin Chim Acta*, 157: 1-32, 1986.
13. MASON MM, LASKER BA, RIGGSBY WS — Molecular probe for identification of medically important *Candida* species and *Torulopsis glabrata*. *J Clin Microbiol*, 25: 563-566, 1987.
14. TOTTEN PA, HOLMES KK, HANDSFIELD HH, KNAPP JS, PERINE PL, FALKOW S — DNA hybridization technique for the detection of *Neisseria gonorrhoeae* in men with urethritis. *J Infect Dis*, 148: 462-471, 1983.
15. TENOVER FC — Diagnostic Deoxyribonucleic Acid Probes for Infectious Diseases. *Clin Microbiol Rev*, Jan 82-101, 1988.
16. NEUMANN R, LIEDEGENERO — Nucleic acids as diagnostic tools in medicine. *Labmedica*, 6: 13-18, 1987.
17. DAN SAULS C, CASKEY TC — Applications of recombinant DNA to pathologic diseases. *Clin Chem*, 31: 804-811, 1985.

8.º Congreso Latinoamericano de Enfermedades de Transmisión Sexual

Santiago, Chile, 1991

Papilomavirose humana

Mauro Romero Leal Passos¹
 Gutemberg Leão de Almeida Filho²
 Paulo da Costa Lopes³
 Ledy do Horto dos Santos Oliveira⁴
 Cristiane Guimarães Fonseca⁵

As verrugas genitais são conhecidas desde a antiguidade, contudo durante muitos anos não foram consideradas como enfermidade independente, mas uma manifestação clínica da sífilis. Esta crença errônea foi abandonada em fins do século XVIII, enquanto outra era desenvolvida em relação à gonorréia e só desprezada após o isolamento do gonococo por Neisser em 1879 e a evidência de que mais da metade de pacientes com verrugas genitais não apresentavam sinais clínicos de gonorréia.

Em meados do século XIX vigorou amplamente a *teoria do irritante não específico* através da qual se imaginava que as verrugas genitais poderiam ser determinadas por irritação da pele por corrimentos, esmegma decomposto e higiene precária. Esta teoria foi amplamente aceita durante muitos anos, até meados do nosso século.

No final do século XIX, devido às semelhanças histológicas, as verrugas genitais foram correlacionadas às verrugas cutâneas. Enquanto em nosso século, estabeleceu-se a origem viral das verrugas cutâneas. Estes dois fatos levaram à suposição de origem única dos dois tipos de verrugas — *teoria unitária* — que teve alguma sustentação clínica e até experimental, embora nunca seriamente questionada.

A discussão em torno da etiologia desviou a atenção da possível transmissão sexual das verrugas genitais. Foram Barret, Silbar e McGinley⁽²⁾ os primeiros a mostrar clinicamente a possibilidade de transmissão sexual ao examinarem mulheres portadoras de verrugas vulvares, esposas de soldados que retornaram do Oriente onde haviam mantido relações sexuais com mulheres nativas, tinham tido verrugas penianas e não possuíam indícios de verrugas cutâneas. Teokarov⁽²⁶⁾ concluiu que as verrugas genitais são uma doença viral independente e distinta das verrugas cutâneas. Oriol verificou que as verrugas genitais são de transmissão sexual provável e que as verrugas genitais e cutâneas não têm relação entre si, com exceção de um pequeno grupo de verrugas genitais semelhantes à *verruca vulgaris*, que podem estar relacionadas com as verrugas cutâneas.

A partir dos trabalhos de Meisels e colaboradores^(13,14) com a descri-

ção dos padrões citológicos do condiloma cérvico-vaginal e o relato do condiloma plano, manifestou-se um renovado interesse pelo assunto. Proliferaram os trabalhos no sentido de estudar as características citológicas, colposcópicas e histológicas; estudar as lesões sob microscopia eletrônica e imuno-histoquímica. No entanto, a possível relação entre as verrugas genitais e o câncer genital **permanece** como a maior preocupação.

Por tudo isto, e principalmente pelo encontro cada vez mais freqüente de lesões clínicas completamente diferentes umas das outras, cremos que, para o momento, a denominação ideal para estas entidades nosológicas seja, talvez, infecção por papilomavírus ou papilomavirose humana.

Papilomavírus humano

Os papilomavírus pertencem à família dos papovavírus (Papovaviridae) e ao gênero dos papilomavírus. São espécie-específicos, isto é, papilomavírus que infectam diferentes espécies são distintos entre si.

Características morfológicas e químicas — A partícula viral se caracteriza por apresentar um capsídeo protéico de simetria icosaédrica com 72 capsômeros, não possuir envoltório, ter de 45 a 55nm de diâmetro, sendo vírus de pequeno tamanho. Na porção central do vírus está localizado o genoma, que consiste de uma molécula de ADN de duplo filamento,

¹ Professor e Chefe do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Dept.º de Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal Fluminense. Presidente da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis

² Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Instituto Nacional do Câncer

³ Professor Titular do Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro

⁴ Professora Adjunta do Dept.º de Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal Fluminense

⁵ Monitora do Dept.º de Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal Fluminense

circular, com peso molecular de $5,2 \times 10^6$. O vírus possui de cinco a sete proteínas estruturais.

Composição antigênica — A composição antigênica dos papilomavírus ainda não está elucidada. O vírus tem pelo menos um determinante antigênico interno específico do gênero (papilomavírus), e tem determinantes antigênicos específicos da espécie (ex. Papilomavírus humano), que estão localizados na superfície viral. Além disso a partícula viral possui quatro histonas de origem celular⁽³⁴⁾.

Hospedeiros — Os papilomavírus são encontrados em mamíferos e aves, mas são altamente espécie-específicos, isto é, papilomavírus de uma determinada espécie só infectam aquela espécie, mesmo sob condições experimentais. Por exemplo, Papilomavírus humanos (HPV) só infectam humanos. O vírus não se multiplica em animais de laboratório, nem em ovos embrionados, nem em cultivos celulares, o que dificulta seu estudo, e particularmente, seu ciclo replicativo. Papilomavírus bovinos são os únicos papilomavírus que se multiplicam fora do seu hospedeiro natural⁽³⁵⁾. Recentemente se conseguiu obter um cultivo celular de queratinócitos onde a infecção do HPV era iniciada. Entretanto, o vírus não produz partículas infectantes neste sistema, e a infecção viral é detectada somente através de seu DNA⁽³⁶⁾. Da mesma forma, em cultivos celulares humanos de linhagem contínua foram encontradas múltiplas cópias de DNA do HPV.

Patogenia — Os Papilomavírus humanos infectam exclusivamente as células do epitélio de superfície, produzindo infecção localizada que se manifesta clinicamente pelo aparecimento de lesões verrucosas simples ou múltiplas. A infecção é usualmente autolimitada, mas algumas lesões tendem a progredir. Os papilomavírus possuem a capacidade de transformação celular, isto é, induzem na célula a perda do controle de sua multiplicação. A verruga é o resultado de uma proliferação celular desordenada, sendo considerada uma hiperplasia, e recentemente alguns autores descrevem como neoplasias benignas,

já que não metastizam nem matam o hospedeiro. Os papilomavírus, entretanto, também possuem potencial oncogênico, isto é, são capazes de causar neoplasias malignas.

Nas verrugas, o DNA viral encontrado nas células transformadas não se encontra integrado ao DNA celular. Nas neoplasias malignas o DNA viral se acha integrado ao DNA celular.

Infecção — A multiplicação viral é regulada pelo estado de diferenciação celular⁽³⁷⁾. Ela ocorre no núcleo das células infectadas. A infecção é iniciada quando o vírus se adsorve a receptores existentes na membrana citoplasmática das células epiteliais germinativas da pele e das mucosas.

O período de incubação pode ser longo, variando de duas semanas a oito meses com uma média de aproximadamente três meses^(1,18).

O vírus induz à transformação com proliferação celular, que resulta no papiloma. Neste período, partículas virais não são sintetizadas ou são sintetizadas em baixa quantidade pelas células em estado de proliferação. Quando as células se diferenciam para células queratinizadas e a divisão celular vai se tornando lenta e arrastada até cessar, tornando-as aparentemente permissivas, muitos vírus são sintetizados. Ao microscópio eletrônico observa-se massa de partículas virais em arranjo cristalino dentro do núcleo celular. O vírus promove a destruição celular e muitas partículas virais são liberadas. A mais alta concentração de vírus ocorre seis meses após a infecção e as verrugas são altamente contagiosas. O núcleo da célula infectada aumenta e antígenos virais do capsídeo podem ser detectados por técnicas histoquímicas (peroxidase antiperoxidase) (PAP). A camada celular espinhosa é irregularmente espessa e a camada granular contém focos de células aumentadas, com atipia nuclear e cavitação citoplasmática — as células coilócíticas — características da infecção. As células mortas da camada não nucleadas apresentam hiperqueratose. Nas verrugas genitais, embora a atipia coilócítica seja o critério diagnóstico mais importante para a infecção,

partículas virais são detectadas somente em pequeno número delas (detecção pela técnica histoquímica PAP). Entretanto, usualmente, múltiplas cópias de DNA viral não integrado ao genoma celular estão presentes em todas as células infectadas (detecção por hibridização com sonda de DNA marcado).

A regressão das verrugas provavelmente está associada à resposta imune celular. Anticorpos circulantes têm seu pico entre seis a 12 meses após o início da infecção e estão presentes em pacientes com ou sem história de lesões. A IgM é a imunoglobulina que aparece antes da regressão das lesões. Após a regressão, tanto IgM como IgG estão presentes. Muito tempo após a regressão somente a IgG permanece detectável⁽³⁵⁾.

Distribuição dos papilomavírus humanos — Até agora foram identificados mais de 50 tipos humanos. A classificação é feita de acordo com a extensão e grau de homologia do DNA viral. Subtipos são caracterizados por apresentar entre 50 e 100% de homologia com o tipo padrão. Para ser classificado como um novo subtipo, um máximo de 50% de homologia de seqüência do DNA de um tipo já classificado deve existir. Posteriormente, estes serão checados com técnicas sorológicas.

Os HPV relacionados à patologia que produzem estão na tabela da página seguinte.

Lesões no trato genital feminino — Quanto ao aspecto histológico e comportamental as lesões no trato genital feminino dividem-se em condilomas e neoplasias intra-epiteliais cervicais. Os condilomas são provocados pelos tipos 6 e 11 em cerca de 80% das infecções e pelos tipos 16 e 18 em cerca de 5% das infecções. A tendência dessas lesões é a regressão. Nas NIC encontramos em cerca de 85% das lesões os tipos 16, 18, 31, 33, 35 e 39 e em cerca de 3% os tipos 6 e 11. Estudos demonstram que num período de 10 anos, cerca de 30% dessas lesões podem evoluir para carcinoma cervical. O tipo 31 tem sido encontrado em vários casos

Patologia	Tipos
Verrugas plantares profundas	1, 4
Verrugas comuns	2, 4, 7
Verrugas em mosaico (pés e mãos)	2
Verrugas planas	3, 10
Epidermodisplasia verruciforme (lesões planas)	3, 10
Epidermodisplasia verruciforme (máculas)	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 29
Hiperplasia oro-focal epitelial	13
Verrugas genitais (condilomas)	6, 11, 16, 18, 51
Papilomatoses respiratórias	6, 11
Neoplasia cervical intra-epitelial (NIC) e carcinomas genitais	16, 18, 31, 33, 35, 39, 6, 11
Tumor de Burshke-Lowenstein	6, 11
Papulose Bowenoid	16

de displasias média e moderada e associado a carcinomas anogenitais⁽⁴⁰⁾.

Nos condilomas, vírus e antígenos virais são detectados em 50 a 75% das lesões; em pacientes que apresentam condiloma + displasia, vírus e antígenos virais são detectados em 10 a 45% das lesões e nos carcinomas não é encontrado nem vírus nem antígenos virais. Assim, à medida que a lesão progride para câncer a expressão viral é perdida. Por outro lado, o DNA viral nos condilomas encontra-se não integrado ao DNA celular. Nas neoplasias cervicais intra-epiteliais muitas cópias não integradas de DNA viral coexistem com poucos genomas virais integrados. Nos carcinomas o DNA viral está integrado ao DNA da célula com ou sem forma integrada.

Detecção do DNA viral

Através de técnicas de hibridização de DNA pode-se detectar *in situ* o genoma viral por meio de sondas de DNA virais marcadas. Estes materiais marcados com biotina já estão disponíveis no mercado internacional, onde as sondas de HPV 6, 11, 16 e 18 podem ser rotineiramente utilizadas. Este procedimento além de identificar a participação viral no processo patológico, pode ainda informar a gravidade do caso, pois os HPV 16 e 18 estão mais intimamente ligados aos processos malignos. No Brasil já existem grupos que utilizam este procedimento.

Quadro clínico

As infecções por HPV basicamente caracterizam-se por lesões de aspecto papilar única ou múltiplas, que podem desaparecer espontaneamente ou evoluir, fundindo-se nas bases, até formar grandes massas vegetantes com o aspecto de *couve-flor*.

No homem, a glândula, prepúcio, freio, sulco balanoprepucial, meato uretral e bolsa escrotal constituem a localização mais comum.

Na mulher, localizam-se preferentemente na vulva, períneo, meato uretral e colo do útero. Quase sempre há concomitância de leucorréia de origem variada. Às vezes apresentam ulceração, infecção secundária ou elevado grau de ceratinização confundindo seu aspecto clássico. Na vagina e colo, as lesões podem ter o aspecto habitual embora claras e úmidas, porém 90% são do tipo plano⁽¹²⁾, não diagnosticáveis à vista desarmada. A concomitância de lesões vulvares e cervicais quando se relaciona apenas as lesões papilares é de 6%⁽¹⁸⁾, entretanto com o relato de condiloma plano a incidência de comprometimento cervical se eleva bruscamente.

Oriel⁽¹⁸⁾ descreveu três tipos de verrugas genitais: a *hiperplástica*, localizada na glândula, face interna do prepúcio e meato uretral; a *séssil* e a *verruca vulgaris*, semelhante à cutânea, no corpo do pênis. Na mulher, a *hiperplástica* é predominante e a distinção com a *séssil* é muito difícil. A

verruca vulgaris também pode ser encontrada.

Em ambos os sexos, ocorre com freqüência envolvimento do ânus e do reto, mesmo na ausência de coito anal, sendo, contudo, mais comum na vigência deste.

As lesões podem, eventualmente, tornar-se extensas e volumosas, tomando um aspecto gigantesco às quais é atribuído potencial comportamento maligno. A gestação favorece este desenvolvimento e seu crescimento é, às vezes, rápido e intenso. Após o parto, sua involução pode ocorrer.

Diagnóstico

Nas lesões externas papilares, o diagnóstico é clínico. A simples inspeção das lesões o confirma, porém em alguns casos tornam-se necessários exames complementares. Embora o período de incubação seja muito variável, é possível detectar a presença de contato sexual contaminante.

Especial atenção deve ser dada ao reto. Inspeção e apalpação são obrigatórias, às vezes é necessário uma retoscopia. A localização uretral requer exame uretroscópico cuidadoso.

A histopatologia é obrigatória nas lesões cervicais subclínicas, nas lesões vulvares com aspecto atípico e em pacientes idosas com o intuito de rastrear patologia maligna concomitante.

Como a localização cervical e vaginal é na maioria das vezes subclínicas, o auxílio da citopatologia e da colposcopia é extremamente útil.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com condiloma lata (sífilis secundária, molusco contagioso, tumores benignos e malignos).

Como a associação com outras patologias sexualmente transmissíveis é freqüente, na mulher, realizar citologia a fresco e corada; no homem bacterioscopia da secreção uretral e, em ambos, reação sorológica para sífilis (V.D.R.L.).

Citopatologia

Os aspectos citopatológicos do condiloma cervical foram descritos por vários autores^(8,13,14,20). Os esfere-

gaços geralmente são limpos, com pouco ou sem nenhum infiltrado inflamatório. As duas alterações celulares mais características são:

Células disceratóticas — São células de forma e tamanho variáveis, porém menores que as células superficiais normais. O citoplasma é orangiófilo e o núcleo redondo ou alongado, hiper cromático, é pequeno em relação ao tamanho da célula. Apresentam-se isoladas ou em grupos, quando agrupadas as bordas citoplasmáticas individuais são indistintas.

Células coilocitóticas — São chamadas células em balão por Meisels e Fortin⁽¹³⁾, porém foram descritas anteriormente por Koss e Durfee⁽⁸⁾, que as denominaram de coilócitos, termo usado atualmente. Estas células quando encontradas no esfregaço, são patognomônicas de condiloma.

Trata-se de uma célula intermediária ou superficial em forma de balão, bastante aumentada de volume, contendo um halo perinuclear irregular e de tamanho variável. O citoplasma restante é denso, bem delimitado, mostrando ambivalência de coloração usualmente cianofílico, outras vezes acentuadamente eosinofílico. O núcleo é redondo ou alongado, grande, hiper cromático, único, sendo, porém, a bi ou multinucleação muito freqüente.

Inclusões intracitoplasmáticas foram encontradas por uns⁽²⁰⁾ e negada por outros⁽¹³⁾. Inclusões intranucleares não foram achadas por alguns autores^(13,20). Entretanto, sob a luz da microscopia eletrônica, partículas intranucleares foram observadas por diversos autores^(4,6,17).

As características citopatológicas não permitem distinguir entre os tipos colposcópicos e histológicos do condiloma.

Tentando investigar a multicentricidade das lesões intravaginais, Lira Neto e colaboradores⁽¹¹⁾ descreveram método semiológico, que denominaram mapeamento colpocitológico. Consiste em colheitas da cérvix (ecto e endo), dos fundos de sacos laterais e de todas as paredes vaginais. Parece-nos método útil no diagnóstico e seguimento de pacientes trata-

das na ausência da colposcopia, porém dispensável na vigência desta.

Colposcopia

Os aspectos colposcópicos foram descritos com minudências por Meisels, Roy e respectivos colaboradores^(14,23). A colposcopia permite a identificação das áreas suspeitas, selecionadas para a biópsia dirigida, bem como o seguimento das pacientes tratadas. O teste do Azul de Toluidina a 2% torna-a método mais acurado, enquanto o teste de Schiller apresenta especificidade bastante limitada nos casos de condiloma subclínico⁽¹¹⁾.

Condiloma acuminado maduro — Também denominado exofítico ou florido. Constitui-se em diagnóstico simples, mesmo à vista desarmada, porém a colposcopia lhe empresta aspecto bem característico. É uma massa de epitélio de coloração rósea ou esbranquiçada com contorno irregular, constituída por projeções digitiformes. Em cada projeção, principalmente após aplicação de ácido acético, visualiza-se uma alça capilar regular. As lesões, usualmente múltiplas, podem localizar-se na cérvix e/ou vagina. A distinção com o câncer invasor deve ser feita.

Condiloma pontiagudo (Spiked) — Apresenta-se com área de epitélio branco, bem delimitado, com superfície levemente irregular representada por diminutas projeções denominadas asperezas. Vasos são vistos raramente, mas, quando o são, assemelham-se a um pontilhado — um ponto vermelho no centro de cada aspereza. Esta lesão deve ser diferenciada da displasia acentuada e do carcinoma *in situ*. A biópsia é obrigatória. Roy e colaboradores⁽²³⁾ o denominavam de condiloma acuminado inicial (Early ou Young), por acharem que esta lesão evoluía para a forma acuminada. Preferem, no entanto, o termo atual, visto que não pode crescer para a outra forma.

Condiloma plano (Flat) — Apresenta-se como epitélio branco, superfície com um fino pontilhado e bordas nítidas. Quando situado em zona de transformação atípica com presença de mosaico e/ou pontilha-

do, torna-se praticamente indistinguível da neoplasia intra-epitelial cervical (CIN). Só a histopatologia esclarece o diagnóstico. Quando estas são múltiplas na cérvix e/ou vagina, é mais fácil relacioná-las clinicamente ao condiloma plano.

Vaginite condilomatosa — Apresenta-se como aspereza sem epitélio branco com extensas áreas ou em toda a vagina e cérvix, após a aplicação de ácido acético. É um *pontilhado invertido* onde são vistos pontos brancos elevados sobre epitélio avermelhado. Este aspecto colposcópico pode ser encontrado isoladamente ou associado ao condiloma plano ou acuminado.

Histopatologia

Constitui-se em exame fundamental na propedêutica da infecção cervical pelo papilomavírus humano. Revela-nos se a lesão condilomatosa é pura ou está associada com os diversos graus da CIN ou até com o carcinoma invasor, orientando melhor a terapêutica.

Condiloma plano — Este quadro histopatológico foi descrito primariamente por Meisels e colaboradores⁽¹⁴⁾, ao qual denominaram *condiloma plano*. Laverly e colaboradores⁽¹⁰⁾ usaram o termo *infecção por vírus da verruga não condilomatosa cervical*, mas atualmente preferem falar em *infecção subclínica por papilomavírus*.

Estruturalmente não há quase modificação do epitélio, porém encontra-se foco de epitélio acantótico, alongamento e alargamento das papilas dérmicas, com acentuação das pontes intercelulares. Maior característica é o contraste entre as camadas mais profundas, quase normais, e as mais superficiais que apresentam citoplasma acentuadamente claro.

Do ponto de vista celular, as camadas profundas são compostas por células com citoplasma denso e abundante. Nas células das camadas mais superficiais, o citoplasma contém um halo perinuclear vazio. O núcleo é grande, arredondado ou irregular, picnótico e, às vezes, degenerado. Figuras de mitose são freqüentes, co-

munis a multinucleação, principalmente a binucleação, e a ceratinização individual.

Para Meisels e colaboradores⁽¹⁴⁾, o condiloma plano seria uma forma imatura de condiloma, quando as mudanças celulares ainda não são acentuadas. Acredita-se que esta lesão possa evoluir para a forma exofítica ou regredir, sem, no entanto, perder a sua estrutura. Reid e colaboradores⁽²¹⁾ pensam que esta forma subclínica de condiloma possa tanto ser precedida como seguida pela forma exofítica.

Condiloma pontiagudo — Apresenta aspecto celular e estrutural semelhante ao condiloma plano, no entanto podem ser observados vasos sanguíneos rodeados por escasso estroma que empurram o epitélio para cima, produzindo elevações na superfície, que variam desde pequenas ondulações até espículas bem desenvolvidas.

Condiloma acuminado — Tem um aspecto bem típico. São formações papilares com epitélio enormemente espessado, com brotos celulares, que crescem sobre um estroma conjuntivo bem delimitado e com infiltrado linfocitário e vasos capilares dilatados. Fenômenos de hiper e paracerasose são freqüentes, sobretudo nos de localização vulvar. Presentes ainda as alterações celulares referidas.

Condiloma invertido — Meisels e colaboradores⁽¹⁴⁾ descreveram-no como uma lesão de crescimento endofítico, que se apresenta como uma penetração pseudo-invasiva dos espaços glandulares e do estroma subjacente. Ludwig⁽¹²⁾ prefere classificar esta lesão, não como um tipo separado, mas como um condiloma plano que invade criptas endocervicais. É o tipo menos freqüente na cérvix e não é encontrado na vagina.

Tratamento

O arsenal terapêutico disponível atualmente torna facilmente tratáveis os condilomas genitais, entretanto as constantes recidivas ou persistência das lesões dificultam, prolongam e tornam o tratamento cansativo e desanimador para o paciente e o médico. Por outro lado, o relato do condi-

loma plano cervical, sua associação com a CIN e o carcinoma invasor e o conhecimento do papiloma da laringe do recém-nato obrigam-nos a repensar e atualizar a terapêutica.

Medidas adjuvantes devem ser alertadas, no intuito de melhorar os resultados: ênfase à higiene geral e genital, tratamentos das patologias associadas, investigação e tratamento do parceiro e proibição de relações sexuais.

Cáusticos — As drogas usadas são a podofilina e o ácido tricloroacético (ATCA).

O ácido tricloroacético, usado em concentração que varia de 40 a 60%, é um agente muito cáustico, que pode causar danos à pele sã. Entretanto, como não provoca alterações sistêmicas ou no conceito, não tem contra-indicação durante a gestação. De uso restrito à pele, está indicado, sobretudo, na presença de hipercheratose.

A podofilina, usada em concentração de 10 a 25%, é um agente citotóxico, que pode produzir queimaduras graves à pele sadia. Quando em dosagem excessiva, pode determinar efeitos sistêmicos neurotóxicos, como polineurites, paralisias, parestesias e coma; e nefrotóxicos, sobretudo quando usada em mucosa. Está contra-indicada durante a gestação por haver relatos de abortamento, parto prematuro e morte fetal, além de ação mutagênica. É encontrada no mercado na forma alcoólica, de ação mais rápida e eficaz, porém mais facilmente lesiva à pele e na forma oleosa, de ação mais lenta e potencialmente menos lesiva por fixar-se mais sobre as lesões. A tintura de benjoim também pode ser usada como veículo.

Alguns cuidados devem ser tomados, quando se cogitar do seu uso: ser aplicada pelo médico assistente, proteger a pele ao redor com vaselina e solicitar a paciente que lave a região com água morna, 3-4 horas após a aplicação.

Temos usado com bons resultados o seguinte: aplicação de ACTA a 40%, espera-se secar a região e em seguida podofilina a 25% em tintura de benjoim. Repetimos este esquema,

em todas as lesões que o paciente apresentar na pele, duas a três vezes por semana.

Além destas substâncias pode-se usar também nitrogênio líquido.

Quimioterapia — Várias drogas foram usadas no passado, entre elas o metotrexate e a bleomicina. Atualmente, usa-se o 5-fluorouracil a 5%, na forma de creme. É um agente citostático análogo ao uracil, base pirimidínica que faz parte da moléstia do RNA e, portanto, um antagonista pirimidínico. Está indicado nas lesões uretrais e vesicais. Contudo, em casos de recidiva, alguns profissionais estão usando o tratamento com aplicação intralesional de 0,1cc de bleomicina. A aplicação pode ser repetida após uma semana.

Cirurgia — Além da cirurgia ablativa, a eletro e criocauterização e o laser complementam opções cirúrgicas. A vulvectomia deve ser reservada para pacientes com condilomas gigantes, ou quando houver concomitância com o câncer da vulva. A conização cervical deve ser usada, quando ocorrer associação com os graus mais acentuados da CIN ou mesmo nos graus mais leves, quando não houver regressão da lesão ou na progressão da mesma. A eletro e criocauterização devem ser, preferentemente, dirigidas pela colposcopia. Falta-nos experiência com a laserterapia.

Creemos que a simples anestesia local com posterior cirurgia seja um procedimento muito simples e que pode ser usado na rotina médica. Acreditamos que este tratamento deva ser incrementado nos ambulatórios, já que é um procedimento simples, de baixo custo e com grande índice de sucesso. Pode-se usar anestésico com vasoconstrictor, retirando-se delicadamente apenas as lesões. Caso haja sangramento ou sejam múltiplas lesões, um ponto com catgut 4-0 ou suave cauterização bastam para resolver o problema.

Imunoterapia — O tratamento imunológico teve como pioneiros Powell e colaboradores⁽¹⁹⁾, que obtiveram sucesso no tratamento de 24 casos de condiloma resistente usando vacina autógena. Contudo é muito

discutida a aplicação desta vacina. Ahamos que seria de pouco valor a estimulação de anticorpos circulantes, pois estes anticorpos já foram estimulados pela própria instalação da patologia. O que devemos nos preocupar é com a vigilância imunológica celular que nos casos de papilomavírose humana, está naquele local e naquele momento defeituosa. Outros agentes com BCG, Inosiplex, Levamisole e Interferon podem ser usados com a finalidade de ativar a resposta imunitária celular do hospedeiro. Com esta finalidade pode-se também usar antígenos que sabidamente o paciente desenvolve uma boa resposta celular. Para saber sobre estes dados recorre-se aos testes cutâneos.

Temos usado, com relativo sucesso, a aplicação subcutânea (área do abdome) de 15 milhões U de interferon α 2 b divididas em seis aplicações em dias alternados de 2,5 milhões de U. Os efeitos colaterais relatados são cefaléia e mal-estar geral (tipo estada gripal) e podem ser combatidos com uso de um comprimido de 500mg de ácido acetilsalicílico trinta minutos antes de cada aplicação. Outra forma de tratamento com interferon α 2 b é a aplicação sublesional de 1 milhão U por lesão três vezes por semana durante três semanas. Neste esquema terapêutico, não se deve ultrapassar 5 milhões U por dia de aplicação. Observamos que em casos com múltiplas lesões o tratamento das cinco maiores induz a regressão das outras. No tratamento com interferon é esperada a remissão das lesões entre duas e quatro semanas após o tratamento. Os efeitos colaterais e forma de ser combatidos são os mesmos citados anteriormente.

Acreditamos que num futuro bem próximo a imunoterapia se torne a forma mais usual de tratamento das infecções por Papovavírus resistentes aos tratamentos simples.

Homeopatia — É relatado por especialistas da área que três gotas de Thuya C-12 dadas em jejum diariamente por período nunca inferior a 30 dias oferece grande ajuda na remissão de papilomavírose.

Outros preferem aplicação diária de tintura mãe de Thuya diretamente nas lesões.

Os resultados são controversos, contudo cremos que este tipo de tratamento merece maior investigação, sobretudo na associação com outros esquemas terapêuticos.

Homens e mulheres não grávidas — Em pequenos e poucos condilomas, usar podofilina a 25%, 2-3 vezes por semana; se após 1-2 semanas não houver melhora, utilizar eletro ou criocauterização ou retirada cirúrgica.

— Em grandes e solitários ou múltiplos condilomas, fazer excisão cirúrgica e alternativamente usar eletro ou criocauterização

— Em condilomas uretrais, meatotomia e cauterização. A utilização de 5-fluorouracil pode ser uma boa opção.

— Em localização vaginal e/ou cervical, em caso de condiloma puro, usar eletro ou criocauterização. O polímero do ácido metacresolsulfônico aplicado alternadamente durante seis dias mostrou-se como bom adjuvante da eletrocauterização⁽¹¹⁾. Quando houver associação com a CIN ou mesmo com carcinoma invasor, a terapêutica será direcionada para o tratamento destas patologias.

— Em presença de hiperqueratose, usa ácido tricloroacético a 40% em aplicações duas vezes por semana e, alternativamente, a eletro ou criocauterização. A aplicação de podofilina instantes após o ATCA dá bons resultados.

Mulheres grávidas — Devemos evitar o uso de podofilina e do 5-fluorouracil, embora este não pareça ser absorvido sistematicamente. Parece-nos pouco sensato aguardar o parto, para que as lesões diminuam de volume ou mesmo desapareçam. Empregamos o ACTA a 40% em aplicações duas vezes por semana, nas lesões de pele. Com exceção desta minúcia, mantemos o mesmo tipo de terapêutica para mulheres não-grávidas.

Devido a relatos de papiloma laríngeo em recém-nascidos por parto vaginal de mães portadoras de condiloma genital, consideramos que na

presença de grandes lesões vulvopereineais ou infecção cêrvico-vaginal, o parto por via abdominal está indicado. Nestes casos, quando possível, a eletrocauterização feita pelo menos dois meses antes do parto, geralmente evita a cesariana.

Devido aos vários aspectos aqui apresentados, achamos que as lesões causadas por HPV devem ser estudadas com muito cuidado, já que existe a possibilidade de ser um dos agentes em potencial na história das transformações malignas, e para isto, uma rotina bem apurada de diagnóstico, tratamento e controle deva ser seguida⁽³⁰⁾.

Usamos a rotina que se segue frente os casos de papilomavírose.

* Citologia de esfregaço cêrvico-vaginal a fresco.

* Citologia corada

tríplice $\left\{ \begin{array}{l} \text{ectocérvice} \\ \text{vagina} \\ \text{endocérvice} \end{array} \right.$

* Colposcopia

* Vulvoscopia

* Anuscopia

* V.D.R.L. (também para o parceiro)

* Examinar o parceiro (homem = scopia genital — pênis, bolsa escrotal e meato uretral; mulher = demais itens).

Observações

a) Qualquer dúvida em lesões na genitália = **BIÓPSIA**

b) A remoção de secreções e aplicação de ácido acético a 3% facilita a visualização de lesões suspeitas ou pouco evidentes.

c) Na impossibilidade de se usar o colposcópico, uma lupa de boa qualidade oferece uma importante ajuda.

d) O teste de Collins (aplicação de azul de toluidina a 1% com posterior remoção com ácido acético a 1%) pode fornecer subsídios importantes, orientando biópsias de lesões suspeitas ou pouco evidentes, quando usado de rotina na investigação do parceiro.

e) Sabendo-se que o plasma seminal possui certo grau de imunossupressão local, orientamos as clientes com HPV no colo uterino, para que,

nos coitos vaginais, seus parceiros usem condom durante uns dois meses após o tratamento.

f) Clientes com HPV na cérvix uterina devem submeter-se a exame clínico e acompanhamento citológico (tríplice) a cada seis meses por pelo menos dois anos após o tratamento. Depois deste período, o acompanhamento pode passar a ser o habitual.

Referências

• 1. ADLER MW — Genital warts and molluscum contagiosum. *Br Med J*, 288: 213, 1984. • 2. BARRÉ TJ, SILBAR JD, MCGINLEY JP — Genital warts — a venereal disease. *J Amer Med Ass*, 154: 333, 1954. • 3. CRUM CP, EGAWA K, BARRON B et alii — Human papilloma virus infection (condyloma) of the cervix and cervical intraepithelial neoplasia. A histopathologic and statistical analysis. *Gynecol Oncol*, 15: 88, 1983. • 4. DUNN AE, OGILVIE MM — Intranuclear virus particles in human genital wart tissue. Observations on the ultrastructure of the epidermal layer. *J Ultrastruct Res*, 22: 282, 1968. • 5. EVANS JA — Bracken fern toxin. *In: Oncology 70, Proc. Xth Int. Cancer Congr. Houston, Chicago Year Book Med. Publ.*, 5, part A, 178-195, 1971. • 6. HILLS B, LAVERTY CR — Electron microscopic detection of papilloma virus particles in selected koilocytotic cells in a routine cervical smear. *Acta Cytol*, 23: 53, 1979. • 7. JABLONSKA S, DABROWSKI J & JAKUBOWICZ — Epidermodysplasia verruciformis as a model in studies on the role of papovavirus in oncogenesis. *Cancer Res*, 32: 583, 1972. • 8. KOSS LG, DURFEE GR — Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann N Y Acad Sci*, 63: 1245, 1956. • 9. KURMAN RJ, SHAH KH, LANCASTER WD, JENSON AB — Immunoperoxidase localization of papillomavirus antigens in cervical dysplasia and vulvar condylomas. *Am J Obstet Gynecol*, 140:

931, 1981. • 10. LAVERTY CR, RUSSEL P, HILLS E, BOOTH N — The significance of noncondylomatous wart virus infection of the cervical transformation zone. A review with discussion of two illustrative cases. *Acta cytol*, 22: 195, 1978. • 11. LIRA NETO JB, SANTOS JFM, VIEIRA JM — Infecção ginecológica pelo vírus do condiloma — Contribuição ao diagnóstico e terapêutica. *J bras Ginec*, 94: 251, 1984. • 12. LUDWIG ME, LOWELL DM, LIVOLSI VA — Cervical condylomatous atypia and its relationship to cervical neoplasia. *Am J Clin Pathol*, 76: 255, 1981. • 13. MEISELS A, FORTIN R, ROY M — Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic Patterns. *Acta Cytol*, 20: 505, 1976. • 14. MEISELS A, FORTIN R, ROY M — Condylomatous lesions of the cervix II. Cytologic, colposcopic and histopathologic study. *Acta Cytol*, 21: 37, 1977. • 15. MEISELS A, MORIN C — Human papillomavirus and cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*, 12: 111, 1981. • 16. MUÑOZ N — Model systems for cervical cancer. *Cancer Res*, 36: 792, 1976. • 17. ORIEL JD, ALMEIDA JD — Demonstration of virus particles in human genital warts. *Brit J Vener Dis*, 46: 37, 1970. • 18. ORIEL JD — Natural history of genital warts. *Brit J Vener Dis*, 47: 1, 1971. • 19. POWELL LC Jr, POLLARD M, JINKINS JLSR — Treatment of condyloma acuminata by autogenous vaccine. *South Med J*, 63: 202, 1970. • 20. PUROLA E, SAVIA E — Cytology of gynecologic condyloma acuminatum. *Acta Cytol*, 21: 26, 1977. • 21. REID R, STANHOPE R, HERSCHMAN BR et alii — Genital warts and cervical cancer. I. Evidence of an association between subclinical papillomavirus infection and cervical malignancy. *Cancer*, 50: 377, 1982. • 22. ROUS P, FRIEDWALD WF — The effect of chemical carcinogens on virus-induced rabbit papillomas. *J Exp Med*, 79: 511, 1944. • 23. ROY M, MEISELS A, FORTIER M, MORIN C, CASAS-CORDERO M, ROBITAILLE CG — Vaginal condylomata: A human papillomavirus infection. *Clin Obstet Gynecol*, 24: 461, 1981. • 24. SHOPE RE — Infections papillomatosis of rabbits: with a note on the histopathology. *J Exp Med*, 68: 607, 1933. • 25. SVRJÁNEM KJ — Histological and cytological evidence of a condilomatous lesions in association with an invasive carcinoma of uterine cervix. *Arch*

Geschwulstforsch, 49: 436, 1979. • 26. TEOKHAROV BA — Non-*nonococcal* infections of the female genitalia. *Brit J Vener Dis*, 45: 334, 1969. • 27. WOODRUFF JC, BRAUN L, CAVALLERI R et alii — Immunologic identification of papillomavirus antigen in condyloma tissue from the female genital tract. *Obstet Gynecol*, 56: 727, 1980. • 28. ABRÃO H — Imunologia do Condiloma. *Bol Inf União*, 12 (46): 1, 1987. • 29. GIUS D et alii — Inducible and constitutive enhancer domains in the noncoding region of human papillomavirus type 18. *J Virol*, 62 (3): 665-672, 1988. • 30. PASSOS MRL — Simpósio de papilomavírose e úlceras genitais. Univ. Fed. Flum. Assoc. Méd. Flum., Niterói, Rio de Janeiro, 27 de agosto de 1988. • 31. ROY M, MORIN C, CORDERO-CASAS M — Human papillomavirus and cervical lesions. *Clin Obst Gynec*, 26 (4): 949, 1983. • 32. ZUR HAUSEN H — Human papillomavirus and possible role in squamous cell carcinoma. *Curr Top Microbiol Immunol*, 78: 1, 1977. • 33. ALMEIDA FILHO, PASSOS MRL, LOPES PC — Papilomavírose Humana. *In: Passos MRL et alii — Doenças sexualmente transmissíveis*. 3ª ed. Editora Cultura Médica, Rio de Janeiro, 1989. • 34. FRAUE M, BREITBURD F, CROISSANT O, ORTH G — Structural polypeptides of rabbit, bovine and human papillomaviruses. *J Virol*, 65: 1239-1247, 1975. • 35. LANCASTER W, OLSON C — Animal papillomaviruses. *Microbiol Rev*, 46: 191-207, 1982. • 36. LA PORTA R, TAICHMAN L — Human papilloma viral DNA replicates as a stable episome in cultured epidermal keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 79: 3393-3397, 1982. • 37. ORTH G, FAURE M — Human papillomaviruses: biochemical and biological properties. *Clin Dermatol*, 3: 27-42, 1985. • 38. COGGIN JR, HAVSEN ZUR H — Workshop on papillomaviruses and cancer. *Cancer Res*, 39: 545-546, 1979. • 39. GIUS D, GROSSMAN S, BELLELLI MA, LAIMINS LA — Inducible and constitutive enhancer domains in the noncoding region of human papillomavirus type 18. *J Virol*, 62: 665-677, 1988. • 40. LOSINCK AT, LANCASTER WD, TEMPLE GF — Cloning and characterization of the DNA of a new human papillomavirus from a woman with dysplasia of the uterine cervix. *J Virol*, 58: 225-229, 1986.

3er. Congresso Mundial de Enfermedades de Transmissão Sexual, 1991

Boston, USA

Como tornar-se Sócio da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis

Condições Básicas

- 1 — Ter dois anos ou mais de formado
- 2 — Preencher **uma** das exigências abaixo:
 - 2.1. Ser Professor Universitário (área médica);
 - 2.2. Exercer atividade de coordenação, chefia ou supervisão na área de D.S.T. em Serviço Público ou Sociedade Civil;
 - 2.3. Autor ou Co-autor de um ou mais artigos sobre D.S.T.;
 - 2.4. Ter participado de um ou mais evento internacional ou nacional sobre D.S.T.;
 - 2.5. Ter participado de dois ou mais eventos regionais ou locais sobre D.S.T.;
 - 2.6. Ter participado em um evento regional sobre D.S.T. e neste ter apresentado um trabalho científico, ter participado de uma mesa ou proferido palestra.

- OBSERVAÇÕES:**
- 1 — Exige-se comprovação dos títulos (enviar cópias)
 - 2 — É necessário enviar *curriculum vitae* e preenchimento da proposta
 - 3 — Reserva-se a diretoria ou comissão especial a análise de cada proposta. Só depois de um parecer o candidato poderá ser aprovado como Membro Associado da SBDST
 - 4 — O Associado terá direito a receber gratuitamente um exemplar de cada número do Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis
 - 5 — O Associado terá direito a desconto de 50% em todos os eventos da Sociedade, exceto em um evento (anualmente escolhido pela Diretoria) cuja inscrição será grátis
 - 6 — Valor da anuidade: 300 CH (coeficiente de honorário da Associação Médica Brasileira) vigentes no mês da inscrição. O valor total poderá ser dividido em duas parcelas de iguais valores.
Valor do CH em abril de 1989 = NCz\$ 0,27