

# SUMÁRIO – CONTENTS

## EDITORIAL

IMPORTÂNCIA DAS DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS NA TRANSMISSÃO SEXUAL DO HIV.....	155
<i>Herculano DR Alencar, Elisabete T Onaga, Maria Clara GG Ribeiro</i>	

## ARTIGOS / ARTICLES

ABORDAGEM PROFILÁTICA CONTRA TUBERCULOSE EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV EM SERVIÇO AMBULATORIAL DE HOSPITAL FILANTRÓPICO .....	158
<i>PROPHYLACTIC APPROACH AGAINST TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED PATIENTS IN THE OUTPATIENT SERVICE OF PHILANTHROPIC HOSPITAL</i>	
<i>Carolina T Nogueira, Julieta L Abrantes, Diana O Frauches, Luís Henrique B Borges</i>	
PREVALÊNCIA DE DEPRESSÃO MAIOR E SINTOMAS DEPRESSIVOS EM PACIENTES COM INFECÇÃO PELO HTLV-1.....	163
<i>PREVALENCE OF MAJOR DEPRESSION AND SYMPTOMS OF DEPRESSION IN PATIENTS WITH HTLV-1 INFECTION</i>	
<i>Alessandro RM Souza, Luiz Claudio S Thuler, J Ramón RA López, Marzia Puccioni-Sohler</i>	
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL.....	166
<i>CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA</i>	
<i>Susana Aidé, Gutemberg Almeida, Isabel do Val, Nelson Vespa Junior, Adriana B Campaner</i>	
VACINA CONTRA DST: ONDE ESTAMOS E PARA ONDE VAMOS?.....	171
<i>VIRAL STD VACCINES: WHERE WE ARE AND WHERE WE WILL GO?</i>	
<i>Newton Sergio de Carvalho, Maristela S Iolando, Tais Fazzolini</i>	
ALTERAÇÕES ÓSSEAS EM LACTENTES COM SÍFILIS CONGÊNITA.....	175
<i>BONE CHANGES IN INFANTS WITH CONGENITAL SYPHILIS</i>	
<i>Sandra F Moreira-Silva, Patricia A Prebianchi, Carolina F Dias, Akel N Akel Júnior, Ludmila G Dalvi, Diana O Frauches</i>	
CONDILOMA ACUMINADO – RESPOSTA TERAPÊUTICA COM IMIQUIMODE E CIRURGIA.....	179
<i>GENITAL WART – THERAPEUTIC RESPONSE WITH IMMIQUIMOD AND SURGERY</i>	
<i>Edison N Fedrizzi, Edilbert P Nahn Junior, Mauro RL Passos</i>	

## INFORME TÉCNICO

NORMAS DE PUBLICAÇÃO - INSTRUÇÕES AOS AUTORES.....	182
--	-----

## ÍNDICE REMISSIVO

VOLUME 21; 2009.....	185
----------------------	-----



**ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE  
BRASILEIRA DE DOENÇAS SEXUALMENTE  
TRANSMISSÍVEIS**

Av. Roberto Silveira, 123 - Niterói - RJ - Brasil  
CEP 24230-150 - Tel.: (21) 2710-1549

[www.dstbrasil.org.br](http://www.dstbrasil.org.br)

DIRETORIA SBDST (2008-10)

**Presidente:**

Rosane Ribeiro Figueiredo Alves - Goiás (SBDST-GO)

**Vice-Presidente:**

Mariângela Silveira - Rio Grande do Sul (SBDST-RS)

**1º Secretário:**

Geraldo Duarte - São Paulo (SBDST-SP)

**2º Secretário:**

Angelica Espinosa - Espírito Santo (SBDST-ES)

**1º Tesoureiro:**

Wilzenir Sandes Barbosa - Goiás (SBDST-GO)

**2º Tesoureiro:**

Elizabete Onaga - São Paulo (SBDST-SP)

**Diretor Científico:**

Paulo Giraldo - São Paulo (SBDST-SP)

**Conselho Fiscal:**

Maria Luiza Bezerra Menezes - Pernambuco (SBDST-PE)

Mauro Romero Leal Passos - Rio de Janeiro (SBDST-RJ)

Newton Sergio de Carvalho - Paraná (SBDST-PR)

**REGIONAL ALAGOAS**

**Presidente:** Cledna Bezerra de Melo

**REGIONAL AMAZONAS**

**Presidente:** João Catarino Dutra Júnior

**REGIONAL BAHIA**

**Presidente:** Roberto Dias Fontes

**REGIONAL CEARÁ**

**Presidente:** Ivo Castelo Branco Coêlho

**REGIONAL DISTRITO FEDERAL**

**Presidente:** Maria Josenilda G. Silva (DF)

**REGIONAL ESPÍRITO SANTO**

**Presidente:** Lúcia Helena M. Lima (ES)

**REGIONAL GOIÁS**

**Presidente:** Rosane Figueiredo Alves

**REGIONAL PARÁ**

**Presidente:** Jorge Vaz

**REGIONAL PARANÁ**

**Presidente:** Newton Sergio de Carvalho

**REGIONAL PERNAMBUCO**

**Presidente:** Carlos Alberto Sá Marques

**REGIONAL RIO DE JANEIRO**

**Presidente:** Mauro Romero Leal Passos

**REGIONAL RIO GRANDE DO NORTE**

**Presidente:** Jair Maciel de Figueiredo

**REGIONAL RIO GRANDE DO SUL**

**Presidente:** Mariângela Silveira

**REGIONAL RONDÔNIA**

**Presidente:** Alberto Saraiva Tibúrcio

**REGIONAL SÃO PAULO**

**Presidente:** Iara M. Linhares



**ÓRGÃO OFICIAL DA ASSOCIAÇÃO LATINO-AMERICANA E  
CARIBENHA PARA O CONTROLE DAS DST**

**Presidente:** Adele Schwartz Benzaken (Brasil)

**1º Vice-Presidente:** Enrique G. Garcia (Cuba)

**2º Vice-Presidente:** Alicia Farinati (Argentina)

**3º Vice-Presidente:** Anibal H. Pinochet (Chile)

**4º Vice-Presidente:** Mauro Cunha Ramos (Brasil)

**1º Secretário:** Mauro Romero Leal Passos (Brasil)

**2º Secretário:** Freddy T. Guzman (Bolívia)

**1º Tesoureiro:** José Carlos G. Sardinha (Brasil)

**2º Tesoureiro:** Miguel Tilli (Argentina)

**Diretor Científico:** Paulo César Giraldo (Brasil)

**Diretor Científico Adjunto:** Newton Carvalho (Brasil)

**Diretor Científico Adjunto:** Patrícia J. Garcia (Peru)

**Conselho Fiscal:** Maria Luiza Bezerra Menezes (Brasil)

Renata de Queiroz Varella (Brasil)

Vandira Maria dos S. Pinheiro (Brasil)



JBDST é o órgão oficial para a  
América Latina da União  
Internacional Contra as  
Infecções de Transmissão Sexual (IUSTI)

**Presidente:**

James Bingham

**Secretário Geral:**

Ron Ballard

Fillado 'a  
Associação Brasileira  
de Editores Científicos



**CONSELHO EDITORIAL**

**Editor-Chefe:**

Mauro Romero Leal Passos (RJ)

**Editores:**

Paulo César Giraldo (SP)

Rosane Figueiredo Alves (GO)

**Comissão Editorial:**

Adele Schwartz Benzaken (AM)

Geraldo Duarte (SP)

Gesmar Volga Haddad Herdy (RJ)

Gutemberg Leão de Almeida Filho (RJ)

Iara Moreno Linhares (SP)

Ledy do Horto dos Santos Oliveira (RJ)

Ivo Castelo Branco Coêlho (CE)

Maria Luiza Bezerra Menezes (PE)

Mauro Cunha Ramos (RS)

Newton Sérgio de Carvalho (PR)

Tomaz Barbosa Isolan (RS)

Vandira Maria dos Santos Pinheiro (RJ)

Walter Tavares (RJ)

**Comissão Editorial Internacional:**

Alicia Farinati (Argentina)

Enrique Galbán Garcia (Cuba)

Peter Piot (UNAIDS-Suíça)

Rui Bastos (Moçambique)

Steven Witkin (EUA)

**Assistentes de Edição:**

Felipe Dinau (RJ)

Mariana Dinau (RJ)

Thais Martins (RJ)

Priscilla Madureira (RJ)

**Secretaria:**

Dayse Felício (RJ)

**Editoração e Copydesk:**

Priscila Vieira Cardoso (RJ)

Milton Pereira (RJ)

ÓRGÃO OFICIAL DO SETOR  
DE DOENÇAS SEXUALMENTE  
TRANSMISSÍVEIS



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE  
CCM / CMB / MIP  
SETOR DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

Outeiro de S. João Batista, s/nº

Campus do Valonguinho - Centro

Niterói - RJ - 24210-150 - Brasil

Tel.: 55 (21) 2629-2495 - 2629-2494

Fax: 55 (21) 2629-2507

E-mail: [dst@vm.uff.br](mailto:dst@vm.uff.br)

[www.uff.br/dst](http://www.uff.br/dst)

**Reitor da UFF:**

Roberto de Souza Salles

**Vice-Reitor:**

Emmanuel Paiva de Andrade

**Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação**

Antonio Claudio Lucas da Nóbrega

**Chefe do Setor de DST**

Mauro Romero Leal Passos



Editora da Universidade Federal Fluminense

<http://www.editora.uff.br>

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

**Ministro**

José Gomes Temporão

**PROGRAMA NACIONAL**

**DE DST E AIDS**

Mariângela Batista Galvão Simão

As matérias assinadas e publicadas no  
DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente

Transmissíveis são de

responsabilidade exclusiva de seus

respectivos autores, não refletindo

necessariamente a opinião dos editores.

**Direcionamento e Distribuição:**

DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Trans-

missíveis é direcionado aos sócios da SBDST, assinantes,

bibliotecas, centros de referência, ginecologistas, urologistas,

infecetologistas, dermatologistas, clínicos, programas saúde

da família e entidades com convênio. É trimestral, com

tiragem de 3.000 exemplares.

**Pode-se permuta - Exchange requested**

**On prie l'échange - Se solicita ei caxje**

**Mau bitet nu Austausch - Si prega lo escambo**

INDEXADA: LILACS EXPRESS

Literatura Latino-Americana

em Ciências da Saúde,

Library of the Congress - WC - 140

É proibida a reprodução total ou parcial  
do JBDST sem a expressa autorização do editor.

## Importância das Doenças Sexualmente Transmissíveis na Transmissão Sexual do HIV

As doenças sexualmente transmissíveis (DST) constituem um grave problema mundial de saúde, com aproximadamente 1 milhão de indivíduos infectados a cada dia (incluindo o vírus da imunodeficiência humana – HIV), com sérias consequências para a saúde individual e coletiva, como infertilidade, gravidez ectópica, câncer cervical, morte e, ainda, um enorme impacto psicossocial e econômico<sup>1</sup>.

A Organização Mundial de Saúde (OMS), considerando apenas as DST curáveis, em indivíduos com idade entre 14 e 49 anos, estima a ocorrência de 340 milhões de novos casos por ano no mundo<sup>1</sup>.

### As DST no Brasil

No Brasil, o Ministério da Saúde por intermédio do Programa Nacional de DST/Aids realizou uma pesquisa multicêntrica para estabelecer a prevalência das DST na população geral e nos grupos mais vulneráveis. As **Tabelas 1 e 2** apresentam os dados encontrados.

**Tabela 1** – Prevalências (%) por etiologia de DST segundo grupos de estudo (Brasil, 2004-2005).

Grupos DST	População Geral	
	Gestantes	Industriários
Sífilis	2,7	2,0
Gonorreia	1,5	0,9
Clamídia	9,4	3,4
HIV	0,5	NR
HBV	0,9	0,9
HPV total	40,4	NR
HPV alto risco	33,5	NR
HPV baixo e médio riscos	17,4	NR

Fonte: Programa Nacional de DST e Aids do Ministério da Saúde.

**Tabela 2** – Prevalências (%) por etiologia de DST segundo grupos de estudo (Brasil, 2004-2005).

Grupos DST	População Vulnerável	
	Mulheres DST	Homens DST
Sífilis	3,5	4,4
Gonorreia	3,3	28,5
Clamídia	7,3	13,1
HIV	0,6	1,7
HBV	0,7	1,6
HPV total	45,9	44,4
HPV alto risco	38,0	21,9
HPV baixo e médio riscos	26,1	38,1

Fonte: Programa Nacional de DST e Aids do Ministério da Saúde.

Desde o início da epidemia de HIV/aids, vários pesquisadores têm buscado evidências da existência de uma forte inter-relação entre a infecção HIV e as outras infecções sexualmente transmissíveis<sup>2,3</sup>.

Com a progressão da epidemia de HIV/aids, estas inter-relações foram sendo estudadas, mais bem compreendidas e hoje servem como uma das bases para estratégias de controle da infecção HIV.

Em 1997, o *Advisory Committee for HIV and STD Prevention* (ACHSP) do *Centers for Disease Control* – CDC reviu os dados das pesquisas publicadas que relacionavam as DST curáveis com o risco de infecção para HIV e concluiu que havia evidências científicas de que a detecção e o tratamento precoce das DST são uma estratégia efetiva para prevenir a transmissão sexual do HIV.

A partir desta constatação, recomendou:

- A detecção e o tratamento precoce das DST curáveis devem tornar-se componente explícito dos programas de prevenção nos níveis nacional, estadual e local.
- Nas áreas onde as DST que facilitam a transmissão pelo HIV prevalecem, os programas de rastreamento e tratamento devem ser expandidos.
- Os programas preventivos de HIV e DST nos Estados Unidos, juntamente com parceiros dos setores público e privado, devem ter uma responsabilidade conjunta para a implementação desta estratégia<sup>4</sup>.

Em 2000, a UNAIDS/OMS publicou o resultado de uma consultoria realizada com o objetivo de avaliar os achados das pesquisas que mostravam os efeitos do tratamento das DST na transmissão do HIV e concluiu pela existência de evidências científicas suficientes para que o manejo das DST fosse um componente essencial nos programas de prevenção de HIV/aids.

O plano estratégico do *Center for Infectious Diseases* dos Estados Unidos da América, para 2008 a 2013, coloca como uma das suas sete metas a prevenção das DST relacionadas com a infecção por HIV.

### Principais inter-relações DST e HIV/aids

As conexões entre a infecção por HIV e as outras infecções sexualmente transmissíveis são bilaterais, multifacetadas e dão-se principalmente nos planos comportamental, epidemiológico e biológico. No plano comportamental, as inter-relações ocorrem tanto pelo uso da via de transmissão sexual, quanto pelos fatores de risco, que lhes são comuns:

- ambas são transmitidas por contato sexual anal, vaginal e oral;
- a variação de parceiros, o não uso, ou o uso inconsistente do preservativo estão associados com maior risco para ambas as infecções (**Quadro 1**).

No plano epidemiológico, as duas epidemias seguem juntas:

- Populações com elevadas taxas de DST apresentam elevadíssimas taxas de transmissão sexual do HIV.
- EUA (2004) – sífilis primária e secundária: taxas de 2,7 casos por 100.000 pessoas, mais de 60% em homens que fazem sexo com homens (HSH), a maioria associada a coinfeção por HIV.
- Indivíduos com outras DST têm pelo menos duas a cinco vezes mais chance de adquirir HIV quando expostos ao vírus pelo contato sexual.

- Indivíduos vivendo com HIV, que são infectados por outra DST, têm mais chance de transmitir o vírus pelo contato sexual<sup>5</sup>.

#### No plano biológico:

A presença de uma DST provoca alterações imunológicas nas mucosas que facilitam a aquisição e a transmissão do HIV, bem como alterações na imunidade sistêmica que facilitam a progressão da infecção HIV para aids<sup>6</sup>.

Para os indivíduos não portadores de HIV, a presença de uma DST provoca um aumento no recrutamento de células-alvo do HIV para a superfície das membranas mucosas, ocasionando redução da resistência local à infecção e o consequente aumento da suscetibilidade para a transmissão do HIV.

Para indivíduos que vivem com HIV, a presença de uma DST aumenta o recrutamento de células-alvo, infectadas pelo vírus, para a superfície das membranas mucosas, produzindo elevação da carga viral nas secreções genitais e, por consequência, aumento da oferta e da transmissibilidade<sup>7-10</sup>.

### Papel da prevenção e do tratamento das DST na prevenção da transmissão sexual do HIV

Consideradas as evidências científicas de que a presença de uma DST está ligada a um aumento na transmissibilidade sexual da infecção por HIV e na progressão desta para aids, o passo seguinte é como transformar esse conhecimento em ação preventiva para os programas de controle de DST/HIV/aids<sup>4,11</sup>. Há, neste particular, uma questão fundamental que deve ser respondida:

Que intervenções em relação às DST devem ser implementadas com vistas à prevenção da infecção por HIV?

A resposta (opinião dos autores) é que, em praticamente todas as ações de prevenção e controle de DST há uma interface com as ações de prevenção e controle da infecção HIV/aids. As ações que ora seguem são idealizadas e devem ser adaptadas a cada realidade em particular, de acordo com os recursos disponíveis.

#### Quadro 1 – Exposição e risco de infecção do HIV.

Rota de Exposição Transmissão Sexual	Risco de Infecção
Mulher para homem	1 em 700 a 1 em 3.000
Homem para mulher	1 em 200 a 1 em 2.000
Homem para homem	1 em 10 a 1 em 1.600
Felação (?)	0 a 6%

Fonte: Cohen MS.

### Informação e educação em saúde

Devem-se incorporar, explicitar e enfatizar, com clareza, em todas as oportunidades de trabalhos educativos ou informativos, as inter-relações HIV/aids/DST.

### Vacina

Administrar a vacina de hepatite B nos pacientes infectados por HIV que são negativos para HBs-ag, a menos que estejam cronicamente infectados.

### Rastreio para DST

Aconselhar e oferecer exames para investigar DST de rotina para todos os indivíduos vivendo com HIV e tratar prontamente os casos assintomáticos e seus parceiros.

### Na primeira visita

#### Todos os pacientes:

- Sífilis (teste não treponêmico).
- Gonorreia (homem: Gram, PCR na urina ou cultura; mulher: cultura ou PCR ou captura de híbridos cervical ou PCR na urina).
- Clamídia (homem: PCR uretral ou na urina; mulher: PCR ou captura de híbridos na cérvix, ou PCR na urina).

#### Mulheres:

- Tricomoníase (exame direto, cultura, teste rápido).
- Pacientes que reportam sexo anal receptivo; gonorreia – cultura retal ou PCR.
- Clamídia – cultura retal ou PCR.
- Pacientes que reportam sexo oral receptivo; gonorreia – cultura ou PCR da faringe.

### Visitas subsequentes

- Anualmente: repetir todos os testes para todos pacientes sexualmente ativos.
- Mais frequentemente: rastreio a cada 3 ou 6 meses, dependendo dos fatores de risco reportados:
  - Múltiplos parceiros, parceiros anônimos, diagnóstico de nova DST, uso de drogas (especialmente metanfetamina), sexo desprotegido fora do relacionamento monogâmico, prostituição ou relação com profissionais do sexo, alta prevalência de DST na população afetada, mudança de vida, por exemplo, separação.
- Aconselhar e oferecer teste HIV para todos os indivíduos com qualquer nova DST. Uma nova DST representa um risco, uma oportunidade para infecção por HIV.

### Diagnóstico e tratamento precoces

- Tratamento por abordagem sindrômica das úlceras genitais, corrimento uretral, corrimento vaginal e cervical, desconforto e dor pélvica se não houver diagnóstico etiológico imediato no momento da consulta.
- Tratamento dos parceiros sexuais com base no diagnóstico do caso-índice, seja sindrômico ou etiológico.

### Vigilância epidemiológica

- Monitorar continuamente a prevalência das DST na população em geral e nos indivíduos vivendo com HIV.
- Monitorar continuamente o aparecimento de resistência microbiana aos fármacos padronizados para a terapêutica das DST, inclusive para o HIV, e desenvolver novas drogas.

### Aconselhamento aos portadores de HIV/aids quando acometidos por uma nova DST

A presença de uma nova DST em pessoa com HIV/aids é um indicativo de sexo desprotegido, o que pode colocar outras pessoas em risco de infecção pelo HIV. Nesta circunstância, o aconselhamento deve incluir os seguintes componentes:

- Determinar o tipo e a frequência dos comportamentos sexuais que têm ocorrido.
- Determinar o número e o *status* quanto ao HIV do(s) parceiro(s) com quem o portador de HIV teve um novo relacionamento sexual.
- Discutir sobre a necessidade de evitar as relações sexuais não protegidas, especialmente com pessoas desconhecidas ou HIV-negativo, bem como sobre o papel das outras DST como facilitadoras na transmissão da infecção por HIV.
- Discutir as questões específicas da DST em questão, como tratamento e prevenção, incluindo a prevenção de infecções futuras,

adesão a todos os aspectos do tratamento prescrito para DST, inclusive abstenção sexual até a alta definitiva.

- Discutir e realizar estratégias para a notificação dos parceiros, infectados e não infectados por HIV ou com *status* desconhecido, acerca da exposição à DST em questão e à infecção pelo HIV, bem como sobre a necessidade de serem avaliados, testados e tratados.

Embora seja de domínio do conhecimento atual que cada DST tem suas particularidades em relação às interações com a infecção por HIV, o texto não se aprofunda neste sentido, pois tem como objetivo principal estimular a discussão do tema e facilitar o entendimento para fortalecer a integração entre as ações de controle de DST e HIV/aids em todos os níveis de atenção à saúde.

Não se pretendeu dissecar o assunto na sua profundidade, pois não se trata de uma pesquisa científica, mas de uma sistematização da literatura sobre o assunto, com um formato que busca facilitar a leitura e o entendimento, e que possa, ocasionalmente, servir como mais uma referência para os profissionais de saúde que lidam com as questões de DST/HIV/aids.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO (World Health Organization). Global Strategy for Intervention and Control of Sexually Transmitted Infections: 2006-2015: Breaking the chain of transmission. Geneve; 2007.
2. Holmberg SD, Stewart JA, Gerber AR, Byers RH, Lee FK, O'Malley PM et al. Prior herpes simplex virus type 2 infection as a risk factor for HIV infection. JAMA 1988; 259(7):1048-50.
3. Telzak EE, Chiasson MA, Bevier PJ, Stoneburner RL, Castro KG, Jaffe HW. HIV-1 seroconversion in patients with and without genital ulcer disease: A prospective study. Ann Intern Med 1993; 119:1181-86.
4. MMWR (Morbidity Mortality Weekly Report). HIV Prevention through early Detection and treatment of other sexually transmitted diseases - United States recommendations of the Advisory Committee for HIV and STD Prevention. July 31 1998; 47(RR12):1-24
5. Wasserheit JN. Epidemiological synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. Sex Transm Dis. 1992; 19(2):61-77.
6. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). The Role of STD Detection and Treatment in HIV Prevention. December 2007.
7. Ghys PD, Franssen K, Diallo MO, Ettiègne-Traoré V, Coulibaly IM, Yeboué KM et al. The associations between cervico vaginal HIV shedding, sexually transmitted diseases and immuno suppression in female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire. AIDS 1997; 11(12):F85-F93.
8. Kreiss J, Willerford DM, Hensel M, Emonyi W, Plummer F, Ndinya-Achola J et al. Association between cervical inflammation and cervical shedding of human immunodeficiency virus DNA. J Infect Dis. 1994; 170(6):1597-601.
9. Cohen MS. Sexually transmitted diseases enhance HIV transmission: no longer a hypothesis. Lancet 1998; 351 (Suppl. 3):5-7.
10. Schacker T, Ryncarz, Goddard J, Diem K, Shaughnessy M, Corey L. Frequent recovery of HIV-1 from genital herpes simplex virus lesions in HIV-1-infected men. JAMA 1998; 280(1):61-6.
11. Kent ME, Romanelli F. Reexamining syphilis: An update on epidemiology, clinical manifestations, and management. Ann Pharmacotherapy 2008; 42(2): 226-36.

**HERCULANO DR ALENCAR**  
**ELISABETE T ONAGA GRECCO**  
**MARIA CLARA GG RIBEIRO**

Secretaria de Estado da Saúde – SP, Centro de Referência e  
Treinamento de DST Aids do Estado de São Paulo.  
Programa Estadual de Controle de DST/Aids da Secretaria  
de Estado da Saúde – São Paulo.  
Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis  
– Regional São Paulo.  
beteonaga@crt.saude.sp.gov.br  
herculano@crt.saude.sp.gov.br

# ABORDAGEM PROFILÁTICA CONTRA TUBERCULOSE EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV EM SERVIÇO AMBULATORIAL DE HOSPITAL FILANTRÓPICO

*PROPHYLACTIC APPROACH AGAINST TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED PATIENTS IN THE OUTPATIENT SERVICE OF PHILANTHROPIC HOSPITAL*

*Carolina T Nogueira<sup>1</sup>, Julieta L Abrantes<sup>1</sup>, Diana O Frauches<sup>2</sup>, Luís Henrique B Borges<sup>3</sup>*

## RESUMO

**Introdução:** a tuberculose é uma das principais doenças oportunistas que acometem pacientes com HIV/aids. Para reduzir o risco de adoecimento por tuberculose nestes pacientes, o Ministério da Saúde recomenda a realização anual de teste tuberculínico, visando a instituição oportuna de terapia preventiva (TP). Esta abordagem pode ser considerada um parâmetro de avaliação de qualidade de um serviço. **Objetivo:** analisar a abordagem profilática contra tuberculose em pacientes infectados pelo HIV em serviço ambulatorial de hospital filantrópico. **Métodos:** estudo retrospectivo de prontuários dos pacientes com HIV/aids que estavam em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, em dezembro de 2007. Foram explorados fatores que pudessem condicionar a solicitação de PPD e fez-se análise descritiva dos casos em que se realizou TP, bem como dos casos de tuberculose. **Resultados:** da população de estudo, de 361 pacientes, foram excluídos os que tiveram tuberculose antes ou até os primeiros 3 meses do início do acompanhamento e selecionou-se uma amostra de 334 pacientes. A média de tempo de acompanhamento foi de 5,77 anos e o número médio de PPD por paciente foi de 1,42, observando-se 23,35% dos pacientes sem nenhuma solicitação de PPD. De 178 resultados do primeiro PPD registrados em prontuário, houve 22 exames positivos. Foi instituída TP em 37 casos e ocorreram 15 casos de tuberculose pós-seguimento, correspondendo a uma incidência de 4,5%. **Conclusão:** foram observadas falhas na abordagem preventiva contra tuberculose, bem como precariedade de registro em prontuário, afetando diretamente a qualidade do atendimento. É importante aprimorar a abordagem médica dirigida à redução do risco de tuberculose nos pacientes com HIV/aids.

**Palavras-chave:** HIV, aids, tuberculose, coinfeção, PPD, terapia preventiva, DST

## ABSTRACT

**Introduction:** tuberculosis is one of the main opportunistic diseases which affect HIV/aids patients. In order to reduce the risk of developing tuberculosis in these patients, the Brazilian Health Ministry recommends an annual tuberculin skin test, aimed at establishing opportune preventive therapy (PT). This approach can be considered a parameter of evaluation of the quality of a health service. **Objective:** analysing the prophylactic approach against tuberculosis in HIV-infected patients in an outpatient clinic of philanthropic hospital. **Methods:** retrospective study of HIV/aids patients' medical records which were monitored in the Infectious and Parasitary Diseases Ambulatory of the Santa Casa da Misericórdia in the city of Vitoria, in December, 2007. Factors that could condition the solicitation of PPD were explored and descriptive analysis was made of the cases in which PT was done, and of tuberculosis cases as well. **Results:** within the study population of 361, those that had tuberculosis before or up until the first three months from the beginning of the monitoring were excluded and 334 patients were selected. The average monitoring time was 5.77 years and the average number of PPD per patient was 1.42, considering that 23.35% of the patients had no solicitation for PPD. Out of 178 results of the first PPD recorded, 22 were positive. PT was established in 37 cases and there was an occurrence of 15 cases of tuberculosis post-monitoring, corresponding to an incidence of 4.5%. **Conclusion:** failures in the preventive approach against tuberculosis were observed, as well as the precariousness of medical record keeping, affecting the quality of care directly. Improving the medical approach in reducing the risk of tuberculosis in HIV/aids patients is important.

**Keywords:** HIV, aids, tuberculosis, coinfection, PPD, preventive therapy, STD

## INTRODUÇÃO

A coinfeção pelo HIV e pelo *Mycobacterium tuberculosis* constitui um problema de saúde pública no mundo e no Brasil. Estimativas indicam que, em 2007, havia aproximadamente 33 milhões de pessoas vivendo com o HIV em todo o mundo<sup>1</sup> e calcula-se que 20 a 50% dos indivíduos infectados pelo HIV têm tuberculose<sup>2</sup>. No Brasil, a coinfeção HIV/tuberculose foi estabelecida em 7,8% dos casos notificados de aids entre 1988 e 1996<sup>3</sup> e, em 2000 e 2001, respectivamente, 8,1% e 7,8% dos indivíduos notificados para tuberculose eram coinfectados pelo HIV<sup>4</sup>. Pessoas infectadas pelo HIV têm risco de 5 a 10% ao ano de desenvolver tuberculose<sup>5</sup>,

enquanto este risco, em indivíduos soronegativos, é de 5 a 10% durante toda a vida<sup>4,6-8</sup>. Desta forma, a tuberculose desponta como a principal doença oportunista e uma das principais causas de óbito nesta população<sup>4,6,7</sup>, independentemente da contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup>.

No Brasil, desde 1999, é recomendada pelo Ministério da Saúde a realização do *Purified Protein Derivative* (PPD) na avaliação inicial do paciente infectado pelo HIV, independentemente da condição clínica ou imunológica, devendo ser repetido anualmente nos não reatores, e uma vez iniciada a terapia antirretroviral, o teste deve ser feito a cada 6 meses no primeiro ano de tratamento, em função da possibilidade de ocorrer restauração imunológica<sup>4,9</sup>.

O PPD é um teste de hipersensibilidade cutânea de leitura tardia, cujos resultados servem de parâmetro para a indicação de terapia preventiva (TP) em indivíduos infectados pelo HIV<sup>9</sup>. Ocorrendo uma endureção de 5 mm de diâmetro ou mais, o teste é dito reator; se não houver resposta, o teste é dito não reator<sup>2</sup>. A positividade do teste varia conforme a gravidade de comprometimento imune, sendo que é positivo em 30% e 50% dos indivíduos infectados pelo

<sup>1</sup> Graduanda em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

<sup>2</sup> Professora de Saúde Coletiva da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

<sup>3</sup> Professor de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Curso de Medicina da Univix Faculdade Brasileira.

HIV com contagem de linfócitos TCD4+ menor que 200 e acima de 200 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente<sup>6</sup>.

No contexto da coinfeção, a TP contra tuberculose está indicada nas seguintes situações: reação ao PPD maior ou igual a 5 mm em indivíduos com radiografia de tórax normal, na ausência de sinais e sintomas sugestivos da doença; PPD não reator, mas existe relato documental de já ter sido reator, sem que tenha sido feito tratamento ou TP adequados na ocasião; cicatriz radiológica de tuberculose, mas sem história de tratamento anterior, uma vez afastada a possibilidade de doença ativa; presença de contato mais próximo com indivíduos comprovadamente bacilíferos, independentemente do PPD<sup>9</sup>. Com este fim, a isoniazida é capaz de reduzir tanto a progressão para a doença ativa<sup>2</sup>, quanto a progressão da infecção pelo HIV, mas não protege contra a exposição exógena após TP<sup>7,9</sup>.

Apesar destas recomendações, grande parte dos médicos ainda negligencia a solicitação do PPD junto aos exames de rotina, seja pela não conscientização quanto à importância ou mesmo pela dificuldade da adesão do paciente ao exame<sup>3,10</sup>.

O sucesso de programas dirigidos para doenças crônicas como a aids é determinado principalmente pela qualidade assistencial<sup>11</sup>. Nesse sentido, é possível considerar a solicitação do PPD e a tomada de conduta clínica com base nos resultados verificados como indicadores de qualidade de um serviço.

## OBJETIVO

Analisar a abordagem profilática contra tuberculose em pacientes infectados pelo HIV em serviço ambulatorial de hospital filantrópico, tendo como base a solicitação do PPD, os tempos de seguimento clínico em que o PPD foi solicitado e a relação com os níveis de linfócitos T CD4+.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo dos prontuários dos pacientes com HIV/aids do Ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, em seguimento no referido serviço em dezembro de 2007, independentemente do seu estágio clínico, no total de 361 pacientes. Foram excluídos os pacientes com história de tuberculose prévia ao início do acompanhamento no serviço ou que tiveram diagnóstico de tuberculose até 3 meses após a admissão.

Foi avaliada a relação entre a solicitação do PPD e o intervalo de tempo entre o início do seguimento e a solicitação do primeiro PPD e fatores como: sexo, idade, ano de entrada no programa e contagem de linfócitos T CD4+.

As comparações foram feitas utilizando o teste de qui-quadrado. As estatísticas foram consideradas significantes quando  $p < 0,05$ .

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

## RESULTADOS

Da população de 361 pacientes, foram estudados 334 (92,52%) pacientes. Destes, 53,59% eram do sexo masculino e 59,59% tinham até 39 anos de idade por ocasião do primeiro atendimento. A variação do tempo de seguimento foi de 0 a 17 anos, com média de

5,77 anos e mediana de 5,22 anos (desvio-padrão de 4 anos). Ao ingresso, os pacientes tinham contagem de linfócitos TCD4+ entre 1 e 2.855 células/mm<sup>3</sup>, sendo a média de 315,79 e mediana de 263,00 células/mm<sup>3</sup> (desvio-padrão de 285 células/mm<sup>3</sup>), excluídos dois pacientes sem informações.

Durante o seguimento, foi solicitado em média 1,42 teste PPD por paciente, observando-se que 78 (23,35%) pacientes não tinham nenhum registro de solicitação em prontuário, enquanto 119 (35,63%) pacientes tinham registro de apenas um PPD solicitado durante todo acompanhamento. Pelo menos um PPD foi solicitado para 256 pacientes, segundo registro nos prontuários. Destes, 181 (70,70%) tiveram a solicitação no primeiro ano de seguimento, mas apenas 178 (53,24% do total estudado) fizeram o teste e tiveram o resultado anotado em prontuário (**Quadro 1**).

Em dezembro de 2007 havia 285 pacientes sob acompanhamento com indicação de fazer o PPD, uma vez excluídos aqueles que tiveram diagnóstico prévio de tuberculose ou que realizaram terapia preventiva para tuberculose. No decorrer de 2008, observou-se registro de solicitação do exame em 93 prontuários destes pacientes, mas havia resultado anotado em somente 54 (58,06%), com cobertura efetiva de 18,95% neste ano (**Quadro 1**). Não foi observada associação entre sexo e solicitação de PPD, porém mulheres tiveram o exame significativamente mais solicitado no primeiro ano de seguimento (**Tabela 1**). A idade não influenciou significativamente a solicitação de PPD, não afetando ainda o tempo para o pedido do exame. Já o período de entrada dos pacientes no serviço, cuja análise se encontra limitada pelo fato de não se conhecer com exatidão a população existente em cada ano, condicionou uma significativa tendência de queda da solicitação de PPD, embora a

**Quadro 1** – Dados encontrados em prontuários de pacientes com infecção pelo HIV/aids, relacionados com a prevenção de tuberculose.

Características	N
<i>Prontuários levantados</i>	361
<i>Prontuários excluídos</i> (casos com tuberculose prévia ou que estavam nos primeiros 3 meses de seguimento)	27
<i>Prontuários incluídos na análise</i>	
Sem registro de solicitação de PPD – n (%)	334
Com registro de solicitação de pelo menos um PPD – n (%)	78 (23,35)
Com registro de solicitação e resultado de pelo menos um PPD – n (%)	256 (76,64)
Com registro de solicitação e resultado de pelo menos um PPD – n (%)	178 (53,24)
<i>Cobertura do PPD em 2008</i>	
Total de pacientes com indicação – n	
Registro de solicitação de PPD em prontuário – n (%)	285
Registro de solicitação e resultado de PPD em prontuário – n (%)	93 (32,93)
Registro de solicitação e resultado de PPD em prontuário – n (%)	54 (18,95)
<i>Número de pacientes PPD positivos</i>	31
<i>Pacientes que receberam terapias preventivas</i>	37
PPD positivo	28
PPD negativo*	05
PPD não realizado*	04

\* As indicações nestes casos foram contato com paciente bacilífero em oito casos e cicatriz radiológica em um.

**Tabela 1** – Número de pacientes por sexo, segundo solicitação do primeiro PPD e tempo decorrido desde o primeiro atendimento.

Sexo	Solicitação de PPD				Tempo para Solicitação (Anos)			
	Sim	%	Não	%	≤ 1	%	> 1	%
Masculino	137	76,54	42	23,46	89	64,96	48	35,04
Feminino	119	76,77	36	23,23	92	77,31	27	22,69
<b>Total</b>	<b>256</b>	<b>76,65</b>	<b>78</b>	<b>23,35</b>	<b>181</b>	<b>70,70</b>	<b>75</b>	<b>29,30</b>
χ <sup>2</sup> de Pearson = 0,003 p valor = 0,959				χ <sup>2</sup> de Pearson = 4,687 p valor = 0,030				

**Tabela 3** – Número de pacientes por nível de linfócitos TCD4+, segundo solicitação do primeiro PPD e tempo decorrido desde o primeiro atendimento.

Primeiro CD4	Solicitação de PPD				Tempo para Solicitação (Anos)			
	Sim	%	Não	%	≤ 1	%	> 1	%
0 a 250	109	70,78	45	29,22	74	67,89	35	32,11
251 e mais	144	81,80	32	18,20	106	73,60	38	26,40
<b>Total</b>	<b>253</b>	<b>76,67</b>	<b>77</b>	<b>23,33</b>	<b>180</b>	<b>71,15</b>	<b>73</b>	<b>28,85</b>
χ <sup>2</sup> de Pearson = 5,595 p valor = 0,018				χ <sup>2</sup> de Pearson = 0,989 p valor = 0,320				

solicitação deste exame tenha se tornado mais precoce ao longo do tempo (**Tabela 2**).

A contagem de linfócitos TCD4+ no primeiro atendimento determinou a solicitação de PPD e esta ocorreu em menor proporção nos pacientes com níveis menores que 250 células/mm<sup>3</sup>, mas não influenciou o tempo para a solicitação do teste (**Tabela 3**).

Dos 178 pacientes com resultado de PPD registrado em prontuário, 156 (87,64%) tiveram testes negativos em um primeiro momento, contra 22 (12,36%) positivos. Ocorreu viragem do teste para positivo em nove dos pacientes inicialmente negativos (5,77%), totalizando 31 pacientes com PPD positivo ao longo do seguimento.

Por ocasião da realização do primeiro PPD, a maioria dos pa-

**Quadro 2** – Características da realização do PPD e profilaxia com isoniazida em 15 pacientes que desenvolveram tuberculose durante o seguimento clínico.

Casos de Tuberculose	Sexo, Idade	CD4 Inicial	Resultado do PPD	INH Profilática	Comentário
1	M,46	176	Positivo	Sim	TB 19 meses após profilaxia
2	F,35	353	Positivo	Sim	TB 13 meses após profilaxia
3	M,39	262	SR	–	
4	F,30	409	Negativo	Não	
5	F,56	370	SR	–	
6	M,39	87	SR	–	
7	F,46	22	SR	–	
8	M,22	48	NL	Não	
9	F,36	353	Negativo	Sim	TB 13 meses após profilaxia
10	F,32	80	SR	–	
11	F,24	191	SR	–	
12	M,39	444	Negativo	Não	
13	F,26	545	NL	Não	
14	F,26	107	SR	–	TB em 12/ 2001 e 12/2004
15	F,36	300	SR	–	

INH: isoniazida; F: feminino; M: masculino; TB: tuberculose; SR: sem registro de solicitação; NL: solicitado, mas não localizado.

**Tabela 2** – Número de pacientes por período de atendimento, segundo solicitação do primeiro PPD e tempo decorrido desde o primeiro atendimento.

Período	Solicitação de PPD				Tempo para Solicitação (Anos)			
	Sim	%	Não	%	≤ 1	%	> 1	%
1991 a 1999	73	89,00	9	11,00	46	63,00	27	37,00
2000 e mais	183	72,62	69	27,38	135	73,70	48	26,30
<b>Total</b>	<b>256</b>	<b>76,65</b>	<b>78</b>	<b>23,35</b>	<b>181</b>	<b>70,70</b>	<b>75</b>	<b>29,30</b>
χ <sup>2</sup> de Pearson = 9,302 p valor = 0,002				χ <sup>2</sup> de Pearson = 2,915 p valor = 0,088				

cientes (43%) apresentava contagem de linfócitos TCD4+ entre 250 e 500 células/mm<sup>3</sup>, da mesma forma que a maioria dos testes positivos se correlacionava com faixa de linfócitos TCD4+ entre 250 e 500 células/mm<sup>3</sup>. Em relação a todos os PPD realizados, a maioria dos exames positivos (46,2%) ocorreu em pacientes com contagem de linfócitos TCD4+ maior que 500 células/mm<sup>3</sup>, mas observaram-se cinco casos de exame positivo em pacientes com até 250 células/mm<sup>3</sup>.

Em três pacientes, apesar do resultado de PPD positivo, não houve instituição de terapia preventiva. Esta terapia foi prescrita em 37 casos, sendo 28 com PPD positivo e nove sem este resultado (PPD negativo em cinco casos e PPD não realizado, em quatro). Em três dos casos com PPD positivo, a terapia preventiva só foi indicada após a repetição do exame.

Nova solicitação de PPD após a realização de terapia preventiva foi feita em nove casos, dos quais seis com resultado registrado: três PPD positivos, sendo prescrito novo esquema; um PPD positivo sem que fosse instituída nova profilaxia; e dois PPD negativos.

A ocorrência de tuberculose no grupo de pacientes estudados, ao longo do seguimento, foi de 16 episódios em 15 pacientes, representando uma incidência de 4,50% (**Quadro 2**). Destes, apenas sete tiveram PPD previamente solicitado e constaram no prontuário os resultados de cinco, sendo dois reatores e três não reatores. Nos dois casos PPD positivos, a despeito da TP adequada, houve evolução para tuberculose em anos subsequentes. Um paciente recebeu TP mesmo sem resultado de PPD positivo, porém também desenvolveu tuberculose posteriormente. A contagem de linfócitos TCD4+ nesta população, no momento da admissão no serviço, variou entre 22 a 545 células/mm<sup>3</sup>.

O paciente que teve dois episódios de tuberculose foi diagnosticado em dezembro de 2001 e novamente em dezembro de 2004, sem que houvesse solicitação de PPD previamente e nem profilaxia (**Quadro 2**).

## DISCUSSÃO

A média de testes PPD solicitados durante o período estudado (1,42 por paciente), diante da média de tempo de acompanhamento destes mesmos pacientes (5,77 anos) mostra uma ina-

dequação com relação àquelas recomendações do Ministério da Saúde<sup>9</sup>. Nenhum registro de solicitação do exame em prontuário foi visto em 23,35% dos pacientes, enquanto 35,63% tinham registro de apenas um PPD solicitado durante todo acompanhamento. Em estudo realizado no Brasil com 11.026 pacientes, 49,8% dos indivíduos sob análise tiveram pelo menos um PPD solicitado<sup>10</sup>. Outro estudo observou que o PPD havia sido realizado em apenas 185 (23,1%) de 802 pacientes com aids atendidos em um intervalo de até 18 anos<sup>2</sup>.

Apenas 53,24% dos pacientes fizeram o PPD e tiveram o resultado anotado em prontuário no primeiro ano de seguimento, cabendo aqui salientar que, muitas vezes, devido à grande demanda de pacientes ambulatoriais e ao tempo curto das consultas, o registro em prontuário é negligenciado, comprometendo a abordagem médica. Entretanto, é possível que em muitas situações o médico tenha solicitado o exame, mas o paciente não o tenha realizado. Ademais, o teste não é oferecido no próprio serviço, exigindo que o paciente se dirija a um outro serviço de saúde em duas ocasiões diferentes, para a aplicação e para a leitura.

A cobertura do PPD de 18,95% feita em 2008 foi muito baixa, o que provavelmente mantém uma parcela considerável dos pacientes vulnerável para tuberculose.

O predomínio da solicitação do PPD, no primeiro ano de atendimento, em pacientes do sexo feminino, não foi observado em um outro estudo, no qual o predomínio ocorreu no sexo masculino (57,8%)<sup>8</sup>.

Surpreendentemente, nos períodos mais recentes houve uma significativa tendência de queda da solicitação de PPD, embora a solicitação deste exame tenha se tornado mais precoce ao longo do tempo. Este dado precisa ser confirmado com um estudo desenhado para este fim.

A contagem de linfócitos TCD4+ no primeiro atendimento determinou a solicitação de PPD e esta ocorreu em menor proporção nos pacientes com níveis menores que 250 células/mm<sup>3</sup>, mas não influenciou o tempo para solicitação do teste. Como a reatividade do PPD é reconhecidamente menor nas faixas mais baixas de linfócitos TCD4+<sup>2,12,13</sup>, é possível que o médico se sinta menos motivado a solicitar este exame no momento inicial do seguimento, justamente quando o paciente demanda maior cuidado.

A incidência de positividade dos resultados do PPD (12,36%) mostrou-se menor do que aquelas vistas em outras séries (15,1 a 29%)<sup>2,8,10</sup>, o que poderia ser explicado pelas condições de prevalência diferentes e pela possível heterogeneidade técnica da realização do PPD; neste estudo, os testes foram realizados em serviços diferentes, mais próximos da residência de cada paciente. A maior concentração observada dos testes PPD positivos em faixas mais altas de linfócitos TCD4+ (entre 250 e 500 células/mm<sup>3</sup>) é corroborada por outros autores<sup>2,8,12</sup>, embora uma exata delimitação, levando-se em conta faixas mais baixas de linfócitos TCD4+, não foi estudada.

A viragem do teste para positivo, observada em oito pacientes inicialmente negativos (5,1%), não representa uma análise exata do universo estudado, pois a repetição anual do PPD naqueles pacientes negativos não foi uma constante. Há relato de que a viragem ocorre em 15% dos inicialmente negativos e em 8% dos inicialmente anérgicos<sup>2</sup>.

Os motivos para a não realização de TP em três pacientes com resultado de PPD positivo não ficaram claros nos seus prontuários;

entretanto, nove pacientes com resultado de PPD negativos e que receberam TP tiveram os motivos especificados em prontuários (contato próximo com casos bacilíferos e cicatriz radiológica de tuberculose). Golub *et al.* encontraram cobertura de TP em apenas 59,8% dos pacientes que tiveram PPD positivo, enquanto os pacientes com teste negativo tiveram indicação de profilaxia em 4,6%<sup>10</sup>.

Não existem recomendações específicas quanto ao seguimento com PPD após a realização de TP, ficando a critério médico a solicitação de novos exames, bem como a instituição de outras condutas. Os casos que repetiram PPD após TP nesta série podem ser justificados pela desconfiança do médico com relação à adesão insuficiente, mas isto não ficou claro.

A taxa de incidência de tuberculose em indivíduos HIV-positivo foi de 2,28 casos por 100 pacientes/ano, em estudo com seguimento de 2 anos que envolveu vários serviços da região metropolitana do Rio de Janeiro<sup>10</sup>. A incidência de tuberculose no presente estudo foi de 4,50% no período avaliado, mas é possível que seja maior, visto que os casos de óbito e abandono não foram avaliados (o que consistiu num limite deste estudo). Apenas cinco, dentre os 15 pacientes que desenvolveram tuberculose, tiveram PPD previamente registrados no prontuário, sendo dois reatores e três não reatores. Aqueles dois com PPD positivo tinham 176 e 259 de linfócitos TCD4+. Golub *et al.* encontraram mediana de linfócito TCD4+ de 172 células/mm<sup>3</sup> entre aqueles pacientes que desenvolveram tuberculose; 4,9% dos pacientes com contagem de linfócitos TCD4+ menor que 350 desenvolveram tuberculose, contra 1,4% dos pacientes que tinham contagem de linfócitos TCD4+ em valores mais elevados<sup>10</sup>.

Como esperado, nem sempre a TP evita a manifestação da tuberculose, como foi observado em dois casos PPD positivos. É possível que uma nova exposição ao bacilo justifique a tuberculose ocorrida naquele paciente PPD negativo que recebeu TP, mas também se deve aventar a possibilidade de falha na aderência à profilaxia ou mesmo à incapacidade de alcançar bons níveis de linfócitos TCD4+.

A redução da incidência de tuberculose em pacientes infectados pelo HIV e com PPD positivo, para os quais é instituída a TP, fica evidente no estudo de Golub *et al.*, em que a redução da incidência com esta medida foi de 2,28% para 1,27% por ano<sup>10</sup>. Mesmo em 1993, quando ainda não era disponível a terapia antirretroviral altamente ativa, outro estudo já demonstrava este benefício, com redução da ocorrência de tuberculose de 31 para 3,7% quando a TP era fornecida<sup>2</sup>.

O presente estudo apresentou limitação relacionada à falta de qualidade do registro médico, que muitas vezes não era completo. Por outro lado, o enfoque transversal que foi adotado para selecionar a população de estudo fez com que não se pudesse quantificar a população sob seguimento em cada ano, seja por óbito ou por descontinuidade do seguimento por parte do paciente.

Deve-se investir em educação continuada e permanente visando o aprimoramento da abordagem médica em relação à redução do risco de tuberculose nos pacientes HIV-positivo, bem como deve ser estimulado o devido registro do seguimento clínico em prontuário. Os serviços de atendimento ao paciente com HIV devem otimizar a realização do PPD, dispondo deste teste no próprio serviço e instituindo medidas que possam aumentar a adesão à realização deste, bem como o retorno para a leitura.

## CONCLUSÃO

As falhas do rastreio e da instituição de TP contra a tuberculose, bem como a precariedade de registro em prontuário, afetam diretamente a qualidade do atendimento no sentido de cumprimento das recomendações vigentes. Provavelmente, o manejo clínico preventivo poderia ter reduzido a incidência da coinfeção. Níveis baixos de linfócitos TCD4 não devem desestimular a solicitação do PPD, mas alertar para a necessidade de repetição anual naqueles pacientes que obtiverem ganhos imunológicos com a terapia antirretroviral.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- UNAIDS. Report on the global HIV/aids epidemic 2008: executive summary, jul. 2008.
- Moreno S, Baraia-Etxaburu J, Bouza E, Parras F, Perez-Tascon M, Miralles P et al. Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1993; 119(3): 194-198.
- Lima MM, Belluomini M, Almeida MMB, Arantes GR. Coinfeção HIV/tuberculose: necessidade de uma vigilância mais efetiva. *Rev Saúde Pública* 1997; 31(3): 217-220.
- Jamal LF, Moherdau F. Tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil: magnitude do problema e estratégias para o controle. *Rev Saúde Pública* 2007; 41(1): 104-110.
- Dolin PJ, Raviglione MC and Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull WHO* 1994; 72: 213-20.
- Aaron L, Saadoun D, Calatroni I, Launay O, Mémain N, Vincent V et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(5):388-398.
- FitzGerald JM, Houston S. Tuberculosis: 8. The disease in association with HIV infection. *CMAJ* 1999; 161(1): 47-51.
- Souza LR, Galvão MTG, Machado JM, Meira DA, Cunha K. Teste tuberculínico em indivíduos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana: relação com número de linfócitos T periféricos e atividade tuberculosa. *J Bras Pneumol* 2006; 32(5): 438-443.
- Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV-2008. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
- Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, King BS et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, *AIDS* 2007, 21(11): 1441-1448.
- Melchior R, Nemes MIB, Basso CR, Castanheira ERL, Alves MTSB, Buchalla CM et al. Avaliação da estrutura organizacional da assistência ambulatorial em HIV/Aids no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2006; 40(1): 143-151.
- García-García ML, Valdespino-Gómez JL, García-Sancho C, Mayar-Maya ME, Palacios-Martínez M, Balandrano-Campos S et al. Underestimation Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-infected subjects using reactivity to tuberculin and anergy panel. *Int J Epidemiol* 2000; 29(2): 369-375.
- Ong CK, Tan WC, Leong KN, Muttalif AR. Tuberculosis-HIV Coinfection: The relationship between manifestation of tuberculosis and the degree of immunosuppression (CD4 counts). *IeJSME* 2008; 2 (2): 17-22. Disponível em: [http://www.imu.edu.my/ejournal/approved/eJournal\\_2.2\\_17-22.pdf](http://www.imu.edu.my/ejournal/approved/eJournal_2.2_17-22.pdf). Acessado em: 04/10/2009.

### Endereço para correspondência:

**LUÍS HENRIQUE BARBOSA BORGES**

Rua Affonso Cláudio, 161, apt° 1502,  
Praia do Canto – Vitória – ES  
CEP: 29055-570  
Tel.: 27 3315-9151 – 9960-4440  
E-mail: [lhborges.vix@uol.com.br](mailto:lhborges.vix@uol.com.br)

Recebido em: 07.10.2009

Aprovado em: 21.12.2009

# PREVALÊNCIA DE DEPRESSÃO MAIOR E SINTOMAS DEPRESSIVOS EM PACIENTES COM INFECÇÃO PELO HTLV-1

*PREVALENCE OF MAJOR DEPRESSION AND SYMPTOMS OF DEPRESSION IN PATIENTS WITH HTLV-1 INFECTION*

*Alessandro RM Souza<sup>1</sup>, Luiz Claudio S Thuler<sup>2</sup>, J Ramón RA López<sup>3</sup>, Marzia Puccioni-Sohler<sup>4</sup>*

## RESUMO

**Introdução:** depressão maior ocorre em 2 a 6,6% da população em geral e em 5 a 10% em pacientes ambulatoriais. **Objetivo:** avaliar a prevalência do episódio depressivo maior e dos sintomas depressivos em pacientes infectados com o vírus HTLV-1. **Métodos:** foram selecionados prospectivamente 36 pacientes infectados pelo vírus HTLV-1. O diagnóstico para depressão seguiu os critérios do DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). Em todos os deprimidos aplicou-se a escala de Hamilton (HAM-D 21 itens) para quantificação da doença. **Resultados:** dez participantes (28%) apresentavam depressão maior, sendo nove mulheres e um homem. Sessenta e sete por cento (n = 22) apresentavam, pelo menos, um sintoma depressivo. Os sintomas depressivos mais prevalentes consistiram em alterações do sono, do apetite e anedonia. **Conclusão:** maior prevalência da depressão ocorre como possível forma de manifestação da infecção pelo HTLV-1. Os autores destacam a importância de investigação de sintomas depressivos como possível forma de manifestação da infecção pelo HTLV-1.

**Palavras-chave:** vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1, depressão maior, HTLV-1, HAM/TSP, assintomáticos, DST

## ABSTRACT

**Introduction:** major depression occurs at a rate of 2 to 6.6% in the population at large and 5 to 10% in hospitalized patients. **Objective:** to evaluate the prevalence of the major depression episode and of symptoms of depression in patients infected with the HTLV-1 virus. **Methods:** we prospectively selected 36 patients infected with the HTLV-1 virus. The diagnosis for depression was based on the DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) criteria. In all of the depressed patients, we applied the Hamilton scale (HAM-D 21 items) in order to quantify the disease. **Results:** ten participants (28%) had major depression. Seventy-seven percent presented at least one symptom of depression. The most prevalent symptoms consisted of sleep disturbances, changes in appetite and anhedonia. **Conclusion:** we found a higher prevalence of depression among patients infected with the HTLV-1 virus. The authors emphasize the importance of investigating symptoms of depression in patients infected with HTLV-1.

**Keywords:** human T-lymphotropic virus 1, major depression, HTLV-1 asymptomatic carriers, HAM/TSP, HTLV-1, STD

## INTRODUÇÃO

O episódio depressivo maior é definido<sup>1</sup> como humor deprimido e/ou perda de interesse ou prazer por quase todas as atividades (anedonia) em um período mínimo de 2 semanas. Além disso, pelo menos quatro dos seguintes sintomas devem estar presentes: alterações do apetite, perturbações do sono, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimento de inutilidade ou culpa excessiva, capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se e pensamentos de morte recorrentes. Os sintomas devem persistir na maior parte do dia, praticamente todos os dias, acarretando sofrimentos ou prejuízos clinicamente significativos no funcionamento social, profissional e noutras áreas importantes da vida do indivíduo<sup>1</sup>.

A prevalência da depressão maior varia de acordo com a população estudada e com o instrumento usado para diagnóstico, situando-se entre 2 a 6,6% na comunidade, 5 a 10% em pacientes ambulatoriais e 6 a 14% em pacientes internados<sup>2-4</sup>. No Brasil, a prevalência de depressão oscila nas áreas metropolitanas entre 3% (São Paulo) a 10% (Porto Alegre)<sup>5</sup>.

Diversos relatos na literatura médica apontam para uma associação entre infecções virais e depressão<sup>6-13</sup>. Todavia, não foi possível estabelecer, até o momento, nexos causais entre estas doenças<sup>14-16</sup>.

O vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) é um retrovírus associado a uma doença neurológica crônica incapacitante denominada mielopatia associada ao HTLV-1 ou paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)<sup>17</sup>. No Brasil, a prevalência desta in-

fecção varia de 0,04 a 1% entre pacientes doadores de sangue<sup>18</sup>. Sua transmissão ocorre por atividade sexual, uso de drogas injetáveis, transfusão de sangue e derivados e aleitamento materno. O risco de desenvolvimento de complicações neurológicas é de 1 a 2% entre as pessoas infectadas. A idade do aparecimento dos sintomas neurológicos, em média, é de 40 anos. O comprometimento da marcha é variável e até 26% das pessoas podem tornar-se dependentes de cadeira de rodas<sup>19</sup> devido ao aparecimento de paraparesia espástica tropical e mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP).

A HAM/TSP é uma doença de progressão lenta, que cursa com sintomas de fraqueza assimétrica nos membros inferiores (paraparesia), lombalgia, incontinência urinária e impotência. O exame neurológico revela espasticidade dos membros inferiores, sinais piramidais como clônus, sinal de Babinski e hiper-reflexia, além de parestesia e perda da sensibilidade vibratória. O diagnóstico é realizado por intermédio de exames físico e laboratorial com a demonstração de anticorpos anti-HTLV-1 no soro e no líquido cefalorraquiano<sup>17</sup>.

## OBJETIVO

Devido à ausência de estudos na literatura sobre a prevalência de depressão maior nos pacientes com HTLV-1, realizamos uma análise descritiva, prospectiva, com o objetivo de verificar a frequência de depressão maior em doentes infectados com o vírus HTLV-1. Também identificamos os sintomas depressivos mais comuns que pudessem sugerir a presença desta doença.

## MÉTODOS

### Pacientes

Foi realizado estudo prospectivo de série de casos incluindo 36 pacientes infectados pelo vírus HTLV-1, atendidos no ambulatório de neuroinfecção do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG)

<sup>1</sup> Mestre em Neurologia pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) e médico do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), RJ, Brasil.

<sup>2</sup> Professor-Adjunto da UNIRIO/UF RJ e da Pós-Graduação *stricto sensu* em Oncologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA), RJ, Brasil.

<sup>3</sup> Professor-Adjunto de Psiquiatria da UNIRIO/UF RJ, RJ, Brasil.

<sup>4</sup> Professora-Adjunta de Neurologia da UNIRIO/UF RJ, RJ, Brasil.

da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) – Brasil, entre janeiro de 2005 e novembro de 2007.

O diagnóstico de episódio depressivo maior baseou-se nos critérios do DSM-IV (*American Psychiatric Association*), e para determinar a gravidade da doença utilizou-se a escala de Hamilton, de 21 itens<sup>20</sup>. Nesta escala, valores iguais ou maiores que 25 foram considerados como depressão grave, 18 a 24, moderada, 7 a 17, leve, e menores que 7, remissão ou ausência deste transtorno<sup>21</sup>.

Todos os participantes foram avaliados por um único médico (ARMS). Os pacientes envolvidos no estudo apresentavam anti-corpos séricos para HTLV-1, identificados pelos métodos ELISA e *Western blot*, com idade acima de 18 anos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Os indivíduos infectados consistiam em assintomáticos e sintomáticos (diagnosticados como HAM/TSP segundo Osame, 1990). Os critérios de exclusão consistiram em: presença de hipotireoidismo clínico, alcoolismo, epilepsia, uso de drogas psicotrópicas nas últimas 4 semanas e pacientes com prejuízo da função cognitiva, definido pelo minixame do estado mental<sup>22</sup>, sendo utilizado o valor 23/24 como ponto de corte. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HUGG antes de seu início.

Os dados foram digitados em planilha Excel e analisados no programa *SPSS for Windows* (SPSS Inc, version 14.01, 2005). Para as variáveis contínuas foram calculadas as médias acompanhadas dos respectivos desvios-padrão, enquanto para variáveis categóricas foram calculados percentuais.

## RESULTADOS

Dentre os 36 pacientes avaliados, três foram excluídos por apresentarem déficit cognitivo (minimental = 19, 23 e 23). Permaneceram no estudo 33 pacientes, sendo 23 do sexo feminino (69,7%) e dez do sexo masculino (30,3%), sendo 20 casos sintomáticos com HAM/TSP (60,6%) e 13 assintomáticos (39,4%). As características epidemiológicas e clínicas dos pacientes são apresentadas na **Tabela 1**. Observa-se que a maioria (66,6%) dos pacientes apresentava pelo menos um sintoma depressivo. O sintoma mais comum foi distúrbio do sono. Quase um terço (30,3%) dos pacientes apresentou sintomas depressivos maiores, sendo a depressão classificada como leve em metade dos casos (50,0%), de acordo com a escala de Hamilton (**Tabela 2**). Presença de depressão moderada ou grave foi observada mais frequentemente em pacientes com HAM/TSP (20,0%) que entre pacientes assintomáticos (7,7%). Os dados mostraram que a prevalência de depressão moderada ou grave foi 2,6 vezes maior entre pacientes sintomáticos quando usada a escala de Hamilton. Embora essa diferença possa parecer importante clinicamente, não houve diferença estatisticamente significativa entre os percentuais analisados ( $p > 0,05$ ).

## DISCUSSÃO

Posto que, na população geral, indivíduos padecentes de depressão maior que não recebem tratamento adequado apresentam redução importante da qualidade de vida, e tendo em vista diversos trabalhos que associam infecções virais com depressão, investigou-se a frequência da depressão maior e dos sintomas depressivos em pacientes infectados pelo vírus HTLV-1.

A revisão da literatura médica demonstrou poucas avaliações prévias sobre o tema, como no estudo transversal do tipo caso-controle de Strumpf *et al.* (2008)<sup>23</sup>. Nesta análise, foram avaliados dois grupos de pacientes para a presença da depressão maior, sendo 74 infectados pelo vírus HTLV e 24 controles soronegativos. Aproximadamente 39% dos pacientes com infecção pelo vírus HTLV-1 estavam deprimidos, definidos pelos critérios do DSM-IV, contra 8% do grupo-controle ( $p < 0,005$ ).

Em nossa casuística, a prevalência do episódio depressivo maior foi de 30%, aproximadamente 2,5 vezes maior que aquela encontrada em pacientes ambulatoriais<sup>2</sup> e quatro vezes maior, se comparada a pacientes da comunidade<sup>4</sup>. Nossos dados confirmam os achados do estudo de Stumpf *et al.*, evidenciando a maior prevalência de depressão maior nos infectados pelo HTLV-1. Baseado na escala de Hamilton, observa-se em nossos casos a prevalência de depressão moderada ou grave 2,6 vezes maior entre os sintomáticos. É possível que as limitações físicas e sociais impostas pela mielopatia associada ao vírus HTLV-1 contribuam para uma maior frequência de sintomas depressivos somáticos e do humor, potencializando a gravidade do quadro depressivo. Crum *et al.*

**Tabela 1** – Características epidemiológicas e clínicas de 33 pacientes infectados com HTLV-1.

Características	Valores
Idade, média (± DP)	48,2 (± 12,9)
<b>Sexo</b>	
Feminino	23 (69,7%)
Masculino	10 (30,3%)
<b>Estado civil</b>	
Casado	15 (45,5%)
Solteiro	9 (27,3%)
Divorciado	5 (15,2%)
Viúvo(a)	4 (12,1%)
<b>Características clínicas da infecção por HTLV-1</b>	
HAM/TSP	20 (60,6%)
Assintomático	13 (39,4%)
<b>Sintomas de depressão</b>	
Distúrbios do sono	18 (54,5%)
Alterações do apetite	12 (36,4%)
Distúrbios de humor	12 (36,4%)
Anedonia	11 (33,3%)
Agitação ou retardo psicomotor	10 (30,3%)
Fadiga ou perda de energia	10 (30,3%)
Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva	7 (21,2%)
Capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se	8 (24,2%)
Pensamentos de morte recorrentes	6 (18,2%)
<b>Depressão maior</b>	
Sim	10 (30,3%)
Não	23 (69,7%)

**Tabela 2** – Características de depressão maior em dez pacientes infectados com HTLV-1.

Características	n
<b>Gravidade de depressão maior de acordo com a escala de Hamilton</b>	
Depressão grave	1 (10%)
Depressão moderada	4 (40%)
Depressão leve	5 (50%)
<b>Presença de depressão maior (moderada ou grave) de acordo com a escala de Hamilton</b>	
Assintomáticos (n = 13)	
Sim	1 (7,7%)
Não	12 (92,3%)
HAM/TSP (n = 20)	
Sim	4 (20%)
Não	16 (80%)

HAM/TSP = mielopatia associada a infecção pelo HTLV-1/paraparesia espástica tropical.

investigaram a prevalência de sintomas depressivos em mais de 4.000 pacientes ambulatoriais. Quarenta e um por cento (41%) dos participantes relataram pelo menos um sintoma depressivo nos 6 meses anteriores à entrevista. Três a 5% dos indivíduos com sintomas depressivos desenvolveram o transtorno depressivo maior ou distímia no seguimento de 1 ano<sup>24</sup>. Em nosso trabalho, 67% dos entrevistados apresentavam pelo menos um sintoma depressivo.

Maier *et al.* verificaram que pacientes com múltiplos sintomas depressivos, que não preenchem critérios para depressão maior, apresentam prejuízo do funcionamento social de forma equivalente aos pacientes deprimidos. Sendo assim, a alta taxa de pacientes com sintomas depressivos nesta população indica a diminuição da qualidade de vida<sup>25</sup>.

Nossa pesquisa verificou que 33% das mulheres apresentavam depressão, em comparação com 10% dos homens, obtendo-se uma taxa aproximada de 3:1. Esta taxa está de acordo com a maioria dos estudos epidemiológicos que têm documentado prevalência de 1,5 a 3,1 mulheres para cada homem em 100 habitantes<sup>26</sup>. Alguns fatores socioculturais<sup>27</sup> podem estar associados ao risco mais elevado de depressão, a saber: 1. mulheres casadas têm índices mais elevados que as solteiras; 2. pessoas separadas e divorciadas relatam índices mais elevados; 3. homens casados têm índices menores que os solteiros. Nenhuma dessas correlações foi encontrada em nosso estudo, talvez pelo número reduzido de pacientes.

A prevalência de depressão maior foi mais frequente (60,6%) e em formas mais graves nos pacientes com HAM/TSP, em comparação com os assintomáticos.

O presente estudo encontrou taxa de prevalência maior nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 (30%), quando comparado com os achados da literatura em pacientes ambulatoriais (5 a 10%)<sup>2</sup> e de indivíduos de áreas metropolitanas do Brasil (3 a 10%)<sup>5</sup>, o que sugere possível associação entre o vírus HTLV-1 e a depressão maior. Sintomas depressivos apresentaram elevada prevalência (66,6%) no grupo de indivíduos estudados, indicando que mesmo na ausência da depressão maior estes pacientes podem apresentar prejuízo do funcionamento social, tornando-se mais grave nos indivíduos sintomáticos (HAM/TSP). Alteração do sono, alteração do apetite e anedonia foram os sintomas depressivos mais comuns na população estudada. A presença dos mesmos deve motivar o médico a investigar o episódio depressivo maior em pacientes infectados pelo HTLV-1.

## Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio da Fundação de Pesquisa do estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) para a realização deste estudo, e ao Dr. Giovanni M. Lovisi, professor adjunto da UFRJ, pelas suas valiosas sugestões.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. 4<sup>th</sup> ed, Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
2. Katon W, Schulberg H. Epidemiology of depression in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 1992; 14(4): 237-47.
3. Feldman E, Mayou R, Hawton K, Ardern M, Smith EB. Psychiatric disorder in medical in-patients. *Q J Med* 1987; 63(241):405-12.
4. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR et al. National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289(23): 3095-105.
5. Almeida-Filho N, Mari J de J, Coutinho E, França JF, Fernandes J, Andreoli SB et al. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry* 1997; 171:524-9.

6. Fu ZF, Amsterdam JD, Kao M, Shankar V, Koprowski H, Dietzschold B. Detection of Borna disease virus-reactive antibodies from patients with affective disorders by western immunoblot technique. *J Affect Disord* 1993; 27(1):61-8.
7. Cadie M, Nye FJ, Storey P. Anxiety and depression after infectious mononucleosis. *Br J Psychiatry* 1976; 128:559-61.
8. Cappel R, Gregoire F, Thiry I, Sprecher S. Antibody and cell mediated immunity to herpes simplex virus in psychotic depression. *J Clin Psychiat* 1978; 39:266-268.
9. Lycke E, Norrby R, Roos B. A serological study on mental ill patients with particular reference to prevalence of herpes virus infections. *Br J Psychiat* 1974; 124:273-279.
10. Johnson ME, Fisher DG, Fenaughty A, Theno AS. Hepatitis C virus and depression in drug users. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(5):785-9.
11. el-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2002; 123(2):476-82.
12. Maj M, Janssen R, Starace F, Zaudig M, Satz P, Sughondhabiro B. WHO Neuropsychiatric AIDS study, cross-sectional phase I. Study design and psychiatric findings. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(1):39-49.
13. Chandra PS, Desai G, Ranjan S. HIV & psychiatric disorders. *Indian J Med Res* 2005; 121(4):451-67.
14. Cruz Neves A, Dickens C, Xavier M. Comorbilidade entre hepatite C e depressão. Aspectos epidemiológicos e etiopatogênicos. *Acta Med Port* 2006; 19(1):21-8.
15. Souza ARM, López JRA, Puccioni-Sohler M. Depressão Pós-viral: Análise Crítica e Revisão da Literatura. *Rev Brás Neurol* 2006; 42(4): 19-27.
16. Ciesla JA, Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158(5):725-30.
17. Osame M. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. In: Blattner W, ed. *Human retrovirology: HTLV*. New York: Raven Press, p. 191-7, 1990.
18. Carvalho SMF, Pombo de Oliveira MS, Thuler LCS et al. HTLV-1 and HTLV-II infections in hematologic disorder patients and healthy individuals from Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 238-242.
19. Román GC, Román LN. Tropical spastic paraparesis. A clinical study of 50 patients from Tumaco (Colombia) and review of the worldwide features of the syndrome. *J Neurol Sci* 1988; 87(1):121-38.
20. Hamilton M. A Rating Scale for Depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960; 23:56-62.
21. Endicott J, Cohen J, Nee J, Fleiss J, Sarantakos S. Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of General Psychiatry* 1981; 38:98-103.
22. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975; 12:189-198.
23. Stumpf BP, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA, Interdisciplinary HTLV Research Group. Higher rate of major depression among blood donor candidates infected with human t-cell lymphotropic virus type 1. *Int J Psychiatry Med* 2008; 38:345-55.
24. Crum RM, Cooper-Patrick L, Ford DE. Depressive symptoms among general medical patients: prevalence and one-year outcome. *Psychosom Med* 1994; 56(2):109-17.
25. Maier W, Gansicke M, Weiffenbach O. The relationship between major and sub-threshold variants of unipolar depression. *J Affect Disord* 1997; 45(1-2):41-51.
26. Bland RC. Epidemiology of affective disorders: a review. *Can J Psychiatry* 1997; 42(4):367-77.
27. Stahl SM. *Psicofarmacologia-Base Neurocientífica e Aplicações Práticas*. 2ª edição. São Paulo: MEDSI, 130-36, 2002.

## Endereço para correspondência:

### MARZIA PUCCIONI-SOHLER

Ambulatório de Neuroinfecção, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG)  
Rua Mariz e Barros 775, 1º andar – Tijuca  
Rio de Janeiro – RJ – CEP: 20270-004  
Tel: 21 2568-9760 / 2568-9615 – ramal 274  
E-mail: m\_puccioni@yahoo.com.br

Recebido em: 20.01.2009

Aprovado em: 17.03.2009

# NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

## CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Susana Aidé<sup>1</sup>, Gutemberg Almeida<sup>2</sup>, Isabel do Val<sup>3</sup>, Nelson Vespa Junior<sup>4</sup>, Adriana B Campaner<sup>5</sup>

### RESUMO

A neoplasia intraepitelial cervical (NIC) representa uma das manifestações subclínicas da infecção pelo papilomavírus humano (HPV). O diagnóstico e o tratamento dessas lesões são de grande importância, pelo fato de estarem intimamente relacionadas à gênese do câncer do colo uterino. Este artigo propõe-se a fazer uma revisão sobre os principais aspectos da epidemiologia, da história natural, do diagnóstico e do tratamento das NIC.

### ABSTRACT

Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) represent one of subclinical manifestations by Human Papillomavirus (HPV) infection. Diagnostic and treatment of CIN are extremely important because they are related with the carcinogenesis of cervical cancer. This article attempts to carry out a review on the main epidemiological data, natural history, diagnostic and treatment of CIN.

## INTRODUÇÃO

As neoplasias intraepiteliais cervicais são lesões proliferativas com maturação anormal e atípicas de graus variáveis substituindo parte ou toda a espessura do epitélio escamoso cervical. O diagnóstico e o tratamento dessas lesões são de grande importância, pelo fato de estarem intimamente relacionadas à gênese do câncer do colo uterino.

As lesões precursoras do câncer cervical receberam inúmeras modificações em sua nomenclatura ao longo dos anos. Em 1943, George Papanicolaou estipulou a classificação citológica que se caracteriza pela descrição de cinco classes, numeradas de I a V, na qual a classe III é sugestiva de malignidade, mas não conclusiva, a classe IV é altamente sugestiva de malignidade e a classe V é conclusiva de malignidade<sup>1</sup>.

O termo displasia foi introduzido por Papanicolaou em 1949 e, em 1953, Reagan *et al.*<sup>2</sup>, referindo-se à presença de células atípicas que comprometiam parte ou toda a espessura do epitélio, dividiram-na em leve, moderada, acentuada e carcinoma *in situ*. Em 1973, a Organização Mundial de Saúde, utilizando a classificação proposta por Reagan, sugeriu que as duas últimas fossem agrupadas em uma mesma classificação<sup>3</sup>.

Richart, em 1967, estudando a história natural do câncer do colo uterino estabeleceu o conceito de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) para as lesões precursoras do carcinoma escamoso invasor do colo uterino, considerando-as como um fenômeno único, contínuo e progressivo, caracterizadas por diversos graus de atípicas celulares compreendendo parte ou toda a espessura do epitélio cervical. Assim, as neoplasias intraepiteliais cervicais foram divididas, histologicamente, em três graus: NIC I, caracterizada por atípicas celulares localizadas no terço inferior do epitélio escamoso;

NIC II, em que as atípicas ocupam os dois terços inferiores desse epitélio; e NIC III, em que as células atípicas comprometem mais de dois terços ou toda a espessura do epitélio<sup>4</sup>. A NIC I, a NIC II e a NIC III correspondem, respectivamente, a displasia leve, displasia moderada e displasia acentuada/carcinoma *in situ*.

Em 1988 foi criado, na cidade de Bethesda, Maryland, Estados Unidos da América, um novo sistema de classificação citológica cervical com terminologia uniforme, com vistas a facilitar o manejo clínico das NIC. Esse mesmo sistema foi revisto em 2001<sup>5</sup>. A partir desses estudos e baseado na nomenclatura citológica do Sistema de Bethesda, Richart transportou para a histologia esses conceitos citológicos, classificando as NIC I em lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau associadas à infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) e agrupando as NIC II e III em lesões intraepiteliais escamosas de alto grau<sup>3</sup>.

A infecção pelo HPV é apontada como importante fator causal das neoplasias intraepiteliais do trato genital inferior<sup>6</sup>. É considerada a virose mais comum de transmissão sexual. A sua prevalência tem aumentado nos últimos anos, sendo idade-dependente. Estima-se que a infecção esteja presente entre 15 a 20% dos adultos jovens e entre 5 a 7% dos adultos com mais de 40 anos de idade, sexualmente ativos<sup>7</sup>. Estudo recente aponta para um pico de prevalência em torno da quinta década de vida<sup>8</sup>. Acredita-se que a prevalência mais baixa em mulheres de maior idade é devida ao desenvolvimento de imunidade celular por ocasião de contatos prévios com o vírus ao longo da suas vidas, tornando-as mais “resistentes” à infecção<sup>9</sup>.

A infecção induzida pelo HPV comporta-se de forma transitória na maioria dos casos, com resolução espontânea em mais de 80% dos infectados dentro de 1 a 2 anos, principalmente em adolescentes e adultos jovens<sup>7,9</sup>. A infecção pelo HPV, ao contrário de outras viroses como o HIV e as hepatites B e C, não é transmitido pelo sangue ou por secreções corpóreas, mas sim pelo contato direto com a pele e as mucosas.

Em estudos de prevalência dos tipos de HPV distribuídos pelo mundo, o HPV 16 foi o mais frequente (50%), o HPV 18 esteve em segundo lugar (13,7%), seguido do tipo 45 (8,4%) e do tipo 31 (5,3%), e os demais tipos foram encontrados em 0,1% a 2,8%<sup>10</sup>. Os estudos epidemiológicos têm demonstrado que, apesar da alta prevalência da infecção pelo HPV em mulheres sexualmente ativas, somente uma pequena fração delas, infectadas pelos tipos onco-gênicos, irá progredir para lesões intraepiteliais escamosas de alto

<sup>1</sup> Professora-adjunta da disciplina de Ginecologia da Universidade Federal Fluminense.

<sup>2</sup> Professor-adjunto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

<sup>3</sup> Professora-adjunta da Universidade Federal Fluminense.

<sup>4</sup> Médico Ginecologista, Colaborador do Ambulatório de Colposcopia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Coordenador da Pesquisa da Vacina Multivalente contra HPV - Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

<sup>5</sup> Professora-assistente, Doutora do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Chefe do Setor de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

grau e câncer cervical. Esses estudos revelam, também, que determinados cofatores parecem agir em conjunto com o HPV, exercendo papel fundamental na transição da infecção viral para as neoplasias do colo uterino<sup>11</sup>. Esses cofatores podem ser classificados em ambientais, relacionados ao HPV e relacionados ao hospedeiro.

Dentre os ambientais estão a paridade, o uso de contraceptivos orais, o fumo, a coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras doenças sexualmente transmissíveis (DST) e o hábito alimentar. Estudos epidemiológicos têm demonstrado forte associação entre a multiparidade e as lesões de alto grau e o carcinoma cervical. A *International Agency for Research on Cancer* (IARC) observou que mulheres com sete ou mais gestações a termo tiveram risco de desenvolver câncer cervical aumentado em quatro vezes, quando comparadas com as nulíparas<sup>11</sup>. Hildesheim *et al.*<sup>12</sup> concluíram que o risco de ocorrência de neoplasia intraepitelial de alto grau cresce significativamente com o aumento da paridade. Os fatores hormonais, traumáticos e imunológicos parecem ser os mecanismos biológicos plausíveis para justificar tal associação.

Alguns estudos parecem concordar com a associação entre o uso de contraceptivos orais e o risco de desenvolvimento de câncer cervical. Os estudos realizados pela IARC, por Deacon *et al.*, Kruger-Kjaer *et al.* e Smith *et al.* revelaram que o tempo de uso de contraceptivos orais para a ocorrência de lesão cervical foi de 5, 8 e 9 anos, respectivamente<sup>13-16</sup>. Parece que mecanismos relacionados ao componente hormonal existente nos anticoncepcionais facilitariam a persistência da infecção viral e a promoção da forma episomal (não integrada) do DNA-HPV para a integração dentro do genoma do hospedeiro<sup>11</sup>, além de efeitos sobre o próprio epitélio metaplásico<sup>17</sup>. Entretanto, os estudos realizados por Schiffman *et al.* e Lacey *et al.* não acusaram risco aumentado de desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical ou câncer cervical em usuárias de contraceptivos orais. Portanto, pelo fato de os estudos serem controversos, não se justifica a interrupção do seu uso em mulheres com diagnóstico de lesões precursoras do câncer cervical<sup>18,19</sup>.

Evidências epidemiológicas demonstraram a associação entre o hábito de fumar e o risco de desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais cervicais<sup>20</sup>. O risco estimado nas fumantes é em torno de duas vezes maior do que nas não fumantes e está intimamente relacionado ao uso prolongado e ao número de cigarros<sup>12,14,15,18</sup>. O tabaco diminui a concentração de células de Langerhans no colo uterino, favorecendo a persistência viral, que é importante fator contribuinte para o aparecimento de lesões cervicais pré-malignas e malignas<sup>20,21</sup>.

Em relação à associação entre a infecção pelo HPV e outras doenças sexualmente transmissíveis, as mulheres HIV soropositivas estão sob maior risco para o desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais cervicais. A interação entre ambos os vírus parece ocorrer da forma direta, por meio de interações moleculares e/ou indireta, via imunossupressão. O aumento da imunossupressão, caracterizado pela diminuição da contagem de linfócitos CD4, eleva a prevalência da infecção pelo HPV e a sua forma de apresentação clinicamente expressa<sup>22,23</sup>. Há maior persistência da infecção pelo HPV nas mulheres soropositivas, quando comparadas com as mulheres soronegativas, o que representa importante fator de risco para o desenvolvimento das lesões precursoras e de câncer cervical<sup>24</sup>.

Estudos demonstram o risco, de cinco a oito vezes maior, de desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical nas mulheres infectadas pelo HIV<sup>24</sup>. As lesões intraepiteliais no trato genital inferior, nas mulheres HIV soropositivas, têm maior tendência a serem multicêntricas, multifocais e extensas<sup>25</sup>.

Já a correlação entre a infecção pelo HPV e os efeitos da infecção da *C. trachomatis*<sup>26</sup> e do herpes simples mostram fraca associação com a ocorrência do carcinoma do colo uterino<sup>11</sup>. Os cofatores relacionados ao HPV incluem o tipo viral, a coinfeção com outros tipos e a integração do vírus como genoma do hospedeiro.

A persistência da infecção pelo HPV, particularmente pelos tipos 16 e 18, está intimamente envolvida no processo da carcinogênese cervical, sendo considerado o mais forte fator de risco para o surgimento de lesões pré-malignas do colo uterino<sup>27,28</sup>. Apesar de as evidências indicarem que o HPV é importante fator etiológico na gênese das lesões precursoras e, por conseguinte, do câncer cervical, há a necessidade do reconhecimento de outros agentes e de outros eventos celulares para a ocorrência desses fenômenos, pois não é toda a mulher infectada pelo HPV que desenvolverá câncer. Existe a regulação de genes virais específicos no processo de malignização. A transformação maligna requer ação sinérgica entre HPV, oncogenes e cofatores<sup>29</sup>.

O genoma viral dos tipos não oncogênicos replica-se na forma separada do genoma humano (episomal); entretanto, os tipos oncogênicos podem integrar-se ao genoma celular do hospedeiro, o que é fundamental para o processo de malignização<sup>30</sup>.

Para que ocorra a integração é necessária a linearização viral, que ocorre geralmente com a ruptura entre os genes que codificam as proteínas E1 e E2. Dessa forma, estes genes deixam de ser expressos, levando a uma superexpressão das proteínas virais E6 e E7, que têm implicações importantes na carcinogênese cervical<sup>30</sup>. A proteína viral E6 inibe a ação da proteína do gene supressor de tumor p53 e a proteína E7 inibe a ação da proteína do gene supressor de tumor pRb; com isso, há uma perda no controle de proliferação celular e na morte celular programada, o que permite que células infectadas pelo HPV continuem a se dividir, mesmo na presença de DNA danificado<sup>29-31</sup>.

## HISTÓRIA NATURAL

Os estudos de coorte têm demonstrado que a infecção pelo HPV precede em cerca de 10 a 15 anos o aparecimento do câncer cervical<sup>10</sup>. A teoria que prevalecia na década de 1960 era de que as lesões cervicais de alto grau decorriam da progressão de NIC I para NIC II e, conseqüentemente, para NIC III. Estas lesões comportavam-se como um *continuum* progressivo, levando ao câncer cervical. Todavia, estudos longitudinais têm evidenciado o surgimento da NIC III sem a detecção prévia de lesões de baixo grau, apesar da presença do HPV oncogênico na maioria dessas lesões, as quais cursam de forma transitória em grande parte dos casos. Parece que o comportamento biológico e as características morfológicas da NIC I são diferentes da NIC II e da NIC III<sup>32</sup>.

Nas mulheres imunocompetentes, são necessárias além da exposição ao HPV, a ação dos cofatores e a ocorrência de etapas complexas relacionadas à transformação celular para que ocorra a progressão, que também envolve a integração do DNA viral ao genoma celular do hospedeiro<sup>21</sup>. A razão pela qual algumas lesões evoluem enquanto outras regridem ainda não está totalmente esclarecida. Estudos de biologia molecular talvez possam funcionar como sinalizadores, individualizando a probabilidade de progressão ou regressão dessas lesões<sup>33</sup>.

Östor, analisando a história natural das neoplasias intraepiteliais cervicais por meio de uma revisão de literatura, verificou que as taxas de regressão da NIC I, de persistência, de progressão para NIC III, e de progressão para invasão foram de 57%, de 32%, de 11% e de 1%, respectivamente. Já a taxa de regressão de NIC II e de progressão para invasão foi 32% e 12%, respectivamente. Em se tratando de NIC II, a regressão ocorreu em 43%, a persistência, em 35%, a progressão para NIC III, em 22%, e a progressão para invasão, em 5% dos casos<sup>34</sup>.

## DIAGNÓSTICO

### Citologia

O rastreamento das lesões precursoras do colo uterino dá-se por meio da realização da colpocitologia oncótica. A colheita deverá ser realizada com a espátula de Ayre e a escova *cito-brush*, e o material deverá conter células da zona de transformação.

A colheita da citologia oncótica deverá ser anual, pois existe um percentual de 20% de falso-negativos, quando da realização de um único esfregaço. Após uma série de exames negativos num intervalo relativamente curto, a maioria dos falso-negativos seria removida. Dessa forma, os programas de *screening* sugerem que, após dois resultados normais consecutivos, pode-se aumentar o intervalo entre as citologias para 3 anos<sup>35</sup>.

A classificação de Bethesda, de 1998, descreve o exame citológico em normal; ASCUS (*atypical squamous cells of undetermined significance*); lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC II e NIC III) e carcinoma invasor<sup>5</sup>. Essa classificação inclui as NIC II no mesmo grupo das NIC III pelo fato de apresentarem maior tendência para progressão do que para regressão. Entretanto, em grande parte do mundo a NIC II é considerada uma entidade separada da NIC III ou, até mesmo, agrupada com a NIC I<sup>36</sup>.

Em 2001, foi proposta uma nova revisão do sistema citológico de Bethesda. Nessa nova classificação, a denominação ASCUS foi substituída por *atypical squamous cells (ASC) of undetermined significance* (ASC-US) e ASC-H significando que não se pode excluir lesão de alto grau<sup>5</sup>.

De acordo com Solomon *et al.*<sup>5</sup>, uma mulher com citologia de ASC tem chance de apresentar lesão de alto grau em torno de 5 a 17% dos casos. Por outro lado, a NIC II e a NIC III estão presentes em 24 a 94% dos resultados citológicos de ASC-H.

Em relação aos laudos citológicos de lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau, estima-se que 15 a 30% representem, na verdade, NIC II ou NIC III. Todavia, um diagnóstico citológico de lesões intraepiteliais de alto grau traduz a presença de NIC II ou NIC III em 75% dos casos e de carcinoma em 1 a 2%<sup>37</sup>.

Uma das críticas à citologia oncótica cervicovaginal convencional com coloração de Papanicolaou é a taxa de falso-negativos. Além da possibilidade de sobreposição celular, dificultando a avaliação de alterações citológicas, não são raros os erros na fixação da amostra e a escassa transferência de células contidas na escova *cito-brush* para a lâmina. Estima-se que o percentual de células transferidas seja de 20%, acarretando perda de 80% do material esfoliado que poderia conter informações relevantes para estabelecer um diagnóstico citológico<sup>38</sup>.

A variabilidade nas estimativas de sensibilidade (média 58% – variação de 11-99%) e especificidade (média 68% – variação de 14-97%) dependem da técnica da colheita, das condições do colo uterino e da vagina, da técnica de preparo da lâmina, além da qualidade do profissional na leitura da lâmina<sup>37</sup>.

A citologia cervicovaginal em meio líquido é uma técnica na qual o material celular é centrifugado ou transferido por filtro; com isso, as preparações são representativas da totalidade das células descamadas. Há um percentual menor de falso-negativos ou de amostras insatisfatórias e melhor visualização das células anormais, por estarem ocultos os eritrócitos e as células inflamatórias. Além disso, permite a realização de testes de biologia molecular para detecção do HPV e de outros agentes infecciosos. Entretanto, ainda possui custo elevado, o que inviabiliza a difusão do método.

### Colposcopia

Apesar das limitações mencionadas pela citologia, ainda é o método de escolha para rastreamento de neoplasias intraepiteliais cervicais, quando se leva em conta o custo, a facilidade na aquisição dos espécimes a serem examinados e a ampla difusão do método.

A colposcopia é um método propedêutico utilizado para a visualização direta do colo uterino com lente de aumento e reações tinturiais, que permitem a identificação e caracterização de lesões dentro e fora da zona de transformação. Os achados colposcópicos permitem-nos avaliar a topografia, o aspecto e a extensão das lesões, direcionando o local mais indicado para a realização da biópsia. Apresenta sensibilidade e especificidade de 94% e 51%, respectivamente. De acordo com estudo de Mitchell *et al.*, as lesões de baixo grau são as que mais contribuem para um erro diagnóstico, levando ao tratamento incorreto quando baseado apenas no laudo colposcópico.

A mais recente terminologia foi proposta em 2002, pelo Comitê de Nomenclatura e pela Federação Internacional da Patologia Cervical e Colposcopia, recomendando o seu uso para o diagnóstico clínico, tratamento e pesquisa em câncer cervical<sup>39</sup>.

### Histologia

O padrão-ouro para o diagnóstico das neoplasias intraepiteliais cervicais é a histologia. Apesar de os aspectos colposcópicos poderem sugerir que uma lesão intraepitelial é de baixo ou de alto grau de forma satisfatória, na maioria dos casos é difícil diagnosticar uma invasão incipiente por meio da colposcopia. Portanto, o diagnóstico de invasão incipiente requer a combinação de ambos os indicadores, colposcópico e histológico.

## TRATAMENTO

Até a década de 1960, métodos agressivos, como conização e histerectomia, eram utilizados para o tratamento das neoplasias intraepiteliais cervicais em todos os graus. A introdução de uma abordagem ambulatorial, mais conservadora, como a destruição ou a excisão da zona de transformação anormal, representou importante avanço para as mulheres com doença cervical pré-maligna<sup>40</sup>.

A exérese em alça larga da zona de transformação, a LLETZ (*Large Loop Excision of the Transformation Zone*), desenvolvida por Cartier, em 1981, e aperfeiçoada por Prendiville, em 1987, é um procedimento que retira toda a zona de transfor-

mação com vistas ao tratamento das lesões precursoras do câncer cervical<sup>41</sup>. E também conhecida como *loop excision, diathermy loop excision, loop electrosurgical procedure*, dentre outros, e no Brasil, como cirurgia de alta frequência (CAF) ou exérese da zona de transformação (EZT).

Ao longo dos anos, surgiram novos dados a respeito da epidemiologia, da história natural e do tratamento das neoplasias intraepiteliais cervicais, porém continuavam as dificuldades de integrar estas informações ao manejo dessas lesões. Desta forma, em 2001, a Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical promoveu uma reunião de consenso junto a especialistas, representantes das diversas organizações da saúde distribuídas pelo mundo que, baseados em evidências, elaboraram um guia de manejo das lesões pré-invasivas do colo uterino. Em 2006, a mesma sociedade promoveu uma revisão desse guia<sup>42</sup>.

As recomendações para o manejo de mulheres com NIC I confirmadas por histologia irão depender do resultado da colposcopia. Se a colposcopia for satisfatória, essa paciente poderá ser seguida sem qualquer tipo de tratamento, ou ser submetida ao tratamento destrutivo ou excisional. Todavia, dá-se preferência ao seguimento dessas mulheres, pois sabe-se que a probabilidade de regressão espontânea das NIC I é grande e a progressão para o câncer é muito pequena. O seguimento poderá ser realizado com citologias repetidas em 6 e 12 meses, citologia associada à colposcopia ou teste do HPV, ambos em 12 meses. A opção irá variar de acordo com o cenário em que a paciente se apresenta.

Nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, a citologia torna-se o método mais viável devido ao custo elevado dos métodos moleculares. A paciente será encaminhada para a colposcopia caso a citologia revele ASC ou lesão maior, ou se o teste de HPV for positivo para o tipo oncogênico. Após dois resultados citológicos negativos, consecutivos, ou teste do HPV negativo, a paciente retornará para o rastreamento citológico anual. As pacientes que evoluírem com regressão citológica, combinada ou não com a colposcopia, durante o seguimento, continuam a ser consideradas como pacientes de risco, devendo submeter-se a nova citologia em 12 meses. A decisão de tratar a NIC I persistente deverá ser baseada no desejo da paciente e nas evidências quanto à segurança do seguimento. O tempo permitido para o seguimento das lesões de baixo grau poderá variar de meses a anos, antes que o tratamento seja recomendado. Um tempo de seguimento de 24 meses parece ser suficiente para indicar quais pacientes irão apresentar regressão espontânea e quais irão progredir para NIC II e NIC III<sup>42</sup>.

Caso a opção seja tratar, aceita-se que o tratamento seja realizado por meio da crioterapia, da eletrocauterização, da ablação a *laser* e da LLETZ. Recomenda-se a obtenção da amostra endocervical antes da realização de tratamentos destrutivos. A abordagem excisional é recomendada caso a paciente apresente NIC I recorrente após tratamento ablativo<sup>42</sup>.

O tratamento de escolha para pacientes com NIC I e colposcopia insatisfatória é a excisão, podendo ser realizada por meio da CAF, da conização a *laser* ou lâmina fria. As exceções nas quais se admite seguimento são gravidez, imunossupressão e adolescência. É extremamente rara a presença de NIC II e NIC III em adolescentes com biópsia revelando NIC I, assim como a colposcopia insatisfatória nessa faixa etária<sup>42</sup>. Os métodos destrutivos e a histerectomia são inaceitáveis em pacientes com NIC I e colposcopia insatisfatória<sup>42</sup>.

São descritas várias modalidades terapêuticas para o tratamento das lesões de alto grau com colposcopia satisfatória, dentre elas os métodos destrutivos e excisionais, dando prioridade aos excisionais, que permitem o estudo histológico do espécime, reduzindo, dessa forma, o tratamento inadvertido das lesões micro ou francamente invasoras como pré-invasoras<sup>42</sup>.

Quando a colposcopia é insatisfatória, a abordagem terapêutica deverá ser realizada com os métodos excisionais. Mulheres com lesão de alto grau e colposcopia insatisfatória submetidas a conização podem apresentar carcinoma invasor nos espécimes analisados em 7% dos casos. É inaceitável o seguimento citocolposcópico de pacientes com NIC II ou NIC III, salvo em situações especiais como gravidez e adolescência<sup>42</sup>. Sabe-se que o risco de progressão de NIC II e NIC III para carcinoma invasor durante a gravidez é muito pequeno e a regressão espontânea no pós-parto é relativamente grande<sup>43</sup>. Procedimentos excisionais realizados durante a gravidez podem gerar complicações, tais como hemorragia e trabalho de parto prematuro. Portanto, eles ficam restritos, durante a gravidez, apenas nos casos em que não se pode afastar invasão<sup>42</sup>.

Em adolescentes com NIC II é permitido seguimento com citologia e colposcopia em intervalos de 4 a 6 meses durante 1 ano, desde que a amostra endocervical seja normal, e a paciente seja confiável para continuar no seguimento, devido à maior regressão espontânea da NIC II quando comparada à NIC III. Quanto à NIC III, pode-se proceder com tratamento ablativo ou excisional, visto que a presença de carcinoma invasor nessa faixa etária é, praticamente, inexistente<sup>42</sup>.

A histerectomia é inaceitável como abordagem primária das lesões de alto grau<sup>42</sup>.

## SEGUIMENTO

O seguimento das pacientes submetidas a tratamento para lesão cervical pré-invasora deverá ser realizado por meio de citologia isolada ou associada à colposcopia em intervalos de 4 a 6 meses, até que se obtenham três citologias consecutivas negativas. Posteriormente, a paciente deverá ser acompanhada com citologia anual. Em caso de citologia com ASC ou alteração maior, a paciente deverá ser referenciada para colposcopia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. Clin Obstet Gynecol 1968; 5:748-794.
2. Reagan JW, Hicks DJ. A study of in situ and squamous-cell cancer of the uterine cervix. Cancer 1953; 6:1200-14.
3. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 1990, 75:131-3.
4. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. Clin Obstet Gynecol 1968; 5:748-794.
5. Solomon D, Davey D, Kurman R et al. The 2001 Bethesda system. Terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002; 287:2114-29.
6. Almeida Filho GL. Infecção vulvar por HPV: Estudo epidemiológico e clínico. Tese de Mestrado. UFRJ. Rio de Janeiro, 1992.
7. Richart RM. Natural history of low-grade CIN. 19<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference. Florianópolis-SC, Brasil, 2001.
8. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. Int J Cancer 2006; 119(11):2677-84.

9. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006; 24:16-22.
10. Bosch FX, Manos MM, Munoz N et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a world-wide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:796-802.
11. Castellsagué X. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. 19<sup>a</sup> International Papillomavirus Conference. Florianópolis, Brasil, 2001.
12. Hildesheim A, Herrero R, Castle PE et al. HPV cofactors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *BR J Cancer* 2001; 84:12119-26.
13. Moreno V, Bosch F, Muñoz N et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1085-92.
14. Deacon JM, Evan CD, Yule R et al. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN 3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2000; 83:1565-72.
15. Kruger-Kjaer S, van den Brule AJ, Svare EI et al. Different risk factor patterns for high-grade and low-grade intraepithelial lesions on the cervix among HPV positive and HPV negative young women. *Int J Cancer* 1998; 76:613-19.
16. Smith, JS, Green, J, Berrington de Gonzales A et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361:1159-67.
17. Swan SH, Pettiti DP. A review of problems of bias and confounding epidemiological studies of cervical neoplasia and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1982; 115:10-3.
18. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:958-964.
19. Lacey JV, Brinton LA, Abbas FM et al. Oral contraceptives as risk factors for cervical adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 4:459-467.
20. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13541 women with carcinoma of the cervix and 23017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 118:1481-95.
21. Villa LL. Human papillomaviruses and cervical cancer. *Cancer Research* 1997; 71:321-25.
22. Harris TG, Burk RD, Palefsky JM et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. *JAMA* 2005; 1471-76.
23. Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS* 2006; 20:2337-44.
24. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000; 283:1031-7.
25. Aidé S, Almeida G, Maldonado PM, Val Isabel, Andrade AVC. Prevalência das neoplasias intra-epiteliais cervicais e das lesões induzidas pelo HPV no trato genital inferior em mulheres soropositivas/AIDS. *J Bras Doenças Sex Transm* 2002; 14(6):13-7.
26. Koskela P, Antilla T, Bjorge T et al. Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 2000; 85:35-9.
27. Schiffman M, Herrero R, Desalle R et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005; 337:76-84.
28. Kjaer S, Hogdall E, Frederiksen K et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10 year period. *Cancer Res* 2006; 66:10630-36.
29. Val ICC. Neoplasia intra-epiteliais vulvar: Imunoexpressão da proteína p53, análise de mutação do gene p53 e relação com o HPV em casos de recidiva/progressão. Tese de Doutorado. UFRJ. Rio de Janeiro, 2001.
30. Alani RM, Munger K. Human papillomaviruses and associated malignancies. *J Clin Oncol* 1997; 16:330-7.
31. Thomas M, Pim D, Banks L. The role of the E6-p53 interaction in the molecular pathogenesis of HPV. *Oncogene* 1999; 18:7690-95.
32. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992; 327:1272-8.
33. Aidé S. Metilação do gene DAPK e do gene p16 no líquen escleroso vulvar. 107f. Tese de Doutorado em Medicina- Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.
34. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12:186-92.
35. IARC Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *Brit Med J* 1986; 293:659.
36. Cox JT. Natural history of HSIL. 19<sup>a</sup> International Papillomavirus Conference. Florianópolis, Brasil, 2001.
37. Wright TC, Massad S, Dunton CJ et al. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J of Obstet Gynecol* 2007; 197:346-55.
38. Bolic DR, Hellman DJ. Laboratory implementation and efficacy assessment of the ThinPrep cervical cancer screening system. *Acta Cytol* 1998; 42:209-13.
39. Walker P, Dexeus S, De Palo G et al. International terminology of colposcopy: An update report from the international federation for cervical pathology and colposcopy. *Obstet Gynecol* 2003; 101:175-7.
40. Bishop A, Sherris J, Tsu VD et al. Cervical dysplasia treatment: key issues for developing countries. *Bull Pan Am Health Organ* 1986; 30:378-86.
41. Prendiville W, Cullimore J, Norman S et al. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of treatment for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 1054-60.
42. Wright, TC, Massad S, Dunton CJ et al. 2006 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J of Obstet Gynecol* 2007; 197:340-5.
43. Yost NP, Santoso JT, Mcintire DD, Iliya FA. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999; 93:359-62.

#### Endereço para correspondência:

**SUSANA CRISTINA AIDÉ VIVIANI FIALHO**

Rua Doutor Tavares de Macedo, 121/ 602

Icaraí, Niterói, RJ, Brasil

CEP: 24220-215

E-mail: suaide@oi.com.br

Recebido em: 27.05.2009

Aprovado em: 10.09.2009

# VACINA CONTRA DST: ONDE ESTAMOS E PARA ONDE VAMOS?

## VIRAL STD VACCINES: WHERE WE ARE AND WHERE WE WILL GO?

Newton Sergio de Carvalho<sup>1</sup>, Maristela S Iolando<sup>2</sup>, Tais Fazzolini<sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** as doenças sexualmente transmissíveis (DST) são uma questão que preocupa os órgãos gestores da saúde. Apesar de as pesquisas mostrarem um aumento na conscientização da população para a prevenção com o uso de preservativos, a cada ano aumenta o número de pacientes infectados por doenças de transmissão sexual. Felizmente, para algumas destas doenças, já foi possível desenvolver vacinas, como o caso da hepatite B e do HPV. Entretanto, para outras doenças como a aids, as pesquisas mostram-se distantes de apresentar resultado conclusivo. **Conclusão:** a utilização de vacinas tem-se apresentado como uma tendência nesta área, e vem sendo apontada como uma das soluções mais viáveis para a prevenção e mesmo para o tratamento destas entidades no futuro.

**Palavras-chave:** vacinas, doença sexualmente transmissível (DST), infecção, prevenção, vírus

### ABSTRACT

**Introduction:** sexually transmitted diseases (STDs) are an issue that concerns the health governing bodies. Despite research showing an increased population awareness to prevent the STD each year increases the number of patients infected with sexually transmitted diseases. Fortunately for some of these diseases, was possible to develop vaccines, like hepatitis B and HPV vaccines. However, for other diseases like aids, research project seems far from conclusive result presenting. **Conclusion:** the use of vaccines is reported as a trend in this area and has been blamed as one of the best alternatives for the prevention and even treatment of these illnesses in the future.

**Keywords:** vaccine, sexually transmitted disease (STD), infection, prevention, virus

## INTRODUÇÃO

Diminuir a incidência de DST é um dos objetivos da medicina atual. Cientistas em todo o mundo estão trabalhando para desenvolver vacinas que sejam eficientes contra as formas de doenças de transmissão sexual mais graves. Além da descoberta das vacinas, há também a necessidade de orientação da população quanto aos métodos de prevenção, principalmente daquelas doenças que não têm cura, como é o caso da aids.

No sentido de avaliarmos alguns pontos importantes entre as principais doenças e como se vem situando o uso de vacinas, selecionamos as informações mais importantes revisadas na literatura médica.

### Herpes

O herpes simples vírus (HSV) é um DNA-vírus de grandes dimensões. Apresenta duas cepas distintas, o HSV-1 e o HSV-2, responsáveis pelos quadros extragenitais e perigenitais, respectivamente. O envelope viral expressa sete glicoproteínas importantes na infecção pelo HSV, sendo que três destas parecem ser, no entanto, indispensáveis para a replicação viral dentro das células. Assim sendo, essas três glicoproteínas são o alvo das vacinas anti-herpéticas.

As primeiras tentativas de se produzirem vacinas contra o vírus do herpes foram feitas nos anos 1970, eram as chamadas vacinas de “primeira geração”, que utilizavam vírus mortos ou atenuados. Posteriormente, vieram as vacinas de segunda geração, que se valeram da descoberta de que as proteínas de superfície poderiam ser

usadas por possuírem um grande valor imunogênico. Mas as vacinas glicoproteicas só se tornaram realidade após 1991. As glicoproteínas gB e gD do HSV mostraram-se fundamentais na estimulação da imunidade celular específica, ativando a população de linfócitos citotóxicos. As vacinas de “segunda geração” já passaram pelos estudos clínicos de fases I e II, com cobaias, e já se encontram em fase avançada de estudo em voluntários com herpes genital recorrente. Apesar dos resultados promissores, as vacinas apresentam algumas restrições, como potência imunogênica reduzida e durabilidade curta. Seu custo e sua eficácia ainda não se comparam aos da terapêutica supressiva com antivirais<sup>14</sup>.

Outra classe de vacinas é a das vacinas gênicas ou de DNA. As chamadas vacinas DISC (*disabled infectious single cycle*) foram desenvolvidas com partículas não infectantes, os vírions. Eles são incapazes de produzir doença e podem, portanto, ser inoculados em grande quantidade, utilizando-se as mucosas como via de administração, reproduzindo a via normal de infecção do HSV. Após serem inoculados, eles podem produzir resposta imunológica contra seis glicoproteínas da superfície do vírus. As vacinas gênicas têm o potencial de estimulação da imunidade celular e humoral, sem os riscos associados às vacinas com organismos vivos. Em estudos com animais, a vacina DISC para o HSV-1 mostrou-se eficiente tanto na primoinfecção, quanto em quadros recorrentes. A vacina DISC para o HSV-2 teve resultados semelhantes, e a proteção em modelos animais chegou a 100% após a administração do segundo e do terceiro reforço<sup>1</sup>.

As vacinas anti-herpéticas ainda não são uma realidade disponível para o uso clínico rotineiro, mas seu estudo tem contribuído de forma decisiva para o surgimento de novas tecnologias em imunoprofilaxia. As correlações entre o HSV e o hospedeiro humano também são muito mais bem entendidas atualmente, abrindo caminho para novas formas de tratamento das moléstias virais.

### Hepatite B

O uso compartilhado de seringas e agulhas entre usuários de drogas, assim como relações sexuais sem preservativos, são as

<sup>1</sup> Professor do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Setor de Infecções em Ginecologia e Obstetria do Hospital de Clínicas da UFPR, Coordenador da disciplina de Infecções de Transmissão Sexual da UFPR.

<sup>2</sup> Acadêmica do Curso de Medicina da UFPR.

<sup>3</sup> Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná (FEMPAR).

formas mais preocupantes de contaminação da população, sendo a relação sexual a mais importante forma de transmissão. A vacina existente no Brasil é feita por engenharia genética por meio da inserção de um plasmídeo contendo o antígeno de superfície do vírus B (AgHBs) em levedura. A vacinação é feita em três doses: a primeira no momento zero, e as demais em 1 e 6 meses após a primeira dose. Caso haja falha no esquema de vacinação, não é necessário recomeçar as doses para a imunidade ser adquirida, apenas se completa o esquema.

A eficiência da vacina é alta, porém condicionada à idade. Após a terceira dose, cerca de 90% dos adultos jovens e 95% das crianças e adolescentes desenvolvem imunidade. Já na população acima de 60 anos, apenas 75% desenvolvem imunidade após a terceira dose da vacina.

Além da idade, existem outros fatores que podem alterar a resposta imune à vacina, como local da aplicação (a aplicação deve ser intramuscular), conservação, peso acima de 70 kg, tabagismo, fatores genéticos, doenças crônicas, sexo e condição nutricional. Quanto aos efeitos adversos, os mais comuns são dor no local da aplicação e febrícula. Esses sintomas são mais comuns em adultos e costumam desaparecer em 24 a 48 horas após a aplicação.

As vacinas estão indicadas de forma universal para todas as crianças e os adolescentes e para os adultos pertencentes aos grupos de risco: politransfundidos, pacientes submetidos à diálise, profissionais da saúde, contactantes domiciliares com portador crônico, parceiro sexual de portador crônico, usuários de drogas injetáveis, pessoas de vida sexual promíscua e imigrantes de áreas endêmicas. Em gestantes AgHBs e HIV-positivo, recém-nascidos com menos de 2 kg ou nascidos de 34 semanas ou menos de gestação recomenda-se, também, além das vacinas, uma dose de imunoglobulina hiperimune contra a hepatite B. Recém-nascidos de mães positivas para o AgHBs podem receber o leite materno, desde que já tenham sido imunizados<sup>4</sup>.

Atualmente, existe a proposta de se realizar a vacinação contra a hepatite B por via intradérmica, principalmente para quem não responde ao esquema vacinal tradicional. Moreira *et al.*<sup>3</sup> avaliaram a resposta ao esquema de vacinação contra hepatite B em profissionais da área da saúde e encontraram, entre os 259 testados após três doses de vacina, taxas de resposta imunológica em 93,4% da amostra. Após mais duas doses de reforço, sete indivíduos continuaram sem resposta à vacina. Para cinco deles foram dadas doses adicionais de vacina por via intradérmica, o que induziu resposta imunológica, com níveis detectáveis de anti-HBs em todos. A inoculação intradérmica do antígeno vacinal parece ser mais imunogênica que a injeção intramuscular e requer apenas 10% da dose convencional, o que traz a vantagem adicional em relação ao custo<sup>3</sup>.

A imunização contra a hepatite B é, sem dúvida, uma das maiores conquistas da medicina na atualidade, visto que houve um grande declínio no número de infectados pelo vírus em todo o mundo, graças às campanhas de vacinação<sup>4</sup>.

## Hepatite C

A hepatite C (HCV) tem como forma de contágio também a via sanguínea e o contato sexual. Não existe ainda vacina contra o HCV. O quadro clínico da hepatite C é muito sério, principalmente por se tratar de uma doença que pode demorar anos para se mani-

festar e, quando o paciente percebe os sintomas, o fígado já pode estar comprometido por cirrose hepática ou hepatocarcinoma.

Pesquisadores da *University of Saskatchewan's Vaccine and Infectious Disease Organization* (VIDO)<sup>2</sup> anunciaram que estão tentando desenvolver uma vacina contra a hepatite C. Segundo o estudo, eles conseguiram reduzir em uma proporção de 100.000 a carga viral em ratos, comparados com o grupo-controle, em uma técnica que utiliza as próprias células dendríticas do corpo, componentes-chave do sistema imunológico. Conforme Bhagirath Singh, nos pacientes com hepatite C crônica existem evidências de que a função das células dendríticas está alterada, e que se houver um meio de “ensinar” às células dendríticas como proceder corretamente para ativar a resposta imune e depois a fornecer ao paciente como uma vacina, os pacientes não se infectariam, ou pelo menos controlariam a infecção. O maior problema, observado pelos pesquisadores, é que o vírus da hepatite C está sempre mutando. Por exemplo, um paciente pode ser infectado por genótipos diferentes, de forma simultânea. Segundo Bhagirath, a vacina usa uma proteína viral que é comum aos genótipos diferentes, assegurando efetividade contra todos eles<sup>2</sup>.

Atualmente, a única forma de se evitar a hepatite C ainda é a prevenção. É importante ressaltar que milhões de pessoas estão contaminadas com o vírus em todo o mundo e desconhecem tal situação. O diagnóstico precoce da doença é importante para um tratamento eficaz, com significativa chance de cura.

## Papilomavírus

O papilomavírus humano (HPV) é um DNA-vírus de transmissão preferencialmente sexual, com elevada prevalência em ambos os sexos. A sua prevalência entre a população sexualmente ativa é tão grande, que se estima que cerca de 75% da população serão infectados ao longo da vida. A infecção pelo HPV pode causar verrugas genitais, neoplasias intraepiteliais anogenitais e câncer anogenital. Em termos de saúde pública, o câncer do colo do útero é o mais importante, sobretudo pela sua prevalência, situando-se em segundo lugar entre os cânceres que acometem a mulher em nosso País, e com significativa taxa de morbidade e letalidade. O grande problema das infecções pelo HPV é que a única forma de se evitar o contágio é a abstinência sexual, uma vez que os preservativos não garantem a proteção completa da área genital e, se houver uma lesão nas áreas expostas, o vírus pode ser transmitido para o parceiro.

Existem mais de 250 genótipos de HPV catalogados. A maioria das doenças relacionadas é causada pelos seguintes tipos: os HPV 6 e 11, responsáveis por um pequeno percentual das lesões de baixo grau e 90% das verrugas anogenitais, e os tipos 16 e 18, que causam 70% das NIC de alto grau e o câncer cervical invasivo, além de lesões de baixo grau também. Ainda os tipos 45 e 31 apresentam importância, pois se situam em terceiro e quarto lugares entre os mais observados nos carcinomas do colo uterino, além de o tipo 45 se apresentar como um dos mais frequentes na variante adenocarcinoma do colo uterino. As vacinas anti-HPV são compostas pela proteína L1 do vírus, na forma de *virus-like particles* (VLP), ou seja, partículas semelhantes ao vírus. As VLP são destituídas de DNA viral e induzem uma alta reação imunológica, sem ter o potencial de causar infecção ou neoplasia. A vantagem

da utilização das VLP é que elas podem ser produzidas em células de insetos, bactérias recombinantes ou em fungos. As vacinas utilizadas atualmente são a bivalente, para os subtipos 16 e 18, e a quadrivalente, contra os subtipos 6, 11, 16 e 18. A vacina bivalente mostrou eficácia de 91,6% contra infecção incidental e 100% contra as persistentes pelos HPV 16/18, além de se apresentar altamente segura e imunogênica também para os subtipos 45 e 31. A vacina quadrivalente protege contra os subtipos 6, 11, 16 e 18, apresentando ainda imunogenicidade contra os tipos de HPV dos mesmos grupos destes, embora não apresente esta propriedade contra o HPV 45<sup>5</sup>. Igualmente, conferiu 100% de eficiência para prevenir doenças associadas aos tipos virais 16 e 18<sup>5</sup>.

A vacinação será mais efetiva quando aplicada em adolescentes de 10 a 13 anos, que são o grupo denominado *naive*, ou seja, que ainda não entraram em contato com o HPV, e aquele que mais poderia beneficiar-se da vacinação<sup>5,6,12</sup>. As vacinas não garantem que não será mais necessária a triagem para o câncer de colo uterino, pois não são eficazes contra todos os HPV envolvidos na oncogênese. E, além disso, as vacinas não apresentam propriedades curativas<sup>5,6,12</sup>.

Os trabalhos mostram alta eficácia da vacina quadrivalente em homens, e já foi liberada pela FDA e União Europeia para homens entre 9 e 26 anos. Entretanto, as vacinas contra o HPV ainda apresentam custo elevado e fora da realidade para a maioria dos países em desenvolvimento. Além disto, ainda apresentam esquema vacinal fora do ideal, já que crianças e adolescentes podem ter receio de tomar três doses da vacina, por não terem ainda vida sexual ativa, opinião compartilhada também por alguns médicos<sup>17</sup>. Em relação ao tempo de eficácia e manutenção de anticorpos, já existem estudos demonstrando tais propriedades por até 7,3 anos após a aplicação inicial, o que leva a crer que ao menos com uma das vacinas, a dose de reforço posterior possivelmente não deverá ser necessária<sup>15</sup>.

Certamente, com as vacinas atualmente disponíveis, não devemos observar a redução significativa do rastreamento do câncer do colo uterino, embora com a instituição de programas de vacinação populacional possa ocorrer a redução significativa na incidência deste tipo de câncer.

## Vírus da imunodeficiência humana/aids

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana HIV/aids é uma DST com caráter epidêmico mundial. Estima-se que 33,2 milhões de pessoas vivem atualmente com o vírus. No Brasil, estima-se que existam 600 mil pessoas infectadas pelo HIV. Mais de 90% dessas novas infecções tiveram como causa a relações sexuais sem proteção<sup>13</sup>.

Desde o surgimento da doença, no início dos anos 1980, cientistas tentam encontrar uma vacina que seja eficaz contra este vírus. Vários estudos já foram realizados, mas ainda não se conseguiu chegar a um resultado satisfatório. Mesmo tendo características semelhantes às do vírus da gripe, como a capacidade de mutação, o HIV apresenta ainda outros fatores que dificultam o desenvolvimento de uma vacina, sendo a variabilidade fenotípica do vírus uma das principais<sup>12</sup>. Além disso, pelo fato de o HIV ter vários subtipos, fica difícil testar uma vacina feita nos Estados Unidos em um portador do continente africano<sup>12</sup>. Outra dificuldade seria a

capacidade de mutabilidade do vírus, que traz como consequência novas variantes virais. Para uma vacina ser eficiente, ela teria que diminuir a carga viral de 30 mil cópias/mL para 1.700, quantidade com a qual raramente uma pessoa teria infecção.

Entretanto, ainda que se consiga uma vacina que possa prevenir a infecção pelo HIV, para o controle da epidemia de aids ainda será necessário o combate à doença através da eficácia dos medicamentos antirretrovirais (ART) e do uso de preservativos para controle da transmissão.

Um experimento inusitado ocorreu em 2007, quando uma empresa farmacêutica testou em humanos uma vacina contra a aids feita com o adenovírus tipo 5, um vírus da gripe. Como ele é frequentemente encontrado no meio ambiente, muitas pessoas já tinham imunidade preexistente. O resultado foi uma vacinação ineficaz que até aumentou o risco com relação à doença<sup>12</sup>.

É fato que uma vacina seria a melhor solução para todos, principalmente porque o tratamento para aids ainda é bastante dispendioso. No entanto, encontrar uma vacina que seja eficiente e com pouca ou nenhuma contraindicação ainda parece estar muito longe da realidade.

## *Chlamydia trachomatis*

A infecção genital pela clamídia é também um problema de saúde pública mundial, sendo a principal causa de uretrite e cervicite em mulheres. Entretanto, as sequelas dessa infecção, incluindo doença inflamatória pélvica (DIP), gravidez ectópica e infertilidade por fator tubário são de ocorrência muito frequente e uma grande causa de morbidade populacional. Estima-se que 8 a 10% das infecções agudas irão progredir para DIP, e entre as pessoas afetadas, 10% apresentarão gravidez ectópica ou infertilidade. Mais tardiamente, a infecção por clamídia pode ser um fator predisponente para o desenvolvimento de neoplasia cervical, ao que parece atuando junto com o HPV neste processo oncogênico.

Várias vacinas vêm sendo testadas em laboratório contra diferentes antígenos de membrana externa (MOMP) e também contra outros antígenos não MOMP. No entanto, ainda não se conseguiu desenvolver uma vacina para a infecção do trato genital em humanos causada pela *C. trachomatis*. De qualquer forma, alguns avanços têm sido alcançados, como a identificação dos diferentes sorovares existentes, expressos pelas diferentes proteínas externas de superfície. Sabe-se que uma vacina baseada apenas em um antígeno não é suficiente para gerar uma resposta imunológica efetiva.

Ainda não é possível prever o real impacto dessa vacina, mas um estudo mostra que mesmo a vacina não conferindo uma imunidade em longo prazo, teria significância no decréscimo da prevalência na população mundial<sup>16</sup>.

## CONCLUSÃO

Vacinas para DST são uma necessidade. Mesmo nos dias atuais, em que se fala incessantemente no sexo seguro e no uso de preservativos, ainda temos uma quantidade bastante grande de pessoas infectadas com as mais diversas doenças.

Portanto, além da manutenção das pesquisas para o desenvolvimento das vacinas, é importante também que se continue realizando as campanhas de prevenção contra as DST. Desta forma, exceção

feita em relação às infecções pela hepatite B e pelo HPV, em que pese não se incluírem todos os tipos virais, é importante ressaltar que, no momento, a melhor vacina para as DST ainda é a prevenção através de sexo seguro e uso de preservativos. Igualmente, através da educação, sobretudo chamando a atenção dos adolescentes para a existência e os efeitos patogênicos destas infecções de transmissão sexual, também de importância para a tentativa de controle.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lupi O. Imunoprofilaxia anti-herpética utilizando vírus geneticamente modificado: vacina DISC. Artigo de revisão. *An Bras Dermatol*, [online]. 2003; 78:3.
- Yu H, Huang H, Xiang J, Babiuk LA et al. Dendritic cells pulsed with hepatitis C virus NS3 protein induce immune responses and protection from infection with recombinant vaccinia virus expressing NS3. *J Gen Virol* 2006; 87:1-10.
- Moreira RC, Saraceni CP, Oba IT et al. Soroprevalência da hepatite B e avaliação da resposta imunológica à vacinação contra a hepatite B por via intramuscular e intradérmica em profissionais de um laboratório de saúde pública. *J Bras Patol Med Lab out.* 2007; 43(5): 313-318.
- Sociedade Brasileira de Pediatria. Vacina contra hepatite B – revisão sistemática da literatura. Projeto Diretrizes, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Agosto, 2002.
- Derchain SFM, Sarian LOZ. Vacinas profiláticas para o HPV. *Rev Bras Ginecol Obstet jun.* 2007; 29(6):281-284.
- De Carvalho NS, Teixeira J, Fedrizzi EN, Focchi J, Mortozza G et al. Recomendações da Comissão de patologia do Trato Genital Inferior da FEBRASGO para uso da vacina contra o HPV. *Femina – abril de 2009, FEBRASGO.*
- Nadal LRM, Nadal SR. Indicações da Vacina Contra o Papilomavirus Humano. *Rev Bras Coloproct*, 2008; 28(1):124-126.
- Eluf Neto J. A vacina contra o papilomavírus humano. *Rev. Bras. Epidemiol set.* 2008; 11(3): 124-126.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2004; 364: 1757-1765.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6:271-8.
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM et al., the HPV PATRICIA Study Group 2007. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:2161-2170.
- Watkins DI. The hope for an HIV vaccine based on induction of CD8+ T lymphocytes: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2008; 103(2):119-129.
- Esparza J. The Global HIV Vaccine Enterprise. *Int microbiol jun.* 2005; 8(2): 119-129.
- Silva LJ, Rictmann R. Vacinas em desenvolvimento: estreptococo do grupo B, herpes-zóster, HIV, malária e dengue. *J. Pediatr July* 2006; 82(3): 115-124.
- De Carvalho NS, Roteli-Martins C, Teixeira J et al. 25<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference (Abstract p. 29.15), 2009.
- Hafner LM and McNeilly C. Vaccines for Chlamydia infections of female genital tract. *Future Microbiol.* 2008; 3(1):67-77.
- de Carvalho NS, Teixeira LM, Pradel EM, Gabardo J, Joly C, Urbanetz AA. Vaccinating against HPV: physicians' and medical students' point of view. *Vaccine* 2009 May 5; 27(20):2637-40.

### Endereço para Correspondência:

#### **NEWTON SÉRGIO DE CARVALHO**

Hospital de Clínicas UFPR

Departamento de Tocoginecologia – Maternidade do HC – 6º andar

Av. General Carneiro, 181

Curitiba – PR – CEP: 80060-900

Tel.: 3360-1865

E-mail: newton@hc.ufpr.br

mari\_iolando@brturbo.com.br

Recebido em: 20.10.2009

Aprovado em: 27.11.2009

# ALTERAÇÕES ÓSSEAS EM LACTENTES COM SÍFILIS CONGÊNITA

## BONE CHANGES IN INFANTS WITH CONGENITAL SYPHILIS

Sandra F Moreira-Silva<sup>1</sup>, Patricia A Prebianchi<sup>2</sup>, Carolina F Dias<sup>2</sup>, Akel N Akel Júnior<sup>3</sup>,  
Ludmila G Dalvi<sup>4</sup>, Diana O Frauches<sup>5</sup>

### RESUMO

**Introdução:** a sífilis causa morbidade na vida intrauterina, desfechos negativos em mais de 50% dos casos e complicações nos nascidos vivos. Lesões ósseas são frequentes na sífilis congênita (SC), ocorrendo em 70 a 100% dos casos. **Objetivo:** relatar casos de dez lactentes com diagnóstico de SC precoce e alterações ósseas ao exame radiológico de ossos longos, acompanhados no Serviço de Infectologia do HINSG. **Relato dos casos:** dez lactentes apresentaram lesões ósseas, entre crianças internadas com SC no HINSG, seis do sexo feminino e quatro do masculino. Metade era proveniente da Grande Vitória, três do interior e dois da Bahia. Dois tinham menos de 1 mês de vida. Seis das mães fizeram pré-natal, três tiveram o diagnóstico de sífilis na gestação e apenas uma foi adequadamente tratada. Duas crianças apresentaram osteomielite, sendo uma com lesão lítica na tíbia e as demais tiveram periostite. Mais de um osso foi afetado em seis lactentes. Os ossos mais afetados foram: tíbia (7/10), fêmur (6/10), úmero (5/10), rádio (2/10) e ulna (2/10). Sintoma comum entre todos foi choro frequente ao movimento de membros superiores ou inferiores, motivo de as mães terem procurado o serviço médico. **Discussão:** alterações radiológicas são importantes no diagnóstico de SC. Neste estudo, 60% das mães fizeram pré-natal, uma foi tratada corretamente e nenhuma das crianças foi diagnosticada e tratada logo após o nascimento, somente recebendo medicação adequada após o diagnóstico no nosso serviço. Alterações radiológicas da SC podem acontecer em tempo variado após a instalação da infecção. Podem ocorrer diferentes lesões, que incluem lesões da SC precoce: osteomielite diafisária, osteíte e periostite. Osteocondrite afeta áreas da cartilagem em crescimento. Lesões da SC tardia são severas, podem causar deformidades físicas e fratura patológica na criança, necrose de osso e osteólise no adulto e, às vezes associam-se a infecção piogênica ou difusão para tecidos adjacentes, com formações de fistulas cutâneas indolores.

**Palavras-chave:** sífilis congênita, periostite, alterações radiológicas, DST

### ABSTRACT

**Introduction:** syphilis morbidity in intra-uterine life, produces negative outcomes in more than 50% of cases and complications in live births. Bone injuries are frequent in congenital syphilis (CS), occurring in 70 to 100% of the cases. **Objective:** to report cases of ten infants diagnosed with early SC and bone changes to the radiological examination of long bones, accompanied in the infectology service of HINSG. **Case report:** ten infants had bone injuries among children hospitalized with CS in HINSG, six female and four male. Half of the metropolitan region of Vitória, two from the interior and three from state of Bahia. Two were less than a month old. Six of the mothers had prenatal care, three were diagnosed with syphilis during pregnancy and only one was properly treated. Two children had osteomyelitis, and with a lytic lesion in the tibia and the other had periostitis. More than one bone was affected in six infants. Bones most affected: tibia (7/10), femur (6/10), humerus (5/10), radio (2/10) and ulna (2/10). Common symptom among all were frequent crying with movement of members. Reason why mothers have sought medical service. **Discussion:** changes are important in radiological diagnosis of CS. In this study 60% of mothers have prenatal care, one was treated correctly and none of the children were diagnosed and treated soon after birth, only receiving proper medication after diagnosis in our service. Radiological changes of CS may happen after installation according to time of infection. Various injuries may occur, including injuries of CS early: osteomyelitis diaphyseal, osteíte and periostitis. Osteochondritis affects cartilage in areas of growth. Injury of late CS are severe, can cause physical deformities and pathological fracture in children, necrosis of bone and osteolysis in adults and sometimes linking up with pyogenic infection or spread to adjacent tissues, with formation of fistulas skin painless.

**Keywords:** congenital syphilis, periostitis, radiological changes, STD

## INTRODUÇÃO

A sífilis ainda é causa de grande morbidade na vida intrauterina, levando a desfechos negativos da gestação em mais de 50% dos casos, tais como aborto, nati e neomortalidade e complicações precoces e tardias nos nascidos vivos. Agravos como a sífilis congênita (SC) quase sempre refletem questões relacionadas ao acesso e à utilização de serviços de saúde, atingindo prioritariamente a população mais desfavorecida<sup>1</sup>.

No Brasil, de 1998 até junho de 2007, foram notificados 41.249 casos de SC em menores de 1 ano de idade. Na Região Sudeste

encontram-se 49,7% dos casos registrados e até 2004 era a região de maior incidência da doença, sendo superada pelo Norte em 2005 e Nordeste em 2006. A taxa de incidência em 2006 no Brasil foi de 2,1/1.000 nascidos vivos<sup>2</sup>.

No Espírito Santo essa taxa foi de 3,5/1.000 nascidos vivos em 2006<sup>3</sup>. Apesar dos problemas ainda encontrados no pré-natal das nossas gestantes, a taxa de incidência diminuiu em relação aos anos de 2000 a 2005, e como foi mostrado em recente trabalho publicado em 2006, as medidas implementadas no estado do Espírito Santo para a diminuição desse agravo estão começando a mostrar resultados<sup>4</sup>.

A SC é o resultado da transmissão do *Treponema pallidum*, presente no sangue da gestante infectada, não tratada ou inadequadamente tratada, para o seu bebê, por via transplacentária, sendo uma doença de amplo aspecto clínico. É dividida em precoce e tardia, conforme o período de aparecimento do quadro clínico, antes ou depois dos 2 primeiros anos de vida.

As lesões ósseas são as mais frequentes manifestações de SC, ocorrendo em 70 a 100% dos casos. São lesões simétricas, principalmente em ossos longos como rádio, ulna, úmero, tíbia, fêmur e fibula. A periostite apresenta-se radiologicamente com espessamento cortical da diáfise, sendo extensa, bilateral e simétrica. Ocorre dor à movimentação ativa ou passiva dos membros e, de-

<sup>1</sup> Mestre em Doenças Infeciosas pelo Núcleo de Doenças Infeciosas/CBM-UFES e coordenadora da residência médica de Infectologia Pediátrica do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória – Vitória/ES.

<sup>2</sup> Médica Pediatra Infectologista do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória de Vitória/ES.

<sup>3</sup> Médico Ortopedista do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória de Vitória/ES.

<sup>4</sup> Médica Pediatra, residente de Infectologia Pediátrica do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória de Vitória/ES.

<sup>5</sup> Médica Sanitarista, Mestre em Psicologia, Coordenadora da Unidade de Vigilância Epidemiológica do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória – Vitória/ES e Professora do Departamento de Saúde Coletiva da EMESCAM.

Instituição: Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória.

vido a esta dor, há irritabilidade e imobilidade, principalmente do membro superior, caracterizando a pseudoparalisia de Parrot. A osteocondrite metaepifisária é radiologicamente visível nas extremidades, sobretudo no fêmur e no úmero. Há o aparecimento de uma sombra de maior densidade, que é a matriz calcificada, com formação “em taça” da epífise. Quando a lesão é mais grave, a função do canal da cartilagem é prejudicada e, na radiografia, surge zona de rarefação da linha da epífise. Uma imagem característica é o sinal de Wimberg, que consiste na metafisite do bordo superior da tíbia (borda interna)<sup>5</sup>.

Os ossos do crânio, ao evoluírem para a cura, determinam hiperostose, dando aspecto de fronte olímpica. Hidrocefalia também pode desenvolver-se como resultado da expansão do periosteó dos ossos cranianos para as meninges. Igualmente, rinite sífilítica pode conduzir a necrose ulcerativa com perfuração dos elementos ósseos e cartilagosos do nariz, alteração conhecida como “nariz em sela”<sup>6</sup>.

## OBJETIVO

Dentro deste contexto, achamos importante descrevermos casos de sífilis congênita que apresentaram lesões ósseas diagnosticadas radiologicamente. Os casos objetos do presente trabalho foram atendidos e tiveram tratamento e acompanhamento realizados no Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória de Vitória (HINSG), um hospital público estadual, cujo serviço de infectologia pediátrica é referência para todo o estado do Espírito Santo, sul da Bahia e leste de Minas Gerais.

## MÉTODOS

Estudo descritivo tipo relato de caso, baseado no acompanhamento hospitalar e ambulatorial de dez crianças com diagnóstico

de sífilis congênita, com teste não treponêmico positivo e alterações ósseas ao exame radiológico de ossos longos, acompanhadas no Serviço de Infectologia do HINSG.

## RELATO DOS CASOS

No universo das dez crianças estudadas, seis eram do sexo feminino e quatro do sexo masculino. Metade das crianças era da região metropolitana da Grande Vitória, três do interior do estado e duas do Sul da Bahia. Duas crianças tinham menos de 1 mês de vida. Seis gestantes fizeram pré-natal com seis consultas ou mais, três gestantes tiveram o diagnóstico de sífilis durante a gestação e apenas uma foi adequadamente tratada. As características clínicas das crianças avaliadas estão na **Tabela 1** e as alterações radiológicas, na **Tabela 2** e nas **Figuras 1 a 4**.

Mais de um osso foi afetado em seis crianças. Os ossos mais afetados foram tíbia (7/10), fêmur (6/10), úmero (5/10), rádio (2/10), ulna (2/10).

## DISCUSSÃO

As alterações radiológicas têm um importante papel no diagnóstico de SC e os sinais e sintomas clínicos podem simular muitas outras condições neste grupo pediátrico. Rosen (1778) foi o primeiro a enfatizar o valor do exame dos ossos na SC. As primeiras descrições radiológicas das alterações ósseas foram mostradas por Hochsinger, em 1900. As alterações radiológicas específicas foram posteriormente confirmadas por Frankel (1911), e Pendergrass e Bromer (1929). As alterações destrutivas da borda medial da extremidade proximal da tíbia foram primeiro descritas por Wimberg, em 1925<sup>7</sup>.

**Tabela 1** – Características clínicas dos casos estudados.

Caso	Pré-natal	Tratamento na Gestação	Diagnóstico até 1 Mês de Vida	Lesão Óssea	Disseminação	Rinorreia	Lesão de Pele	Neurosífilis
1	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não
2	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim
3	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
4	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim
5	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
6	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
7	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim
8	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
9	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
10	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não

**Tabela 2** – As alterações radiológicas e os sítios afetados.

Caso	Alteração Radiológica	Ossos Afetado(s)
1	Osteomielite crônica com lesão lítica	Tíbia
2	Periostite	Tíbia, fêmur, úmero e ulna
3	Periostite	Tíbia e fêmur
4	Osteomielite	Fêmur
5	Periostite	Úmero
6	Periostite	Tíbia e fêmur
7	Periostite	Tíbia
8	Periostite	Tíbia, fêmur, úmero e ulna
9	Periostite	Fêmur e úmero
10	Periostite	Tíbia, fêmur e úmero

Os fetos infectados quase sempre apresentam lesões ósseas depois do quinto mês. Se a infecção não causar morte intrauterina, essas lesões tendem a regredir ou curar, às vezes até mesmo, na ausência de tratamento específico. As lesões ósseas são relativamente frequentes na SC e constituem a primeira manifestação da doença durante a vida fetal; mais raramente na sífilis adquirida (secundária e terciária). A doença pode causar diferentes lesões, que incluem dois grandes grupos: SC precoce e SC tardia<sup>8</sup>. As características das lesões ósseas da SC precoce são osteomielite diafisária, osteíte e periostite. Osteocondrite (formação de “osso pobre” nas áreas de

crescimento endocondral) afeta todas as áreas da cartilagem em crescimento, especialmente áreas de rápido crescimento (parte distal do fêmur e proximal da tibia). As lesões são simétricas, inicialmente aparecendo como uma faixa larga de calcificação aumentada<sup>6</sup>. As lesões da SC tardia são mais severas. Elas podem causar deformidades físicas e fratura patológica na criança, necrose de osso e osteólise no adulto e às vezes associam-se a infecção piogênica ou difusão da infecção para os tecidos adjacentes, com a formação de fistulas cutâneas indolores<sup>8</sup>.

Um estudo feito com 55 crianças com SC e alterações ósseas, onde 85,4% das crianças tinham menos de 3 meses, 40% tinham alterações ósseas diagnosticadas clinicamente e confirmadas por radiografia simples de ossos e os outros 60% tinham alterações extra-ósseas e também alterações ósseas no exame radiológico de rotina. Os achados radiológicos mais comuns foram metafisite (76,3%) e periostite (69,1%). As alterações foram bilaterais e simétricas em todos os casos. Os ossos mais comumente afetados foram rádio, ulna, tibia e fêmur, seguidos de úmero e fibula. Sinal de Wimberg foi encontrado em 27,3%<sup>7</sup>.

Anormalidades metafisárias estão presentes em mais de 90% de crianças com SC sintomática. Em um estudo para avaliar a incidência destas lesões em recém-nascidos assintomáticos, foram acompanhados 2.544 neonatos: 61 (2,4%) tinham sorologia materna positiva para sífilis; 40 (1,6%) neonatos também apresentavam sorologia para sífilis positiva. Dois neonatos sintomáticos tinham radiografia de ossos anormal, 12 dos 59 assintomáticos tinham alterações metafisárias compatíveis com SC. Neste estudo mostrou-



**Figura 1** – Lesão óssea sífilítica em membros superiores.



**Figura 2** – Lesão óssea por sífilis congênita na tibia.

se que radiografia dos ossos longos foi anormal em 20% dos RN assintomáticos com sorologia perinatal positiva. Com isso, destacamos a importância do exame radiológico dos ossos longos em todos os neonatos assintomáticos<sup>9</sup>.

As alterações radiológicas da SC podem acontecer em tempo variado após a instalação da infecção, e as mudanças que acontecem e o processo curativo não parecem ser influenciados pela terapia específica. Nenhuma das alterações ósseas pode ser considerada patognomônica para SC, e mesmo o sinal de Wimberg, considerado clássico, já foi visto em associação a outras patologias. Porém, a presença de lesões metafisárias em um neonato assintomático nascido de uma mãe soropositiva para sífilis fortemente sugere um diagnóstico de SC precoce<sup>9</sup>.

Outro estudo com 112 crianças negras com SC acompanhadas durante 30 meses evidenciou alterações ósseas radiológicas em 107. A associação metafisite/periostite foi encontrada em 55%, periostite em 21% e metafisite em 19% dos casos. Mais de um osso foi afetado em cada uma das 107 crianças, sendo a tibia o mais acometido. O sinal de Wimberg foi visto em 23 crianças<sup>10</sup>.

É reconhecido que a radiografia comprova alterações ósseas em aproximadamente 95% de neonatos sintomáticos, porém a presença de anormalidades de ossos longos ao nascimento em bebês assintomáticos é controversa. Em um estudo realizado em 1980, com 61 neonatos assintomáticos com sorologia positiva para sífilis, não foi encontrada nenhuma alteração óssea<sup>9</sup>.

No presente estudo, apesar de 60% das mães terem feito pré-natal, apenas uma mãe foi tratada corretamente e nenhuma das crianças foi diagnosticada e tratada prontamente logo após o nas-



**Figura 3** – Lesão óssea sífilítica de fêmur.

cimento. Após diagnóstico feito durante as internações no nosso serviço, todas elas foram adequadamente tratadas e seguidas ambulatorialmente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saraceni V, Guimarães MHFS, Theme Filha MM, Leal MC. Mortalidade perinatal por sífilis congênita: indicador da qualidade da atenção à mulher e à criança. *Cad. Saúde Pública* 2005; 21(4).
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde – Programa Nacional de DST e AIDS. Boletim Epidemiológico DST/ AIDS. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
3. SESA – ES/Boletim Epidemiológico DST/AIDS, número 19 set/ 2005 a dez/2006.



**Figura 4** – Lesão óssea sífilítica em tíbia.

4. Lima LHM, Gurgel MFC, Moreira-Silva SF. Avaliação da sífilis congênita no estado do Espírito Santo. *DST – J bras Doenças Sex Transm* 2006; 18(2): 113-116.
5. Tonelli E, Freire LMS. *Doenças Infecciosas na Infância e na Adolescência*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2000. p. 448.
6. Mansilla J, Pijoan CM. Brief communication: a case of congenital syphilis during the colonial period in Mexico City. *Am J Phys Anthropol* 1995; 97(2): 187-95.
7. Sachdev M, Bery K, Chawla S. Osseous manifestation in congenital syphilis: a study of 55 cases. *Clin Radiol* 1982; 33(3): 319-23.
8. Campanacci L, Casadei R, De Lure F, Bandiera S. Congenital and acquired syphilis of bone: pathologic fracture with hyperplastic callus. A description of two cases and a review of the literature. *Chir Organi Mov* 1995; 80(1): 95-9.
9. Brion LP, Manuli M, Rai B, Kresch MJ, Pavlov H, Gkaser J. Long-bone radiographic abnormalities as a sign of active congenital syphilis in asymptomatic newborns. *Pediatrics* 1991; 88(5): 1037-40.
10. Rosen EU, Solomon A. Bone lesions in early congenital syphilis. *S Afr Med J*; 50(5): 135-8.

### Endereço para correspondência:

**SANDRA FAGUNDES MOREIRA-SILVA**

Rua Natalina Daher Carneiro, 55/302

Bairro: Jardim da Penha

CEP: 29060-490 – Vitória – ES

Tel.: 27 3225-6070 – Fax: 27 3137-2415/3137-2477

E-mail: sanfag@terra.com.br

Recebido em: 14.10.2009

Aprovado em: 16.12.2009

# CONDILOMA ACUMINADO – RESPOSTA TERAPÊUTICA COM IMIQUIMODE E CIRURGIA

## *GENITAL WART – THERAPEUTIC RESPONSE WITH IMMIQUIMOD AND SURGERY*

*Edison N Fedrizzi<sup>1</sup>, Edilbert P Nahn Junior<sup>2</sup>, Mauro RL Passos<sup>3</sup>*

### RESUMO

O condiloma acuminado é uma das manifestações do papilomavírus humano (HPV) na área genital. Relata-se o caso de uma paciente do sexo feminino, 27 anos com extensa lesão condilomatosa na região vulvar. O tratamento foi realizado com exérese cirúrgica das lesões maiores, seguido da aplicação de imiquimode nas lesões menores e recidivas, com resolução clínica completa em 8 semanas. Foram abordadas as diferentes formas de tratamento com enfoque na terapêutica com imiquimode.

**Palavras-chave:** condiloma acuminado, HPV, tratamento, imiquimode, DST

### ABSTRACT

Condylomata acuminata is one of the genital manifestations of the Human papillomavirus (HPV) infection in the genital area. This is a case report of a 27 years-old female patient with extensive genital warts in the vulvar. The treatment was performed with surgical resection of the biggest warts and local application of imiquimod in the others lesions and relapses. The complete clinical resolution was observed in 8 weeks. We will review the different forms of treatment emphasizing imiquimod treatment.

**Keywords:** genital wart, HPV, treatment, imiquimod, STD

## INTRODUÇÃO

O condiloma acuminado é uma manifestação genital da infecção pelo papilomavírus humano (HPV), pertencente à família Papillomaviridae, e é capaz de infectar células epiteliais cutâneas ou mucosas com base no tropismo viral e na suscetibilidade do tecido ao vírus<sup>1</sup>. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que mais de 630 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas por estes vírus<sup>2</sup>. No Brasil, o Ministério da Saúde estima em nove a dez milhões de infectados por HPV, ocorrendo a cada ano 700 mil novos casos<sup>3</sup>.

Atualmente, mais de 200 tipos de HPV humanos já foram identificados, podendo ser classificados de acordo com sua oncogenicidade em baixo e alto risco, assim como pela sua afinidade tecidual em mucosotrópicos e epidermotrópicos<sup>4</sup>.

A grande importância deste vírus deve-se ao papel que desempenha no contexto das doenças sexualmente transmissíveis e na capacidade de causar doença crônica com potencial oncogênico, como o câncer anogenital masculino e feminino<sup>5</sup>. A principal via de transmissão ocorre através do contato direto do vírus com solução de continuidade da pele e/ou mucosa. As lesões genitais são, na maioria das vezes, adquiridas através da relação sexual sem preservativo. A transmissão através de fômites, embora seja possível, não foi demonstrada de maneira inquestionável<sup>6</sup>. O período de latência

entre a infecção e o aparecimento de uma lesão é extremamente variável, sugerindo que outros fatores estejam associados.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 27 anos, branca, solteira, técnica de enfermagem, residente em Florianópolis, Santa Catarina. Compareceu ao Ambulatório de Ginecologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) em agosto de 2008 com queixa de verruga genital.

Relatou que há 4 anos observou o aparecimento de lesões verrucosas em área genital que foram aumentando em número e tamanho. Há 3 meses com dispareunia de introito e sinusiorragia, impossibilitando a atividade sexual no último mês. Concomitantemente apresentava corrimento vaginal amarelado com odor fétido.

Antecedentes ginecológicos e obstétricos: menarca aos 12 anos com ciclos regulares 5/28 dias. Nuligesta. Uso de anticoncepcional oral há 2 anos. Início da atividade sexual aos 19 anos. Apenas dois parceiros sexuais. Colpocitologias oncóticas normais, exceto a última há 4 meses com ASCUS. Nega cauterização ou outros procedimentos ginecológicos.

Restante da história mórbida pregressa, familiar e social, sem relevância ou digno de nota.

O exame físico geral foi normal. Entretanto, o exame ginecológico evidenciou múltiplas lesões condilomatosas agrupadas na vulva, introito vaginal de cor rósea e superfície ceratótica (**Figura 1**). Presença de conteúdo vaginal sugestiva de vaginose bacteriana. Colo uterino de aspecto normal.

Os diagnósticos foram: condilomatose vulvovaginal e vaginose bacteriana.

A paciente foi submetida à exérese cirúrgica das lesões maiores dos grandes lábios e perianal, seguida da aplicação domiciliar de imiquimode três vezes na semana (em dias alternados) nas lesões menores e recidivas. Após 8 semanas de tratamento houve remis-

<sup>1</sup> Professor Assistente de Ginecologia e Obstetrícia da UFSC  
Membro do Comitê Nacional de Patologia do Trato Genital Inferior da FEBRASGO. Chefe do Centro de Pesquisas Clínica Projeto HPV  
Pesquisador da Vacina Anti-HPV.

<sup>2</sup> Professor Auxiliar de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Campos, Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal Fluminense, Título de Especialista em Dermatologia, Hanseníase e Dersetologia.

<sup>3</sup> Professor Associado, Chefe do Setor de DST da Universidade Federal Fluminense.

são completa das lesões (**Figura 2**), observando-se áreas erosadas e discretas cicatrizes cirúrgicas na vulva. A paciente mantém-se em acompanhamento periódico sem recidiva após 12 meses. Foram também realizadas sorologias para HIV, sífilis e hepatites, com resultados negativos.



**Figura 1** – Múltiplas lesões verrucosas compatíveis com condilomatoses vulvovaginais.



**Figura 2** – Resultado após 8 semanas de tratamento cirúrgico combinado com imiquimode.

## DISCUSSÃO

O condiloma acuminado é a manifestação clínica da infecção pelo HPV de baixo risco oncogênico na região genital masculina e feminina. Cerca de 40 tipos de HPV podem infectar o trato genital<sup>4</sup>, e a infecção ficar latente por meses ou anos ou causar lesões exofíticas (verrucosa, papulosa ou plana) em pele ou mucosas (vulva, vagina, colo, ânus, pênis, bolsa testicular e boca)<sup>1</sup>. As lesões anogenitais visíveis são geralmente causadas pelos tipos 6 e 11, que exibem baixo poder oncogênico e têm afinidade por mucosas

(mucosotrópicos)<sup>4,5</sup>. O contato sexual é a principal via de infecção, apesar de não ser a única<sup>7</sup>.

Após ser infectado pelo HPV, o indivíduo poderá ou não desenvolver a doença, na dependência da sua resposta imunológica. A resposta imune inicial ocorre às custas da imunidade inata, pela ação das citocinas (interferon, fator de necrose tumoral e interleucinas). Nos meses seguintes, segue-se uma resposta com imunoglobulinas do tipo IgM e IgG e, por último, uma resposta celular com ativação de linfócitos T-citotóxicos e T-helper<sup>8</sup>. Em um organismo imunocompetente, essa sequência de eventos é capaz de causar a eliminação viral em cerca de 80% dos casos em 6 a 12 meses<sup>9</sup>.

A partir da penetração no epitélio, o vírus pode evoluir para uma infecção latente, subclínica ou clínica. Regressão espontânea pode ocorrer em qualquer fase dessa evolução<sup>5</sup>.

O período de latência entre a infecção e o desenvolvimento de uma lesão benigna ou maligna é extremamente variável, sugerindo que outros fatores como comportamento sexual, status imunológico, predisposição genética, nutrição, tabagismo, nível socioeconômico, virulência viral e concomitância com outras infecções sexualmente transmissíveis possam atuar como cofatores<sup>10</sup>.

A maioria das verrugas cutâneas causadas pelo HPV é autolimitada e regride espontaneamente em um curso de 2 anos. Observa-se exacerbação durante a gestação, seguida de regressão parcial ou total no puerpério.

O entendimento do processo imunológico envolvido na infecção pelo HPV é de extrema importância, tendo em vista que, colocando a imunidade com alvo terapêutico, existe significativa probabilidade de sucesso no tratamento, considerando as limitações impostas pela estrutura simples do vírus, sua dificuldade de cultivo e sua condição espécie-específica<sup>5</sup>.

As várias localizações e os aspectos clínicos da infecção pelo HPV com envolvimento da pele e mucosa de diferentes partes do corpo (verruga vulgar, plana, plantar, genital, vulvar, anal, do colo uterino etc.), assim como o acometimento de todas as faixas etárias, não permitem uma única abordagem terapêutica.

Os principais objetivos terapêuticos são a completa erradicação das lesões e a eliminação viral<sup>11</sup>. Os tratamentos baseiam-se na exérese da lesão, em métodos citodestrutivos (físicos ou químicos), imunomodulação ou na combinação dessas modalidades<sup>12</sup>.

A escolha do tratamento deve ser realizada na dependência de diversos fatores: idade e opção do paciente, número, localização e extensão das lesões, experiência profissional, custo e taxa de recorrência. No item custo, devemos considerar não apenas o valor direto do medicamento ou procedimento, mas também o número de consultas necessárias para a completa remissão das lesões e os períodos de afastamento das atividades laborativas<sup>5</sup>.

Listamos algumas das diversas opções terapêuticas: ácido salicílico 12 a 26%, podofilina 10 a 25% e podofilotoxina 0,5%, 5-fluorouracil 5%, bleomicina, substâncias cáusticas (cauterização química) (ácidos dicloroacético, tricloroacético, nitrato de prata), ácido retinoico tópico, terapia fotodinâmica (azul de metileno e vermelho neutro), métodos cirúrgicos (eletrocauterização, crioterapia, curetagem, exérese), laser (dióxido de carbono e Nd-YAG), interferons (IFN-beta gel), retinoides (tretinato), cidofovir e imiquimod 5%<sup>13</sup>.

Cada método apresenta eficácia, limitação, efeitos adversos e complicações específicas. Existe uma alta taxa de recorrência (de

pelo menos 25%) com a maioria dos tratamentos atualmente disponíveis<sup>14</sup>.

No caso clínico apresentado a opção de exérese cirúrgica das lesões maiores é facilmente explicada pelo grande número e volume das lesões. Por tratar-se de paciente adulta, a técnica de anestesia local é bem tolerada e os cuidados no pós-operatório ocorrem normalmente, sem complicações. A associação do uso do imiquimode nas lesões menores e recidivas baseou-se na localização das lesões, facilidade da autoaplicação, boa tolerabilidade e baixa taxa de recorrência (13%)<sup>13</sup>.

O imiquimode é considerado um imunomodulador, tanto da imunidade inata quanto da adquirida, induzindo via citosinas a ativação do sistema imune (IFN-alfa, IL-2, IL-12, IFN-gama, m-RNA)<sup>13,15</sup>.

O emprego do imiquimode nas lesões anogenitais do HPV, potencializando a resposta imune, pode ser uma alternativa aos métodos cirúrgicos ou citodestrutivos para o controle do HPV, tanto na terapia primária como na combinada<sup>5,16</sup>.

## CONCLUSÃO

Na condilomatose genital extensa não há um tratamento único que seja eficaz na sua totalidade. Sem dúvida, nas lesões grandes e/ou hiperkeratóticas a cirurgia com a exérese das lesões é o tratamento de escolha. Entretanto, a concomitância de múltiplas lesões menores impede que o tratamento seja o mesmo, uma vez que as sequelas podem ser mais danosas que a própria infecção. Portanto, uma terapia associada ao imiquimode, capaz de destruir as múltiplas lesões menores com menos eventos adversos e diminuir as recidivas, pela sua ação imunomoduladora, é a mais adequada.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 727-46.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2002 cancer incidence, Mortality and prevalence worldwide. *IARC Cancer Base* 2004; 5: 123-9.
- Ministério da Saúde. Estimativas 2008-2009: incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro (Brasil); INCA 2008.
- Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virology* 2005; 32S:S1-S6.
- Passos MRL, Almeida G, Giraldo PC, Cavalcanti SMB, Côrtes Jr JC et al. Papilomatose Humana em Genital, Parte I. *J bras Doenças Sex Transm* 2008; 20(2): 108-24.
- Almeida Filho GL, Passos MRL, Val IC, Lopes PC. Papilomatose Genital. In: Passos MRL, ed. *Deesetologia, DST 5, 5ª*. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2005: 483-522.
- Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis and host immune response. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:S18-26.
- Gravitt PE, Shah KV. The biology of human papillomavirus infections. In: Rohan TE, Shah KV, eds. *Cervical cancer: from etiology to prevention*. Boston, Kluwer Academic Publishers, 2004: 81-99.
- Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rosseau MC et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999; 180: 1415.
- Giraldo PC, Silva MJPM, Fedrizzi EN, Gonçalves AKS, Amaral RLG et al. Prevenção da Infecção por HPV e Lesões Associadas com o Uso de Vacinas. *J bras Doenças Sex Transm* 2008; 20(2): 132-40.
- Gal SA. Female genital warts: global trends and treatments. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9: 149-54.
- Fox PA, Tung MY. Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost considerations. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 365-81.
- Guedes ACM, Santos SNMB. Dermatovirose. In: Ramos-e-Silva M, Castro MCR, eds. *Fundamentos de Dermatologia*. Rio de Janeiro, Editora Atheneu, 2009: 973-1002.
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR – Morbidity and Mortality Weekly Report. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002*. vol.51; n.RR-6; may, 2002.
- Stanley MA. Imiquimod and the imidazoquinolonas: mechanism of action and therapeutic potencial. *Clin Expert Dermatol* 2002; 27: 571-77.
- Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Projeto Diretrizes: Papilomavirus Humano (HPV) – Diagnóstico e Tratamento. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2002.

### Endereço para Correspondência:

#### **EDISON NATAL FEDRIZZI**

Av. Governador José Boabaid, 272 – Jardim Anchieta  
Bairro Córrego Grande  
CEP: 88037-200 – Florianópolis – SC  
Fone/Fax: 55 48 3233-6798 / 3721-9082  
Home page: [www.hu.ufsc.br](http://www.hu.ufsc.br)  
E-mail: [enfedrizzi@uol.com.br](mailto:enfedrizzi@uol.com.br)

Recebido em: 27.10.2009

Aprovado em: 21.12.2009