

DST

SBDST



Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis
Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis
Órgão Oficial do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis
MIP/CMB/CCM/ Universidade Federal Fluminense

Vol. 7 - Nº 2 - Junho - 1995

Editorial

Prevalência de Papilomavírus humano em lesões benignas e malignas do Trato genital feminino

A Infecção Silenciosa de um Retrovírus: Vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-I)

Infecção pelo Papilomavirus Humano: História, Biologia e Epidemiologia

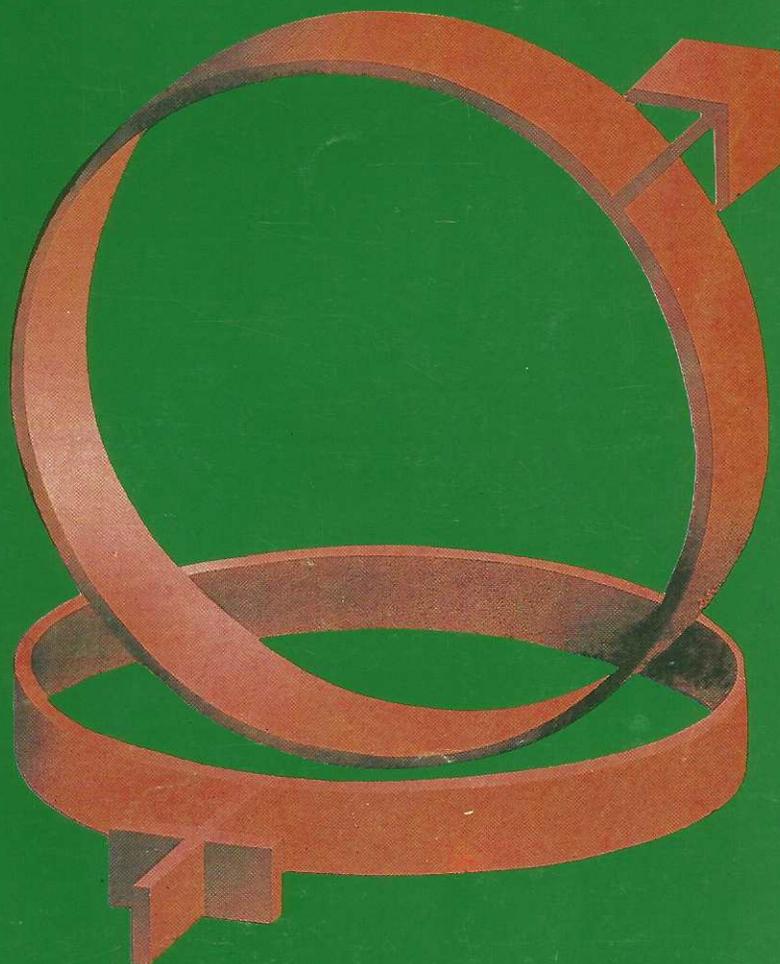
A Genética Molecular da Resistência a Drogas em Mycobacterium tuberculosis

Sobre a Transmissão Sexual do Vírus da Hepatite C (HCV).

Relatos de Caso

**Combate às DST agora é lei
Niterói - Orizimina (Pará) - Estado do Rio de Janeiro**

Sugestões para Leitura



- 3 Editorial**
- 4 Prevalência de Papilomavírus humano em lesões benignas e malignas do Trato genital feminino**
Flávia Cristina Carvalho de Deus, Lucília da Gama Zardo, Mauro Romero Leal Passos, Ledy do Horto Santos Oliveira, Sílvia Maria Baêta Cavalcanti
- 8 A Infecção Silenciosa de um Retrovírus: Vírus linfotrófico de células T humano tipo 1 (HTLV-I)**
Prof. Dr^a Marisa Márcia Mussi-Pinhata, Prof. Dr. Geraldo Duarte
- 11 Infecção pelo Papilomavirus Humano: História, Biologia e Epidemiologia**
Gutemberg Leão de Almeida Filho
- 25 A Genética Molecular da Resistência a Drogas em Mycobacterium tuberculosis**
Cícero Carlos de Freitas e Alexandre Gil de Freitas
- 31 Sobre a Transmissão Sexual do Vírus da Hepatite C (HCV).**
Ivan Márcio Stabnov, Pedro Garbes-Netto
- 36 Relatos de Caso**
- 39 Combate às DST agora é lei**
Niterói - Oriximina (Pará) - Estado do Rio de Janeiro
Oferecemos informações como proceder para que isto ocorra também em seu município
- 41 Sugestões para Leitura**

Setor de DST

Sete Anos de Ensino, Pesquisa e Extensão

Em março de 1990 quando então eu era Pró-Reitor de Planejamento na gestão do Magnífico Reitor Prof. Hildiberto Ramos Cavalcanti de Albuquerque Júnior., fui procurado pelo Professor Mauro Romero Leal Passos que solicitava auxílio para uma pequena adequação no Pavilhão Carlos Costa, o qual cedido pela Faculdade de Odontologia passaria a ser ocupado pelo Setor de DST.

Este setor tinha sido criado em outubro de 1988 pelo então Chefe do Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Prof. Affonso Celso Calvão, para ter como coordenador o Prof. Mauro Romero. Na época o Prof. José Bullos Seba era Diretor do Instituto Biomédico, e o Prof. Cresus Vinícius Depes Gouvea era o Diretor do Centro de Ciências Médicas. A cessão do prédio foi possível uma vez que o Diretor da Faculdade de Odontologia, Prof. Jarbas Murta de Melo senbilizou-se com a empolgação do Prof. Mauro.

Com o Departamento de Serviços Gerais conseguimos ceder alguns baldes de tinta e quatro ou cinco folhas de eucatex para pintura e conserto do forro.

Deste época em diante o Setor de DST não mais parou de crescer.

Em junho de 1990, ainda com nosso apoio, foi possível realizar a 1ª Conferência Internacional sobre DST/AIDS, evento com mais de quinhentos inscritos, realizado no Cinema, Teatro e Galeria da UFF, no prédio central da Reitoria.

Por depoimento pessoal do Prof. Mauro, ficamos sabedores que, após nossa ajuda inicial, a administração seguinte continuou apoiando e incentivando todas as iniciativas do Setor de DST.

Hoje, outubro de 1995, a Universidade Federal Fluminense tem o orgulho de inaugurar as obras de recuperação do prédio do Pavilhão Carlos Costa, transformando-o em área útil de aproximadamente mil metros quadrados. A Prefeitura do Campus atuou com todo o empenho nessa jornada. Temos conhecimento de que a soma do CCM também colaborou.

Nele existem consultórios, laboratório, lavanderia e esterilização, salas para pré e pós consulta, aquivo médico, recepção, sala para educação em saúde, sala de vídeo, sala de aula, centro de estudo, acervo bibliográfico e videoteca, almoxarifado, secretaria, cantina e estacionamento.

Atualmente o Setor de DST se apresenta no cenário nacional e internacional com um dos mais importantes serviços em sua área. Possui o verdadeiro tripé da Universidade Brasileira: ensino, pesquisa e extensão.

Foi nomeado pelo Ministério da Saúde como Centro de Referência Nacional em DST para o Programa Nacional de DST/AIDS.

Como tal faz treinamento para profissionais da saúde de todo o Brasil.

Para a graduação possui disciplina optativa de DST. Para a pós-graduação, o único curso de especialização que temos conhecimento. Para a comunidade suas portas estão sempre abertas, diagnosticando, tratando, orientando e fornecendo instrumentos básicos para o desenvolvimento de uma ideal educação em saúde.

A Capes e o CNPq já estão se tornando parceiros de rotina.

Entidades internacionais como o Instituto Nacional de Doenças Infecciosas e Alergia do Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos, Family Health International, San Francisco State University já procuraram o Setor de DST para desenvolvimento de trabalhos.

Projeto de criação de mestrado em DST já foi aprovado em nível de departamento e, em breve, com certeza, a Universidade Federal Fluminense se tornará a primeira universidade a ter *Strictu Senso* na área.

Este periódico, *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis* pode comprovar quantos trabalhos de pesquisas são produzidos pelo Setor de DST e seus parceiros científicos.

Particularmente vivo um período muito feliz, por ter sido um dos instrumentos do nascimento, e poder agora participar, de novo ativamente, de importante momento do Setor de DST.

A Universidade Federal Fluminense merece essa glória por ter acreditado e apoiado toda a equipe do Setor de DST, do Departamento de Microbiologia e Parasitologia, do Instituto Biomédico do Centro de Ciências Médicas.

Temos convicção que a equipe do Setor de DST além do ensino e da pesquisa irá cada vez mais contribuir para tentar aliviar o sofrimento daqueles que necessitam da ajuda do poder público.

A sociedade com certeza aplaude nossos esforços.

Prof. Luiz Pedro Antunes

Reitor da Universidade Federal Fluminense

Prevalência de Papilomavírus humano em lesões benignas e malignas do Trato genital feminino

Flávia Cristina Carvalho de Deus*, Lucília da Gama Zardo**, Mauro Romero Leal Passos***, Ledy do Horto Santos Oliveira****, Sílvia Maria Baêta Cavalcanti****¹

* Bolsista do CNPq (PIBIC-UFF)

** Médica citopatologista do Hospital Ginecológico Luíza Gomes de Lemos, INCa

*** Professor Doutor Chefe do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis, UFF

**** Professor Doutor do Departamento de Microbiologia do Instituto Biomédico, UFF

¹ Doutoranda do Instituto de Microbiologia da UFRJ

Financiamento CNPq, UFF-PROPP

Resumo:

Recentemente, os papilomavírus humanos foram implicados como possíveis agentes etiológicos dos cânceres genitais, destacando-se alguns tipos virais (HPV 16 e 18), ditos oncogênicos. A fim de determinar a prevalência do ADN dos papilomavírus (HPVs) em lesões genitais femininas, foram avaliadas 35 biópsias obtidas de pacientes atendidas no Hospital Luíza Gomes de Lemos (INCa, Rio de Janeiro) e no Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis (UFF, Niterói). As biópsias foram submetidas ao diagnóstico histológico e à detecção dos HPVs pela técnica de hibridização *in situ*. A hibridização foi realizada empregando-se sondas biotiniladas dos HPVs tipos 6, 11, 16 e 18.

Com relação à prevalência dos tipos virais, constatamos que 39,4% das biópsias apresentavam HPV16; 34,8% apresentavam HPV6 enquanto os HPVs 11 e 18 mostraram-se menos frequentes (6,1% e 19,7%). O HPV 6 só foi encontrado isoladamente em lesões benignas (condilomas e NIC I). Nas lesões pré-malignas e malignas do cervix feminino foram encontrados os HPVs oncogênicos: 16 e 18. Foi observado que um alto percentual das lesões de baixo grau apresentavam estes tipos virais de alto risco, sendo este fato relevante uma vez que a detecção precoce de HPVs oncogênicos em lesões iniciais poderá determinar conduta clínica e terapêutica mais adequadas, a fim de prevenir a evolução destas lesões ao câncer. O início precoce da atividade sexual mostrou correlação direta com a infecção viral e a severidade da lesão; já a cor da pele não apresentou qualquer relação significativa, embora maior número de pacientes atendidas tenha sido de mulheres brancas.

Concluindo, a hibridização *in situ* do ADN dos HPVs confere possibilidade de detecção e tipagem precoces de genomas virais oncogênicos em lesões potencialmente pré-malignas, sendo considerada eficiente ferramenta de prevenção do câncer.

Unitermos: Papilomavírus; HPV; Hibridização.

Summary

In the last years, human papillomaviruses (HPVs) have been implicated as possible etiologic agents of anogenital cancers, especially HPVs types 16 and 18, recognized as oncogenic genomes. In order to determine the prevalence of HPVs DNA in female genital lesions, 35 biopsies from patients attending Hospital Luíza Gomes de Lemos (INCa) and Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis (UFF) were studied.

The specimens were evaluated by histopathologic criteria and *in situ* hybridization (ISH). Procedures to ISH included the use of biotinylated probes specific to HPVs types 6, 11, 16 and 18. Regarding the prevalence of the types, we detected HPV 16 in 39,4% of the biopsies, HPV 6 in 34,8%, HPV 18 in 19,7% and HPV 11 in 6,1% of all the biopsy specimens. HPV 6 were exclusively found alone in benign lesions such as condyloma or CIN I. In premalignant and malignant lesions, high risk HPVs 16 and 18 were invariably found. It is noticeable that a high rate of low grade lesions presented these oncogenic viruses. Hence, the early detection of oncogenic HPVs in initial lesions is of great value since it offers the possibility of a closer and more accurate clinical and therapeutic procedure to prevent transformation of these lesions into cancers.

Associated risk factors for HPV infection were studied. The early onset of sexual activity presented significant correlation with HPV infection and the severity of the lesion. Race did not show relation to viral infection, although a greater number of white women attended the Hospitals.

Finally, HPV *in situ* hybridization offers the possibility of early detection and typing of oncogenic HPV genomes in potentially premalignant lesions, and thus is considered by us as an efficient tool for cancer prevention.

Uniterms: Papillomavirus, HPV, *in situ* hybridization.

Introdução

As infecções genitais causadas pelos papilomavírus humanos (HPVs), anteriormente consideradas um problema menor, tornaram-se das mais frequentes doenças sexualmente transmissíveis, em todo o mundo¹. Acumularam-se evidências apontando uma íntima associação entre os HPVs e o desenvolvimento de condições pré-malignas infectados². Meisels cols. (1976)³ descreveram a frequente correlação entre as lesões clássicas induzidas pelos HPVs no cervix uterino, como condilomas acuminados, planos ou invertidos, e as neoplasias intrapiteliais cervicais (NICs). Estas neoplasias constituem três entidades patológicas distintas: NIC I – correspondendo à displasia leve, NIC II – displasia moderada e

NIC III – displasia severa ou carcinoma *in situ*, precursora imediata do carcinoma invasivo das células escamosas (CCE).

Como os HPVs podem replicar-se no trato genital mas não o fazem em cultivos celulares ou animais de laboratório, não foi possível desenvolver técnicas sorológicas de diagnóstico das infecções. O diagnóstico das lesões induzidas pelos HPVs baseia-se em aspectos cito e histopatológicos característicos tais como: coilocitose, binucleação, atipias mitóticas, acantose e disqueratose. O diagnóstico virológico é feito pela demonstração de seqüências de ADN viral nos tecidos infectados. Tais seqüências podem ser encontradas no núcleo celular, tanto na forma extracromossômica como na forma integrada. O estado extracromossômico tem sido identificado em lesões benignas enquanto a forma integrada do genoma viral tem sido exclusivamente detectada em casos de neoplasias avançadas e carcinomas invasivos, sendo considerada pré-requisito para a progressão maligna. Este fenômeno de integração leva ao estabelecimento de infecções não produtivas, isto é, sem a formação de novas partículas infecciosas. Desta forma, somente a detecção do genoma viral permite identificar a presença do HPV e ainda fazer sua classificação em tipos, por técnicas de hibridização molecular. Diversos autores descreveram que alguns tipos de HPV (HPV 16 e 18) são regularmente detectados em carcinomas cervicais, da vulva e do pênis e são portanto considerados de alto risco de progressão ao câncer; enquanto outros (HPVs 6 e 11) são associados a lesões benignas como condilomas e NIC I⁴. Desta forma, o diagnóstico virológico específico, apontando os tipos de HPV presentes nas lesões clínicas, permite avaliar os riscos de progressão das lesões ao câncer.

Objetivos

Constaram dos objetivos do nosso estudo, identificar e tipar, por meio da hibridização *in situ*, os HPVs presentes em lesões compatíveis com a infecção viral. Além disso, associamos os resultados fornecidos pelo diagnóstico histopatológico à hibridização, correlacionando o grau da lesão pesquisada ao tipo viral infectante (oncogênicos e não-oncogênicos). A fim de realizar estudo epidemiológico, pesquisamos possíveis fatores de risco envolvidos no estabelecimento da lesão induzida pelo HPV bem como na sua progressão.

Material & Métodos

Espécimens

O material de estudo consistiu de biópsias obtidas de pacientes atendidas no Hospital Ginecológico Luíza Gomes de Lemos e no Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense. As biópsias foram processadas para análise histopatológica, sendo fixadas em formalina tamponada e embebidas em parafina. Os blocos foram então cortados em micrótomo, de modo a fornecer cortes de 5µm, os quais foram montados em lâminas e corados pelo método de Hematoxilina-Eosina.

Hibridização *in situ*

Os cortes histológicos obtidos para avaliação histopatológica

foram montados em lâminas pré-tratadas com silane. O material foi fixado a 60°C por 2h. Em seguida as lâminas foram desparafinizadas em xileno e etanol e, desproteinizadas após tratamento com Proteinase K. As lâminas receberam a mistura de hibridização contendo as sondas virais para os tipos 6, 11, 16 e 18 (as sondas eram previamente marcadas com biotina 11dUTP). O material foi então desnaturado a 92°C por 10min. e hibridizado a 37°C por 2h. Após a hibridização, o material recebe o complexo de detecção estreptidina-fosfatase alcalina, por 20min. à temperatura ambiente. Finalmente, a reação é revelada pela adição do substrato da fosfatase: o Bromo-Cloro-Indolil-Fosfato (BCIP) e o NitroBlue-Tetrazolium (NBT). As leituras foram realizadas em microscópio óptico e os núcleos das células epiteliais apresentando coloração roxo-avermelhada foram considerados positivos para a infecção pelo HPV.

Resultados e Discussão

Trinta e cinco biópsias de pacientes suspeitas de infecção pelo HPV foram submetidas à análise do tipo viral pelo método de hibridização *in situ*. As lesões estudadas foram classificadas em condiloma (n=7, 20%), NIC (n=9, 25,7%), NIC II (n=8, 22,8%), NIC III (n=6, 17,1%) e CCE (n=4, 11,4%). Empregou-se ainda um tecido histologicamente normal como controle negativo da reação. Das 35 biópsias avaliadas, 33 (94,3%) apresentavam ADN de HPV, sendo que apenas 48,4% dos resultados histopatológicos indicavam infecção compatível com HPV. Este resultado permitiu-nos observar a heterogeneidade nos diagnósticos, devida sobretudo a ainda incipiente associação do HPV com lesões diferentes dos clássicos condilomas.

A prevalência dos tipos de HPV é ilustrada na Figura I. As infecções mistas ocorreram em 62,8% dos casos sendo o HPV 16 encontrado em 39,4% das lesões e o HPV 6 em 34,8%. Os tipos virais 18 e 11 foram detectados em taxas menores: 19,7% e 6,1%, respectivamente. Uma biópsia diagnosticada como histologicamente normal (CIN 0) apresentou HPV 6, deste modo o acompanhamento da paciente é de grande importância visto que, como descrito por Nuovo e cols⁵, tecidos histologicamente negativos infectados por HPV tem risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias.

A idade das pacientes estudadas variou de 16 a 69 anos, com média de 39,8 anos. A faixa etária de maior incidência das lesões foi acima de 30 anos, de modo similar ao descrito por outros autores⁶ (Fig. II).

Com relação aos diferentes fatores de risco analisados, temos que: 48,6% das pacientes relatou início da atividade sexual anterior aos 21 anos. Apenas 8,6% iniciou atividade após os 21 anos e o restante das pacientes (42,8%) não revelou este dado (Fig. III). O início precoce da atividade sexual apresentou correlação com a presença de infecção pelo HPV e a severidade das lesões, concordando com outros autores¹.

Com relação à cor da pele, 11 pacientes eram brancas (31,4%), 7 eram mulatas (20%) e 5 eram negras (11,4%). Não foram obtidos dados referentes a 12 pacientes (Fig. IV). Analisando-se a infecção pelo HPV nestas pacientes, observamos não haver diferen-

ças estatísticas significativas entre cor da pele e infecção pelo HPV, embora número maior de pacientes brancas tenham sido atendidas no período. Estes dados estão em acordo com aqueles descritos por Cavalcanti e cols. (1994)⁷.

Analisando a prevalência dos tipos de HPV nas diferentes lesões histológicas, observamos que nos condilomas, 42,8% dos HPVs encontrados eram oncogênicos e 57,2% eram tipos benignos. Nas NICs I, 39% eram HPVs benignos sendo o restante constituído pelos tipos oncogênicos. O HPV 6 foi identificado isoladamente, somente em lesões benignas (condiloma e NIC I) (Fig. V). É de fundamental importância acompanhar estas pacientes que apresentam HPVs de alto risco em lesões iniciais, visto que o acompanhamento e o tratamento precoce destas lesões potencialmente pré-malignas pode prevenir o estabelecimento do câncer. Nas lesões pré-malignas e malignas (NIC II, NIC III e CCE), os tipos oncogênicos 16 e 18 foram detectados em todas as lesões positivas para o HPV, sendo que os tipos benignos aí encontrados mostraram-se sempre associados a tipos malignos (Fig. V e VI). Estes achados corroboram o conceito de serem estes tipos virais, fatores etiológicos do desenvolvimento do câncer cervical.

Nossos resultados confirmam a história natural da infecção pelo HPV quando observamos a variação de idade das pacientes em relação ao grau das lesões histológicas: pacientes com NIC I apresentavam média de idade de 35,4 anos; com NIC II apresentavam média de 31,8 anos; com NIC III a média era de 39,6 e com carcinoma (CCE), de 57 anos (Tabela I). Estes resultados apontam para a evolução das lesões iniciais induzidas pelos HPVs oncogênicos, ao longo do tempo; reforçando a associação de tipos virais com o estabelecimento de câncer. Já as infecções causadas por tipos benignos parecem regredir espontaneamente de modo que raramente algum HPV de baixo risco é detectado, isoladamente, em lesões malignas⁸.

Podemos concluir que a alta prevalência de HPVs oncogênicos em lesões benignas constitui fator relevante. Assim, o diagnóstico e a tipagem dos genomas virais pela hibridização *in situ*, nestas lesões, é muito útil como medida de prevenção do câncer, permitindo o estabelecimento precoce de conduta clínica e terapêutica adequadas. E ainda, a detecção viral em lesões pré-malignas e malignas não leva à interferência na conduta terapêutica, visto serem estas lesões comumente tratadas por excisões cirúrgicas. Deste modo, entendemos ser de pouca importância a realização rotineira do diagnóstico virológico em lesões severas mas de grande valia em lesões precoces mas com maior potencial de evolução maligna.

Tabela 1 – Média de idade das pacientes de acordo com o diagnóstico histológico das lesões

	Diagnóstico histológico das lesões					
	NIC 0 (n=1)	Condiloma (n=2)	NIC I (n=8)	NIC II (n=6)	NIC III (n=5)	CCE (n=4)
Xidade	34,5	26	31,8	35,4	39,6	57

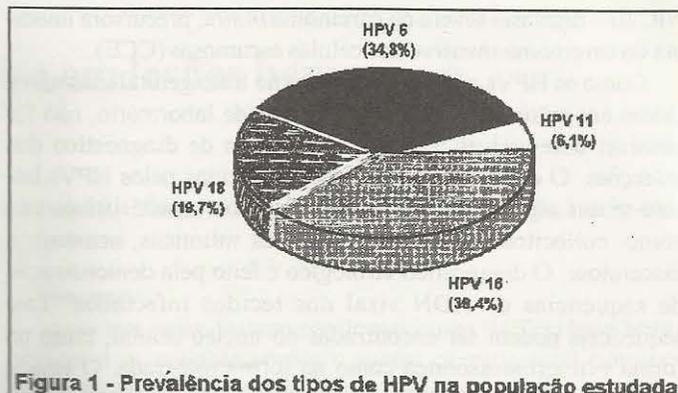


Figura 1 - Prevalência dos tipos de HPV na população estudada

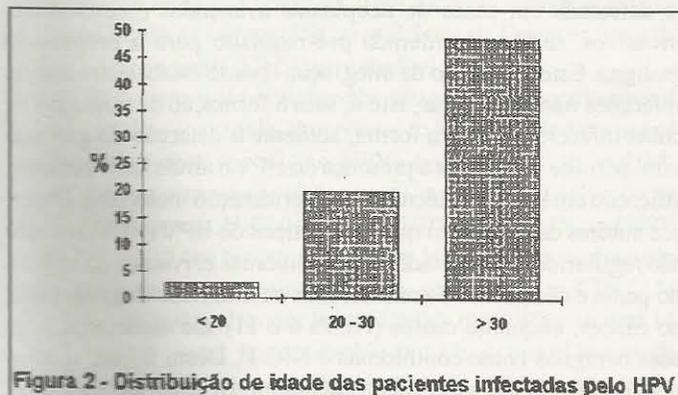


Figura 2 - Distribuição de idade das pacientes infectadas pelo HPV

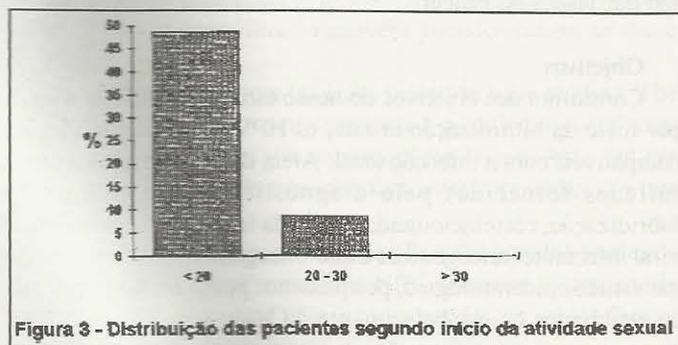


Figura 3 - Distribuição das pacientes segundo início da atividade sexual

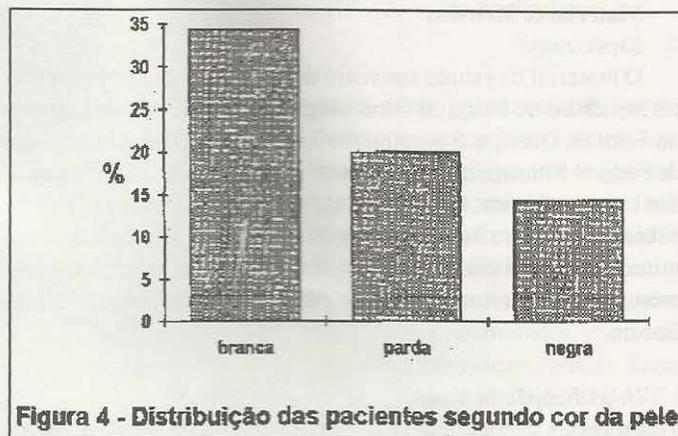


Figura 4 - Distribuição das pacientes segundo cor da pele

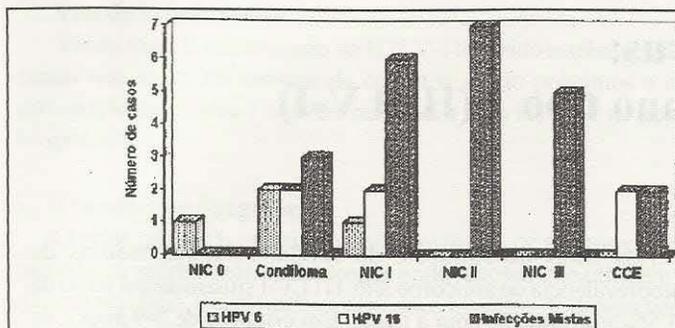


Figura 5 - Prevalência dos tipos de HPV nas diferentes lesões

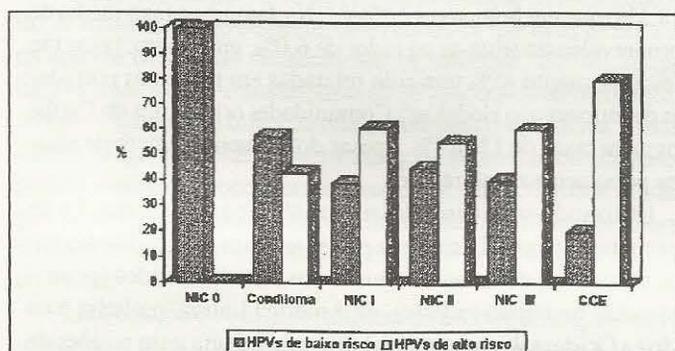


Figura 6 - Prevalência de HPVs de baixo e alto risco nas lesões analisadas

Referências bibliográficas

- 1 - Syrjanen KJ. Epidemiology of human papillomavirus (HPV) infections and their association with genital squamous cell cancer. *APMIS*, 97: 957-970, 1989.
- 2 - Zur Hausen H. Human papillomavirus in the pathogenesis of anogenital cancers. *Virology*, 184: 9-13, 1991.
- 3 - Meisels, A & Fortin, R. Coudylomatous lesions of the cervix and vagina: I. Cytologic patterns. *Acta cytol*, 20(6): 505-509, 1976.
- 4 - Gissman, L; Wolnik, L & Ikenberg, H. Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 80: 560-563, 1983.
- 5 - Nuovo, JG; Hochman, HA; Elvezri, YD; Lastarria, D; Comite, SL & Silvers, DN. Detection of human papillomavirus DNA in penile lesions histologically negative for condylomata. Analysis by *in situ* hybridization and the polymerase chain reaction. *Am. J. Surg. Pathol.*, 14: 829-836, 1990.
- 6 - Cuzick, J; Terry, G; Hollingworth, T & Anderson, M. Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Brit. J. Cancer*, 69: 167-171, 1994.
- 7 - Cavalcanti, SMB; Frugulhetti, ICP; Passos, MRL; Fonseca, ME; Oliveira, LHS. Prevalence of human papillomavirus DNA in female cervical from Rio de Janeiro, Brazil. *Mem. Inst. Osv. Cruz*, 89: 575-580, 1994.
- 8 - Crum, CP, Ikenberg, H; Richart, RM & Gissman, L. Human papillomavirus type 16 and early cervical neoplasia. *N. Engl. J. Med.*, 310: 880-883, 1984.

unimed
SÃO GONÇALO - NITERÓI

A Infecção Silenciosa de um Retrovírus: Vírus Linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-I)

Marisa Márcia Mussi-Pinhata e Geraldo Duarte

*Prof. Assistente Doutora do Departamento de Puericultura e Pediatria,
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
(USP)*

*Prof. Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetria,
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
(USP)*

*Endereço do Autor: Departamento de Pediatria - Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto - SP
Av. Bandeirantes, 3900
Cep 14049-900 - Ribeirão Preto, São Paulo*

Resumo:

O vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-I) é um retrovírus relacionado à leucemia de células T e à paraparesia tropical espástica. Como característica dos retrovírus, também apresenta longo período de latência, evidenciando a importância dos exames sorológicos para detectar a infecção. Destaca-se neste artigo as vias de propagação deste microorganismo, salientando-se a importância de sua transmissão por meio do ato sexual.

Introdução:

O vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-I) foi o primeiro retrovírus a ser descoberto (1978-1980) sendo então relacionado à leucemia de células T de adultos^{1,2}. O conhecimento de suas características estruturais e funcionais permitiram não somente o conhecimento dos mecanismos patogênicos da leucemia de células T, como também facilitou a descoberta a caracterização (1982-1983) do HIV, ou vírus da imunodeficiência humana e de sua relação com a síndrome da imunodeficiência humana adquirida³. Ambos os vírus HTLV-I e HIV infectam preferencialmente células T que expressam a molécula CD4 em sua superfície, possuem longos períodos de latência e causam problemas clínicos que vêm ameaçando a espécie humana.

Com base nas características virais comuns entre o HTLV-I e o retrovírus que infecta chimpanzés e macacos verdes africanos, existem hipóteses de que este vírus tenha se originado na África, disseminado-se pela América e Japão, por meio do comércio de escravos no século XVI⁴.

Epidemiologia:

O HTLV-I apresenta distribuição universal⁵, mas o Japão e as ilhas do Caribe são as áreas onde se observam as mais elevadas prevalências mundiais⁶. A endemicidade da leucemia de células T em adultos nativos destas regiões foi o ponto de partida para os estudos epidemiológicos iniciais.

Nas ilhas do sudoeste do Japão, as taxas médias de soroprevalência do anticorpo anti-HTLV-I situam-se em torno de 15,5%, elevando-se com a idade. Em crianças de 0-9 anos é de 2,2%, atingindo 31,5% em indivíduos de mais de 70 anos de idade. Em adultos, esta soroprevalência é mais elevada em mulheres (18,5%) que em homens (12,2%)^{7,8}. Na Jamaica a taxa média de soroprevalência situa-se ao redor de 6,0%, entretanto, taxas tão elevadas quanto 45% tem sido relatadas em pacientes portadores de linfoma não Hodgkin⁹. Comunidades originárias do Caribe possuem taxas de 1% a 4%, apesar do pequeno número de estudos populacionais na região⁵.

Utilizando-se os casos de leucemia/linfoma de células T e de paraparesia tropical espástica positivos para HTLV-I como casos sentinelas, detectou-se o vírus nos Estados Unidos (principalmente na região sudeste), na América Latina, na Itália e na África Ocidental, com especial preponderância para regiões de clima quente⁶. Considerando-se os relatos de detecção de anticorpos anti-HTLV-I em indivíduos saudáveis, novas áreas endêmicas têm sido frequentemente relatadas nas mais variadas regiões, do Ártico ao sul da Itália e até a Nova Guiné⁶.

No Brasil existem dados sugerindo que a infecção pelo HTLV-I seja provavelmente endêmica em alguns grupos populacionais. Ela foi demonstrada em 10% de migrantes japoneses saudáveis¹⁰, em homens homo e bissexuais, prostitutas, pacientes com AIDS e homens hemofílicos (soroprevalência de 1-16%) que viviam em três estados da região sudeste que são representativos da mistura de raças que vivem no Brasil^{11,12}. Em 1990, Nakauchi et al¹³ relataram que em populações indígenas habitantes da Região Amazônica, a prevalência de soropositividade para HTLV-I é bastante elevada (20-32%). Além disto a associação entre infecção pelo HTLV-I e distúrbios hematológicos e neurológicos que ocorrem em indivíduos doentes tem sido demonstrada no Brasil^{14,15}. Em Ribeirão Preto, Estado de São Paulo, Takayanagui et al¹⁶ encontraram anticorpos anti-HTLV-I em 5 de 14 pacientes portadores de paraparesia espástica tropical que eram acompanhados no Ambulatório de Neurologia Tropical do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina-USP.

Dados de soroprevalência para HTLV-I/II em doadores de sangue de grandes centros urbanos brasileiros demonstram que possivelmente a infecção esteja presente em todo o Brasil. Esta soropositividade variou de 0,08% a 1,35%, para uma soropositividade geral de 0,41%¹⁷. Considerando-se estes dados, estima-se que o Brasil possuiria o maior número absoluto de indivíduos soropositivos para HTLV-I/II entre todos os países ocidentais.

Vias de Transmissão:

Várias vias de transmissão do HTLV-I têm sido estabelecidas, sendo que todas necessitam de contatos muito próximos e da introdução de células T viáveis infectadas com HTLV-I no novo hospedeiro¹⁸.

Transmissão Sanguínea:

O vírus pode ser transmitido por transfusões de sangue contaminado ou entre usuários de drogas endovenosas que utilizem a mesma seringa⁵. Entre norte-americanos usuários de drogas vêm sendo demonstradas elevadas taxas de soropositividade (11.5%-18.9%) para HTLV-I e HTLV-II^{19,20}.

A transmissão por meio de células de sangue transfundido se faz de maneira muito eficiente, observando-se que mais de 60% de receptores de sangue contaminado se infectam. Estima-se que haja necessidade de transferência de 10^7 leucócitos ou mais para o receptor, visto que a infecção não ocorre com o vírus livre. Transfusões de sangue total, concentrados de hemácias ou plaquetas podem produzir soroconversão, sendo que a infectividade do sangue pode reduzir com o tempo. Entretanto, 60% dos receptores ainda se infectam com unidades de sangue armazenadas há mais de 5 anos⁵.

A introdução de triagem rotineira de produtos sanguíneos foi muito bem sucedida no Japão e a sua implementação em áreas endêmicas da infecção representa um avanço importante no controle de suas consequências a curto e longo prazos na saúde individual e coletiva.

No Brasil, a triagem rotineira de doadores de sangue para a presença de anticorpos anti-HTLV-I foi instituída pelo Ministério da Saúde a partir de 1993 (Portaria 1.376 de 19/11/93).

Transmissão Sexual:

A transmissão sexual (hetero ou homossexual), pode ocorrer⁵ e algumas evidências sugerem que esta transmissão ocorra predominantemente do homem para a mulher durante o sexo vaginal²¹. Mulheres com múltiplos parceiros sexuais e portadoras de outras infecções de transmissão sexual são mais suscetíveis ao HTLV-I⁵. Em 1989, Murphy et al²² observaram que mulheres jamaicanas com número elevado de parceiros sexuais apresentavam probabilidade significativamente superior de aquisição da infecção pelo HTLV-I do que aquelas com poucos parceiros sexuais. Por sua vez, o homem com várias parceiras sexuais apresentavam o mesmo risco de aquisição de infecção pelo HTLV-I que a população geral.

Kajiyama et al²³ estimaram que a transmissão sexual do HTLV-I é muitas vezes mais favorável à via homem-mulher (60% em um período de 10 anos) quando comparada à via mulher-homem que foi estimada ser menor que 0.3% em um período de 10 anos.

Assim como a promiscuidade sexual é o fator de risco mais frequente para aquisição da infecção pelo HTLV-I na mulher, as mulheres que apresentam doenças sexualmente transmissíveis têm grande elevação da prevalência com a idade, resultando das várias oportunidades de aquisição de novas infecções transmitidas

sexualmente. Entretanto, homens com várias doenças sexualmente transmissíveis apresentam elevação na prevalência da infecção pelo HTLV-I com a idade semelhante à população geral, sendo que o maior risco de aquisição de infecção pelo HTLV-I ocorre em homens com diagnóstico de sífilis ou outras úlceras genitais²¹.

O HTLV-I é menos infectante do que o HIV ou vírus da hepatite B²³, pois, este é um vírus altamente associado ao linfócito, o que explicaria a maior exposição feminina (1% dos linfócitos seminiais são infectados) e de homens com lesões penianas ulceradas.

Assim como para a prevenção da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, o uso do condon permite a proteção contra aquisição da infecção pelo HTLV-I.

Transmissão Vertical:

Apesar de que a transmissão sexual seja uma via importante de transmissão viral, ela não é o principal fator para a disseminação ou manutenção da endemia do HTLV-I em uma comunidade. A principal via de transmissão ocorre da mãe para o filho (transmissão vertical), como tem sido confirmado por dados epidemiológicos de agrupamentos familiares²⁴ e estudos de mães e pais soropositivos e seus filhos²⁵. Entre as prováveis vias de transmissão vertical: transplacentária, intra-parto e pós-parto, o aleitamento materno é a via predominante²⁶, embora já tenha sido demonstrada a transmissão intra-útero²⁷. Estima-se que a transmissão mãe-criança ocorra em aproximadamente 20%-30% das crianças japonesas amamentadas pelo leite materno puro, em 10% com aleitamento materno misto e em 1 a 4% das crianças com aleitamento artificial¹⁸. Embora os resultados não sejam uniformes, alguns estudos no Japão mostram taxas ainda mais elevadas de soroconversão com o aleitamento materno: 25% das crianças de mães soropositivas após 3 anos de idade^{26,28} e em 50% das crianças que são alimentadas ao peito, mesmo que seja por um curto período de tempo²⁸.

A importância da transmissão vertical não reside somente no fato de que esta seja a principal via de disseminação da infecção, mas também devido a que os portadores de HTLV-I que se infectaram por esta via apresentarem um risco elevado de desenvolver leucemia/linfoma de células T²⁵. Em países asiáticos com elevadas taxas de prevalência de infecção por este vírus e que têm condições de praticar o aleitamento artificial com segurança, a suspensão do aleitamento materno têm sido recomendada como uma medida para reduzir a disseminação do vírus na comunidade e evitar as consequências a longo prazo desta infecção para a criança.

Manifestações Clínicas:

É primariamente uma infecção silenciosa por vários anos. Além da leucemia/linfoma de células T, que apesar das várias tentativas terapêuticas já realizadas, ainda possui mau prognóstico, o HTLV-I têm sido associado a síndromes e doenças não malignas, tais como mielopatia/paresia espástica tropical, broncopneumopatia, artropatia e uveíte³. O vírus pode existir não detectável por período variável de tempo, sendo que a latência entre infecção e o aparecimento de anticorpos detectáveis não é bem conhecida. O

período latente entre infecção e o desenvolvimento de leucemia/linfoma de células T que ocorrerá em parte dos indivíduos infectados é frequentemente superior a três décadas⁶.

Recomendações:

Apesar da infecção pelo HTLV-I ser uma infecção silenciosa e que provavelmente não causa manifestações agudas, ela está relacionada à importante morbidade a longo prazo, sendo desejável que se tomem medidas para prevenção de sua transmissão, principalmente se a população apresentar elevadas taxas de soroprevalência.

A prevenção da transmissão sanguínea já vem sendo adotada na maioria dos centros de hemoterapia no Brasil por meio da triagem rotineira de sangue de doadores para a presença de anticorpos anti-HTLV-I. As medidas para a prevenção da transmissão sexual são aquelas já muito divulgadas para a prevenção da transmissão sexual do HIV, sendo que o uso do preservativo em todas as relações sexuais possui papel central. Considerando-se que a principal via de transmissão vertical deste vírus é o aleitamento materno, os países asiáticos que possuem taxas de prevalência tão elevadas 30,0 a 40,0%, desaconselham o aleitamento materno, visto que têm condições sócio-econômicas, higiênicas e culturais de praticarem o aleitamento artificial seguro. No Brasil não se conhece a prevalência da infecção em gestantes. Após este conhecimento, acreditamos que as medidas de prevenção da transmissão pelo aleitamento materno em populações de elevada prevalência de infecção ainda dependerão da possibilidade de se praticar o aleitamento artificial seguro, o que é muitas vezes inviável e pode trazer muitos prejuízos a curto prazo para a saúde infantil, tais como a desnutrição e morbi-mortalidade por doenças infecto-contagiosas. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo está sendo realizado estudo sobre a frequência pelo HTLV-I em parturientes, cujos resultados ainda não são disponíveis.

Referências Bibliográficas:

- 1 - **POIESZ BJ, RUSCERTTI FW, GAZDAR AF et al.** Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* (1980) 77: 7415-7419.
- 2 - **HINUMA Y, NAGATA K, HANAOKA M et al.** Adult T-cell leukemia: Antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci USA* (1981) 78, 6476-6480.
- 3 - **YODOI, J, UCHIYAMA T.** Diseases associated with HTLV-I: virus, IL-2 receptor dysregulation and redox regulation. *Immunology Today* (1992) 13 (10): 405-410.
- 4 - **GALLO RC.** The first human retrovirus. *Scientific American* (1991): 85-88.
- 5 - HTLV-I comes of age (Editorial). *Lancet* (1988); 1: 217-219.
- 6 - **LEVINE PH.** What do we really know about the epidemiology of HTLV-I? in HTLV-I and the Nervous System Roman, G & Osame, M (eds). 1989 Alan R. Liss, Inc pages 551-556.
- 7 - **STUVER SO, TACHIBANA N, OKAYAMA A et al.** Determinants of HTLV-I seroprevalence in Miyazaki Prefecture, Japan: a cross-sectional study. (1992). *J. Acquired Immune Defic Syndr* 5 (1): 12-18.
- 8 - **KAJIYAMA W and KASHIWAGI S.** Seroepidemiology of HTLV-I in Japan. in HTLV-I and the Nervous System. Roman, G & Osame, M (eds). 1989 Alan R. Liss, Inc. pages 505-516.
- 9 - **GIBBS WN, LOFTERS WS, CAMPBELL M et al.** Non Hodgkin's lymphoma in Jamaica and its relation to adult T-cell lymphoma: A study in Jamaica. *Ann Intern Med*(1987) 106-361.
- 10 - **KITAGAWA T, FUJISHITA M, TAGUCHI H, MIYOSHII et al.** Antibodies to HTLV-I in Japanese immigrants in Brazil *Journal of Am. Med Assoc.* (1986) 256:2342.
- 11 - **CORTES E, DETELS R, ABOULAFIA D et al.** HIV-1, HIV-2, and HTLV-I in high risk groups in Brazil *N. Engl. J. of Med* (1989) 320 (15): 953-958.
- 12 - **LEE H, ANDERSON E, ALLAIN JP et al.** HTLV-I-infection in Brazil. *Blood* (1989); 73: 1742.
- 13 - **NAKAUCHI CM, LINHARES AC, MARUYAMA K et al.** Prevalence of human T cell leukemia virus-I (HTLV-I) antibody among populations living in the Amazon region of Brazil (preliminary report) (1990) *Mem Inst Oswaldo Cruz Jan-Mar* 85(1): 29-33.
- 14 - **ARAUJO A Q-C, ALI A, NEWELL A.** HTLV-I infection and neurological disease in Rio de Janeiro. *J. Neurol Neurosurg. and Psych* (1992) 55: 153-155.
- 15 - **ANDRADE-SERPA MU, TOSSWILL J, SCHOR D et al.** Seroepidemiologic study for antibodies to human retrovirus in human and non-human primates in Brazil. *Int J. Cancer* (1989) 44: 389-393.
- 16 - **TAKAYANAGUI OM, CANTOS JLS, JARDIM E.** Tropical spastic paraparesis in Brazil. *Lancet* (1991) 337:309.
- 17 - **GALVÃO B, PROIETTI F, RODRIGUES L et al.** HTLV-II differential geographic distribution in Brazil. Tenth International Conference on AIDS, 1994.
- 18 - **HINO S and HIROSHI DOI.** Mechanisms of HTLV-I transmission in HTLV-I and the Nervous System. Roman, G & Osame, M (eds). 1989 Alan R. Liss, Inc. pages 495-501.
- 19 - **BROWN LSJr, CHU A, ALLAIN JP et al.** Seroepidemiology and clinical aspects of human T-cell lymphotropic virus type I/II infection in a cohort of intravenous drug users in N.Y. city. *N.Y. State J. Med* (1991) Mar 91 (3): 93-97.
- 20 - **CANTOR KA, WEISS SH, GOEWDERT JJ et al.** HTLV-II seroprevalence and HIV/HTLV coinfection among US intravenous drug users. *J. Acquir. Immunodefic Syndr.* (1991) 4(5): 460-467.
- 21 - **MURPHY EL, FIGUEROA JP, GIBBS WN et al.** Sexual transmission of HTLV-I *Ann Intern Med* (1989); 111: 555-560.
- 22 - **KAJIYAMA W, KASHIWAGI S, IKEMATSU H et al.** Intrafamilial transmission of adult T-cell leukemia virus. *J. Infect. Dis.* 1986; 154: 851-857.
- 23 - **BARTHOLOMEW C., SAXINGER WC, CLARCK JW, et al.** Transmission of HTLV-I and HIV among homosexual men in Trinidad. *JAMA.* 1987; 257: 2604-2608.
- 24 - **KAJIYAMA W, KASHIWAGI S, HAYASHI K.** Intrafamilial clustering of anti ATLA positive persons. *Am J. Epidemiolol.* (1986); 124: 800-806.
- 25 - **SUGIYAMA H, DOI H, YAMAGUSHI K.** Significance of post-natal mother to child transmission of HTLV-I on the development of ATLL *J. Med. Virol.* (1986); 20: 253-258.
- 26 - **NAKANO S, ANDO Y, ICHIGO M.** Search for possible route of transmission of ATLV. *Gan To Kagaku Ryoho* (1984); 75: 1044-1045.
- 27 - **SATOW Y-I, HASHIDO M, ISHIKAWA K-I et al.** Detection of HTLV-I antigen in peripheral and cord blood lymphocytes from carrier mothers *Lancet* (1991) 338: 915-916.
- 28 - **HINOSHITA K, AMAGASHI T, HINO S et al.** Milk born transmission of HTLV-I from carrier mothers to their children.. *Gan To Kagaku Ryoho* (1987) 78: 674-680.

Infecção pelo Papilomavirus Humano: História, Biologia e Epidemiologia

Gutemberg Leão de Almeida Filho*

Professor Assistente do Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Endereço do Autor: Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rua Moncorvo Filho, 90, Rio de Janeiro-RJ.

Histórico

As verrugas genitais são conhecidas desde a Antiguidade. Consideradas como doença de origem venérea e associadas ao homossexualismo masculino, foram registradas em escritos médicos e despertavam interesse entre poetas eróticos e satíricos. Suas denominações mais antigas são *Thymus* e *Ficus*. O termo *Thymus*, logo abandonado, era encontrado em escritos médicos respeitáveis, enquanto *Ficus* era utilizado no sentido obscuro e sobreviveu até o século XIX nos idiomas francês, sueco, italiano e espanhol (BAFVERSTEDT, 1967). Outras denominações, em distintas épocas, foram verrugas venéreas, verrugas gonocócicas e condiloma acuminado. No Brasil, as verrugas genitais são conhecidas popularmente como “crista-de-galo”, “cavalo-de-crista” e “figueira”.

O termo condiloma provém do grego antigo e significa algo como “tumor redondo” (BAFVERSTEDT, 1967), enquanto acuminado é derivado do latim *acuminare*, que significa “tornar pontudo” (BUTLER & STANBRIDGE, 1984).

As múltiplas localizações e expressões clínicas desta enfermidade levam-nos a repudiar tais denominações. O termo genérico aceito atualmente é *virose do papiloma humano* ou *infecção pelo vírus do papiloma humano*, devendo-se caracterizar a topografia da doença.

As verrugas genitais despertam real interesse após a epidemia de sífilis, na Europa, no final do século XV. A partir de então, todas as úlceras e descargas genitais passaram a ser atribuídas ao “veneno venéreo” daquela doença. Assim, as verrugas genitais eram confundidas com os condilomas *lata*, fazendo com que durante muitos anos não fossem considerados como enfermidade independente, mas uma manifestação clínica da sífilis (ORIEL, 1971).

PAGET (1865), relatando um caso de “doença sifilítica do reto e do colon”, alertou para o tipo de lesão perianal encontrada, que atribuiu à sífilis. A confusão clínica cristaliza um equívoco histórico tão importante que vale a pena reproduzir as palavras do autor:

“Elas (as lesões) são crescimentos de pele agrupados ao redor do ânus, cor-de-rosa, com textura macia, carnudas, brilhantes, úmidas e tremendamente secretantes; com contorno irregular, bem

agudas, cônicas ou achatadas como se por pressão mútua ou pressão entre as nádegas. Se pudessem ser comparadas com alguma coisa o seriam com cristas-de-galo, com as quais, realmente, parecem muito. Eu não ousarei afirmar que estes crescimentos cutâneos só são encontrados com doença sifilítica do reto, mas eles são muito comuns em associação com ela e tão raras sem ela que eu não vi ainda um caso no qual existissem sozinhos ou com alguma outra doença que não a sífilis”.

BENJAMIN BELL foi o primeiro a reconhecer que as verrugas genitais não tinham relação direta com a sífilis. Todavia, esta crença errônea só foi abandonada no fim do século XVIII. (ORIEL, 1984).

No século XIX, as verrugas genitais passaram a ser atribuídas à gonorréia. STUMPKE, em 1914 (apud RAVOGLI, 1916), descreveu o desenvolvimento de vegetações em torno da genitália feminina e do ânus a partir da gonorréia. Contudo, tal crença só foi desprezada após a constatação de que mais da metade das pacientes com verrugas genitais não apresentavam sinais clínicos de gonorréia.

Em meados do século XIX, surgiu a teoria do irritante inespecífico, que vigorou até meados do nosso século, e segundo a qual as verrugas genitais eram causadas por irritação cutânea determinada por corrimentos vaginais, esgema decomposto e higiene genital precária. RAVOGLI (1916), em excelente artigo ilustrado por dois casos clínicos, defendia que o condiloma acuminado era originado por agentes irritantes de natureza inespecífica, como o esgema ou corrimentos vaginais capazes de inflamar a pele ou a mucosa, produzindo escoriações que desnudariam as papilas dérmicas e promoveriam o crescimento das vegetações papilares.

CELSUS, no primeiro século, referiu que as verrugas poderiam localizar-se nas plantas dos pés, nas palmas das mãos ou nos genitais, sendo possivelmente o primeiro a perceber uma identidade etiológica entre as verrugas cutâneas e as genitais (BAFVERSTEDT, 1967).

No final do século XIX, as verrugas genitais passaram a ser correlacionadas às verrugas cutâneas. Naquela época, observou-se a presença de ambos os tipos de verrugas, com grande semelhança histológica, em alguns pacientes, e constatou-se o desenvolvimento de verrugas cutâneas em áreas extra-genitais inoculadas com extrato de verruga genitais. Estes fatos levaram à suposição da origem única das verrugas, o que originou a chamada teoria unitária (ORIEL, 1971).

Experimentalmente, LICHT, em 1984 (apud ROWSON & MAHY, 1967), foi o primeiro a relatar o desenvolvimento da verruga humana. O autor inoculou em sua própria pele material não-filtrado de verruga removida de seu irmão e verificou o desenvolvimento de uma verruga em um dos dois locais inoculados.

JADASSOHN, em 1896 (apud GOLDSCHMIDT & KLIGMAN, 1958), confirmou a natureza infecciosa das verrugas cutâneas. Utilizando extrato não-filtrado de quatro lesões diferentes (duas verrugas planas e duas papilomatosas), inoculando-as em 74 áreas de pele normal de mãos e braços de seis indivíduos, após um período de incubação de dois a três meses, surgiram lesões verrucosas planas em 31 locais inoculados. Todos desenvolvem pelo menos uma lesão e alguns, várias lesões.

CIUFFO (1907) foi o primeiro a provar a natureza viral das verrugas cutâneas. Utilizando extrato filtrado de verruga plana suspenso em solução salina, inoculou-o em área escarificada no dorso da própria mão, observando, cinco meses depois, o desenvolvimento de pequenas pápulas.

WAELSCH, em 1917 (apud GOLDSCHMIDT & KLIGMAN, 1958), foi o primeiro a obter sucesso com a inoculação de material de condiloma na pele humana. Foi também o primeiro a confirmar a hipótese de que o mesmo agente causava a verruga vulgar e o condiloma acuminado. Usando material não-filtrado de condiloma de pênis, inoculou áreas escarificadas da pele de três voluntários. Dois deles desenvolveram verrugas planas no antebraço, respectivamente, após três e nove meses. Surgiram, em uma voluntária, lesões típicas de condiloma em pequeno lábio, após três meses.

SERRA (1924) estabeleceu a origem viral do condiloma acuminado. Utilizando material filtrado de condiloma de pênis inoculado em áreas escarificadas da pele de três voluntários, surgiram lesões no dorso do pé e região supra-púbica, porém nenhuma lesão desenvolveu-se na região genital.

GOLDSCHMIDT e KLIGMAN (1958) empregaram material não-filtrado de condiloma de pênis inoculado em sete voluntários, em diferentes áreas de pele normal e em outras preparadas especialmente pela técnica da dermabrasão. Todos os indivíduos desenvolveram lesões verrucosas nas áreas de pele normal. No entanto, não foi possível reproduzir lesões condilomatosas na área de pênis inoculada.

ORIEL e ALMEIDA (1970) observaram, com muita propriedade, que os experimentados com inoculação de extratos de condiloma acuminado são poucos e o material utilizado tem sido obtido sempre do pênis, enquanto que extratos de verrugas de vulva e ânus nunca foram empregados. Por outro lado, extratos de verrugas cutâneas jamais foram inoculados com sucesso na região genital.

STRAUSS et alii (1949) demonstraram a origem viral das verrugas cutâneas ao observarem em extrato de cinco papilomas cutâneos, através da microscopia eletrônica, a presença de partículas virais arrançadas em padrão de cristal. O exame histológico das lesões revelou corpos de inclusão intranucleares.

DUNN e OGILVIE (1968), analisando extrato de verrugas penianas através da microscopia eletrônica, demonstraram a presença de partículas virais intranucleares, embora em concentração muito baixa.

ORIEL e ALMEIDA (1970), examinando 25 espécimes de verrugas genitais através da microscopia eletrônica com coloração negativa, identificaram a presença de partículas virais intranucleares em treze deles.

Na realidade, os vírus causadores das verrugas cutâneas e

genitais têm aparência similar à luz da microscopia eletrônica. Todavia, ALMEIDA et alii (1969) demonstraram, através da imunomicroscopia eletrônica, que o vírus das verrugas genitais diferiam antígenicamente daqueles isolados de verrugas cutâneas.

A discussão em torno da etiologia e a aceitação por longo tempo da origem única das verrugas desviou a atenção dos estudiosos quanto ao modo de transmissão das verrugas genitais. BARRET et alii (1954) foram os primeiros a demonstrar clinicamente a possibilidade de transmissão sexual das verrugas genitais, ao examinarem esposas de soldados norte-americanos egressos da guerra na Coréia.

TEOKHAROV (1969), achando incomum a concomitância de verrugas genitais e cutâneas, concluiu que as primeiras eram infecção viral venérea independente e distinta das últimas.

ORIEL (1971) verificou que as verrugas genitais são de transmissão sexual provável e confirmou a independência dos dois tipos de verrugas. Excetuou, no entanto, um pequeno grupo de pacientes com verrugas cutâneas que desenvolveram lesões genitais semelhantes à *Verruga vulgaris* e que, provavelmente, teriam sido causadas pelo mesmo vírus transferido para a área genital através das mãos.

O conhecimento mais aprofundado da estrutura e da organização viral permitiu o desenvolvimento de técnicas imunológicas que possibilitaram a detecção do vírus através de seus antígenos.

zur HAUSEN et alii (1974) deram passo decisivo no sentido da identificação viral, ao fazerem publicar o primeiro trabalho sobre hibridização molecular, utilizando sondas de RNA derivadas de verruga plantar. A técnica, aperfeiçoada por SOUTHERN em 1975, permite distinguir os vários tipos de HPV existentes, segundo o grau de semelhança de suas bases nitrogenadas.

GISMANN e zur HAUSEN (1976), somente dois anos depois da publicação pioneira, obtiveram sucesso com a hibridização molecular e estabeleceram a pluralidade do vírus do papiloma humano.

O crescente e atual interesse pelo estudo das infecções causadas pelo HPV deveu-se aos trabalhos de MEISELS e FORTIN (1976) e PUROLA e SAVIA (1977), que caracterizaram os já conhecidos padrões cito-histológicos da infecção cervical e correlacionaram-nos às lesões subclínicas cervicais descritas, pela primeira vez, por MEISELS et alii (1977).

O conhecimento das lesões subclínicas cervicais e vaginais originou a investigação de lesões semelhantes na genitália masculina e em outras partes da genitália feminina. A utilização do colposcópico com esta finalidade possibilitou o surgimento da Peniscopia e da Vulvoscopia e, dessa forma, foram descritas as lesões subclínicas do pênis, da vulva e do ânus.

zur HAUSEN (1976) admite a hipótese de envolvimento do HPV na etiologia do câncer genital. Em 1977, publicou extensa revisão da literatura sobre a possibilidade de envolvimento do HPV na gênese dos carcinomas de células escamosas.

O domínio e a diversificação das técnicas de hibridização molecular possibilitaram que, em curto espaço de tempo, fossem identificados vários tipos de HPV. Assim, foram caracterizados o tipo 6, derivado de um condiloma acuminado 9 GISSMAN & zur HAUSEN, 1980; o tipo 11, de um papiloma de laringe (GISSMANN

et alii, 1982); o tipo 16, de biopsias de carcinoma cervical (DÜRST et alii, 1983); e o tipo 18, de pacientes com neoplasia genital (BOSHART et alii, 1984).

Estas publicações vieram renovar e fortalecer o interesse em torno dessa infecção genital e estimular os pesquisadores a desenvolver grandes esforços no sentido de caracterizar as lesões com potencial de conversão maligna e definir o seu verdadeiro papel na oncogênese genital.

O Vírus do Papiloma Humano

As características do HPV só começaram a ser melhor estudadas há quatro décadas. CRAWFORD e CRAWFORD, em 1963, foram os primeiros a determinar a estrutura genética e o peso molecular dos vírus do papiloma obtidos de verrugas humanas.

O gênero dos vírus do papiloma (PV) e dos vírus do polyoma (PY), que inclui o vírus vacuolizante dos macacos (SV40), é conhecido como o grupo dos *Papovavírus*.

O termo *Papovavíru* foi sugerido por MELNICK em 1962. Esta denominação foi obtida tomando-se as duas primeiras letras dos nomes dos vírus na ordem em que foram sendo descobertos: PA=papiloma, PO=polyoma e VA=vacuolizante (ROWSON & MAHY, 1967). Estes gêneros constituem a família *Papovaviridae*, responsável por várias infecções superficiais e profundas em animais e humanos.

Os PV acometem animais e humanos, os PY acometem humanos e os SV40 acometem macacos. Pertencem ainda ao gênero dos vírus do polyoma os vírus JC e BK, que acometem humanos. Todos estes gêneros, pelo fato de não serem envelopados, de apresentarem um capsídeo protéico icosaédrico e uma molécula de DNA dupla, circular e fechada, apresentam grande semelhança física entre si. No entanto, o estudo das seqüências do DNA dos PY e SV40 revela organização genética que tem pouco em comum com os PV.

Os vírus do papiloma têm diferenças significativas em relação aos outros grupos. Seus capsídeos são maiores (55 nm), seus cromossomos são mais longos (7900 pares de bases nitrogenadas) e a análise das seqüências de bases do seu DNA revela diferenças marcantes. BROKER (1987) admite que é mais apropriado classificá-los como uma família única e distinta.

As partículas do vírus do papiloma isoladas de coelhos, de bois ou de homens infectados revelam aparências semelhantes. Os *virions*, analisados à luz da microscopia eletrônica, têm um capsídeo de forma icosaédrica, composto por 72 capsômeros muito bem encaixados. Ao contrário dos vírus envelopados, não contêm membrana ou qualquer componente lipídico e são constituídos por poucas proteínas arranjadas de forma muito simples.

A proteína *major* (L1) do capsídeo tem peso molecular de 54.000 daltons. Esta proteína desnaturada, tanto de PV de animais como de humanos, apresenta reação cruzada antígenicamente. Isteo tem uso clínico e serve de base para os estudos imunológicos. Comercialmente, é utilizada na confecção de reagentes para anticorpos contra HPV grupo-específico. KURMAN et alii (1983) relatam que somente 50% das infecções genitais causadas por HPV produzem a proteína *major*; a percen-

tagem é ainda menor nos graus mais avançados da neoplasia intra-epitelial.

A proteína *minor* (L2) do capsídeo tem peso molecular de 76.000 daltons, é bastante variável entre os HPV e serve como marcador para estudos imunocitoquímicos. No entanto, por estar bastante protegida no interior do capsídeo intacto, não serviria de base para uma possível vacina.

Maiores conhecimentos da estrutura viral poderão redundar no desenvolvimento de vacina específica ou possibilitar um alvo para interferência farmacológica na maturação viral. No momento, ainda não está identificada a fase da replicação do DNA viral que possa ser bloqueada por uma droga específica, sem que esta bloqueie também a replicação do DNA da célula hospedeira.

O cromossomo do HPV possui uma molécula de DNA de dupla fita, circular e fechada covalentemente. A molécula do DNA constitui 12% do peso do *virion*, apresenta comprimento molecular de 7900 pares de bases nitrogenadas, peso molecular de 5.200.000 daltons e a relação de pares de bases Adenina: Timina / Citosina: Guanina é de aproximadamente 58/42%.

O DNA viral pode apresentar-se de forma integrada ou não-integrada no interior da célula hospedeira. A integração do mesmo acontece em um ou mais sítios do DNA celular, freqüentemente próximos a um proto-oncogene. Certas proteínas presentes no interior dos *virions* são capazes de eliminar a repressão sobre os proto-oncogenes, transformá-los em oncogenes e, promovendo a anarquia celular, determinar as graves lesões epiteliais.

O genoma do HPV contém seqüências de nucleótidos reconhecidas através de endonucleases de restrição que promovem a clivagem do DNA em duas moléculas lineares completas ou um fragmento subgenômico, característico para cada tipo de vírus do papiloma. Os fragmentos gerados pelo método, que permite o reconhecimento de simples sítio dentro de uma molécula do DNA viral, são particularmente úteis na clonagem do DNA do vírus dentro de vetores (plasmídeo de *Escherichia coli*).

Há poucos anos, acreditava-se que todas as verrugas eram causadas por um único tipo de vírus. Atualmente, sabe-se que o vírus é espécie-específico, isto é, o vírus que ataca animais não é o mesmo que acomete o homem; da mesma forma, tem especificidade por um sítio no organismo e determina tipo específico de lesão.

Até hoje não se conseguiu cultivar o PV, nem reproduzi-lo *in vitro*, o que parece indicar que o mesmo está intimamente ligado a aspectos desconhecidos da diferenciação celular do hospedeiro. A inexistência de sistema de cultura celular e de modelo animal experimental, que possibilitem a replicação, dificulta seu estudo.

Os genomas dos PV são clonados pela técnica dos DNA recombinantes e comparados com um outro para identificar o grau de relação entre eles. Quando o DNA submetido à degradação pela desoxiribonuclease resulta numa cadeia heterodúplex pareadas são estudadas por sondas de DNA marcadas.

Os tipos de vírus do papiloma são identificados pelo grau de similitude de seus DNA. A homologia dos DNA dos novos tipos de HPV varia de 45% a 90%; isto é, dois tipos virais distintos apresentam obrigatoriamente menos de 50% de homologia. Os

QUADRO 1
Tipos de HPV e suas manifestações clínicas
(Transcrito e adaptado de SYRJANEN, 1989)

HPV	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA
HPV 1a, b, c	Verruga plantares tipo Myrmecia
HPV 2a - e	Verrugas vulgares, verrugas filiformes, verrugas plantares tipo mosaico, verrugas palatais
HPV 3a, b	Verrugas planas, verrugas juvenis, juvenis, formas leves da EV
HPV 4	Verrugas palmares e plantares tipo hiperkeratótico
HPV 5a, b, 8	Lesões maculares da EV, carcinomas de células escamosas (EV)
HPV 6a - f	Condiloma acuminado, CIN I-III, VIN I-III, papilomas laringeano, Tumores de Buschke-Lowenstein
HPV 7	Verrugas vulgares da mão de manipuladores de carne e açougueiros
HPV 9, 12, 15 19, 23, 24 25, 47, 60	Lesões verrucosas maculares e planas da EV
HPV 10a, b	Verrugas planas
HPV 11a, b	Condiloma acuminado, CIN I-III, papilomas laringeanos, conjuntivais, e invertidos do nariz
HPV 13a, b	Hiperplasia focal epitelial em mucosa oral
HPV 14a, b 17a, b, 20	Lesões verrucosas maculares e planas da EV, carcinomas de células escamosas (EV)
HPV 16	Condiloma acuminado, CIN I-III, VIN I-III, papulose bowenóide, carcinoma da cerviz, pênis, brônquios e seios para-nasais
HPV 18	Condiloma acuminado, CIN I-III, VIN I-III, papulose bowenóide, carcinoma da cerviz e pênis
HPV 21	Lesões verrucosa plans de EV
HPV 22	Lesões maculares da EV
HPV 26, 27	Verrugas cutâneas (Paciente imunodeprimido)
HPV 28, 49	Lesões verrucosas plans cutâneas
HPV 29, 60	Verrugas cutâneas
HPV 30	Carcinoma escamoso de laringe, CIN I, II
HPV 31, 35, 45 52, 51, 56	CIN I-III, carcinoma da cerviz
HPV 32	Hiperplasia epitelial focal em mucosa oral, papiloma oral
HPV 33	Papulose bowenóide, CIN I-III, carcinoma da cerviz
HPV 34	Doença de Bowen, CIN
HPV 36	Ceratose actínica, lesões benignas da EV
HPV 37	Cerato-acantoma
HPV 38	Melanoma maligno
HPV 39	Carcinoma da cerviz, CIN I, II, papulose bowenóide
HPV 40	PIN, CIN
HPV 41	Lesões múltiplas verrucosas planas da pele, câncer de células escamosas
HPV 42	Papilomas genitais, papulose bowenóide, condilomas planos, CIN
HPV 43, 44, 53 58, 59	CIN
HPV 46	Lesões benignas da EV
HPV 48	Carcinoma de células escamosas da pele
HPV 54	Condiloma acuminado
HPV 55	Papulose bowenóide
HPV 57	CIN, Verrugas da pele, papilomas invertidos nasais

Neoplasia intra-epitelial cervical, vulvar, peniana (CIN, VIN, PIN); Epidermodisplasia verruciforme (EV)

HPV com mais de 50%, porém menos de 100% de homologia do DNA, são identificados como subtipos.

Os vários tipos de PV foram isolados de lesões epiteliais hiperproliferativas ou planas, localizadas na pele ou na mucosa oral, respiratória ou genital e caracteristicamente, não causam doenças sistêmicas.

DANOS (1987) agrupa os PV em quatro subfamílias de acordo com sua organização genética: 1) infectantes da pele; 2) associados aos tumores genitais benignos; 3) associados aos tumores genitais malignos e 4) os que provocam fibropapilomas em animais.

REID (1987) divide os HPV em três grupos clínico-patológicos: 1) os cutâneo-trópicos isolados de indivíduos imunologicamente normais e que parecem não ter potencial oncogênico; 2) os cutâneo-trópicos identificados em indivíduos imunodeprimidos (Epidermodisplasia verruciforme) que, atuando em conjunto com a luz solar, produzem transformação maligna e 3) os mucosotrópicos que infectam a mucosa oral, respiratória e genital e cujo potencial oncogênico não está bem definido.

O desenvolvimento das técnicas de hibridização molecular permitiu o rápido reconhecimento de grande número de tipos e subtipos de HPV. Até 1989, já haviam sido identificados 60 tipos diferentes de HPV. O trato genital pode ser infectado pelos seguintes tipos: 6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 60 e 51-59 (SYRJÄNEN, 1989) (Quadro 1).

JENSON et alii (1987) admitem que o tipo de HPV parece ter importância na localização anatômica, na aparência clínica e na história natural das lesões.

Os HPV 6 e 11 são encontrados, comumente, não-integrados no interior do genoma da célula hospedeira. São ditos de baixo risco e têm sido demonstrados em lesões papilares e displasias leves genitais, papiloma de laringe e outras lesões orais com risco mínimos de progredir para lesões mais graves (BROKER, 1987).

Os HPV 16, 18, 30, 31, 33, 34 e 35 são encontrados, frequentemente, integrados ao genoma da célula hospedeira. São ditos de alto risco e estão associados às displasias moderadas, acentuadas, carcinomas *in situ*, invasores e metastáticos genitais (BROKER, 1987). Para SYRJÄNEN (1989), as infecções que contêm o HPV 16 são as que apresentam maior risco de progressão clínica; entretanto, os vírus reconhecidos mais recentemente e encontrados nos mesmos tipos de lesões deverão ter seu comportamento biológico melhor caracterizado. Dependendo do *status* imunológico do hospedeiro, o mesmo tipo de HPV poderá determinar lesões benignas ou malignas.

A transmissão da infecção genital pelo HPV dá-se através do contato direto epitélio/epitélio. Embora não existam provas concretas de que a camada basal, seja o sítio primário da infecção, na infecção natural do epitélio, o HPV penetra através das células basais. Estas células são ditas não-permissivas porque não permitem a multiplicação viral. Talvez seja necessária pequena solução de continuidade (microtraumatismo) no epitélio para possibilitar o acesso direto das partículas virais até as camadas mais profundas. O conseqüente processo cicatricial, devido ao crescimento de capilares e da acelerada multiplicação celular, contribui para a instalação da infecção. A multiplicação celular é incrementada pela pró-

pria presença do DNA viral que estimula, por sua vez, a multiplicação do DNA celular. Nesta fase do processo, não há replicação autônoma do vírus. Seguindo o processo natural de maturação, as células migram para a superfície epitelial, não mais se multiplicam e tornam-se permissivas, possibilitando a multiplicação independente do DNA viral. As células maduras queratinizadas contêm grande quantidade de *virions* que, liberados durante a descamação celular, infectam as células vizinhas, finalizando o chamado ciclo lítico viral.

PITOT (1978) (*apud* CASAS-CORDERO et alii, 1981) e De BRUX et alii (1983) demonstraram que, após a infecção, dois caminhos podem ser percorridos: 1) A infecção clássica, na qual não há integração do DNA viral ao DNA da célula hospedeira imatura. A célula basal, contendo o DNA viral, multiplica-se aceleradamente, replicando seu DNA e impedindo a replicação do DNA viral. No processo natural de maturação do epitélio a célula alcança a camada superficial, não mais se multiplica, possibilitando, então, a replicação viral autônoma e seu efeito citopático clássico (coilocitose). A célula coilocitótica descamada permite a liberação dos *virions* que, em processo contínuo, infectam as células vizinhas, levando à formação das lesões planas e papilares conhecidas. 2) A célula basal infectada, devido à nova infecção por HPV ou ação de um mutágeno qualquer, sofre a integração do DNA viral e profundas alterações em sua função. O DNA viral integrado promove o aparecimento de sínteses protéicas anormais e, em conseqüência, mitoses anárquicas e perda da diferenciação celular. O vírus não mais se reproduz na célula agora dita transformada. Todavia, esta célula guarda cópias de genomas completos ou subgenomas do DNA viral no seu interior. A infecção traduz-se, clinicamente, por graves lesões epiteliais.

REID et alii (1987) não admitem os HPV de baixo risco como facilitadores desse processo, pois os mesmos podem ser encontrados em diferentes sítios na mesma paciente, mas não são encontrados dois tipos diferentes do vírus na mesma biopsia. VILLA e FRANCO (1989) observaram, em estudo epidemiológico realizado em Recife e São Paulo, que a infecção mista (HPV 6,11/16,18) foi treze vezes superior ao esperado.

Terceiro caminho foi apontado por FERENCZY et alii (1985), ao demonstrarem que a infecção pode permanecer latente sem que haja qualquer expressão clínica da ação viral. O autor defende que esta modalidade pode ser responsável pelas constantes recidivas observadas.

SYRJÄNEN (1989) acredita que, na realidade, a infecção possa ter curso flutuante, passando de clinicamente aparente para subclínica e/ou latente e vice-versa.

As células basais possuem pequena quantidade de DNA viral no seu interior, parecendo funcionar como reservatórios de vírus. Nas camadas profundas do epitélio, a detecção do DNA viral situa-se abaixo do nível de detecção mesmo através da hibridização molecular. Nas camadas superficiais, os antígenos virais são facilmente identificáveis, mesmo com métodos menos sensíveis como a microscopia eletrônica e a imunquímica.

A quantidade de partículas virais detectáveis pela microscopia

pia eletrônica e imunológica está na dependência do tipo de vírus infectante. Nas verrugas comuns, a quantidade de vírus intracelular é enorme, enquanto que nas verrugas genital é escassa. Da mesma forma, a quantidade de partículas virais livres está na dependência do grau de diferenciação da lesão. Nas lesões diferenciadas, o número de partículas é maior do que naquelas pouco diferenciadas ou indiferenciadas.

Quando a quantidade de partículas do vírus no interior das células é pequena, sua identificação só se torna viável através da hibridização molecular. No entanto, através deste método, a detecção do HPV só é possível quando são encontradas cerca de 50 cópias do seu DNA em cada célula. Atualmente, tem-se utilizado a técnica da PCR (*Polimerase Chain Reaction*) que, permitindo a amplificação do DNA do vírus, tem a capacidade de detectar uma cópia do seu DNA por grupo de até dez células.

Epidemiologia

1. Incidência e Prevalência

As verrugas genitais são comuns atualmente, não havendo dúvidas de que sua incidência aumentou, consideravelmente, nos últimos anos.

Dados do relatório anual do *Chief Medical Officer of the Department of Health and Social Security* da Inglaterra para 1980 revelam o total de 26.144 casos de verrugas genitais comparados com os 24.405 casos ocorridos em 1979. Na mesma fonte, pode-se constatar que o número de casos novos de verrugas genitais por 100.000 habitantes aumentou de 45,13 em 1976 para 56,34 em 1980.

JENKIS e RILEY (1980) relatam que a incidência de condiloma vulvar tem crescido 10% ao ano no Reino Unido.

As verrugas genitais são a quarta mais comum DST no Reino Unido, ultrapassada apenas pelas infecções inespecíficas (incluindo a *Chlamydia trachomatis*), gonorréia e candidíase.

ORIEL (1984) observou que, na Inglaterra no período de 1971 a 1978, o número de casos em homens elevou-se de 39,8 para 66,9 por 100.000 habitantes, enquanto que em mulheres passou de 20,3 para 34,6.

CHUANG et alii (1984), realizando estudo epidemiológico das verrugas genitais no período de 1950-1978, em Rochester (EUA), analisaram a taxa de incidência por intervalo quinquenal e verificaram grande crescimento em ambos os sexos. No primeiro intervalo (1950-1954), constataram 25 casos (7 homens/18 mulheres), enquanto no último intervalo, de apenas quatro anos (1975-1978), observaram 264 casos (85 homens/179 mulheres).

BECKER et alii (1987), baseados no *National Disease and Therapeutic Index* (EUA), relataram que o número de "consultas" por verrugas genitais, que incluem consultas em hospitais, em consultórios e por telefone, no período de 1966 a 1984, passou de 169.000 para 1.150.000, aumentando 6,7 vezes. As "primeiras consultas" para verrugas genitais, que incluem as consultas de primeira vez em hospitais e consultórios, aumentaram 4,5 vezes no mesmo período, passando de 53.560 para 224.900. Embora os dados sejam estatisticamente significativos e as primeiras consultas sejam o melhor indicador para casos novos de verrugas

genitais, os autores advertem para os seguintes fatos: um paciente visto a primeira vez por um médico pode não representar novo caso; muitos pacientes com infecção subclínica permanecem sem diagnóstico; alguns pacientes com verrugas genitais não procuraram tratamento; e há possibilidade de registro de um mesmo paciente em clínica pública e privada.

No Brasil, os dados estatísticos são escassos e não traduzem, com certeza, a verdadeira magnitude da infecção induzida por HPV no país; todavia, ratificam a tendência mundial de avanço da virose.

PASSOS e GOULART FILHO (1989) publicaram dados do seu serviço, vinculado à Secretaria Municipal de Saúde de São Gonçalo (RJ), onde foram atendidos 52 casos (10,21%) de condiloma acuminado em 1983 e 195 casos (17,34%) em 1987. No ano de 1988, dados computados até junho, mostraram o atendimento de 123 pacientes (20,54%) com condiloma acuminado.

Na mesma publicação, podem ser encontrados dados de dois serviços do estado de São Paulo onde se observa o crescimento da infecção. O Serviço de Atendimento às Moléstias Transmissíveis Sexualmente da Faculdade de Ciências Médicas de Santos, no período de agosto/81 a dezembro/83, registrou o atendimento de 96 casos (10,03%) de condiloma acuminado, tornando-o a terceira mais freqüente DST. O Serviço de Dermatologia Sanitária da Faculdade de Saúde Pública da USP revelou o atendimento de 11 pacientes (3,45%) com condiloma acuminado em 1979, contra 91 (8,06%) em 1983.

É inegável que a otimização dos métodos de diagnóstico e identificação viral, para detectar infecções subclínicas disponíveis. É provável que, atualmente, as infecções subclínicas sejam mais freqüentes que as clinicamente aparentes (BECKER et alii, 1987). No entanto, a sensibilidade e a especificidade desses métodos necessitam ser melhor estabelecidas.

MEISLS e MORIN (1981) referiram a prevalência de infecção subclínica pelo HPV em 1 a 3% de todos os esfregaços cervicovaginais de seu laboratório de patologia.

WICKENDEN et alii (1985), através da hibridização molecular, detectaram seqüências de DNA do HPV em 10,5% das mulheres atendidas em uma clínica de DST, que tinham citologia cervical e exame colposcópico normais.

BERNSTEIN et alii (1985), revisando 1264 biopsias cervicais consecutivas do ano de 1972 com prevalência original de 0,7%, obtiveram 36,5% de prevalência da infecção. No ano de 1982, em 965 biopsias cervicais consecutivas, observaram prevalência de 34%. Concluem que a infecção da cerviz pelo HPV, mal interpretada como inflamação e CIN, não constitui uma nova entidade clínica e sua prevalência permanece estável há mais de dez anos.

SYRJÄNEN (1989) relatou, na população geral da Finlândia entre 25-60 anos, prevalência de 2-3% da infecção genital clinicamente aparente.

No homem, a detecção da infecção subclínica também tem sido avaliada. SEDLACEK et alii (1986), estudando 51 parceiros de mulheres com infecção pelo HPV comprovada histologicamente, observaram que 88% apresentavam sinais histológicos de infecção, sendo que 72% apresentavam infecção subclínica do pênis detectada pela peniscopia.

Entre nós, JACYNTHO (1989), submetendo à peniscopia 70 parceiros de mulheres com infecção pelo HPV, detectou 60% de infecção subclínica do pênis.

2. Idade

As verrugas são doença do adulto jovem. Todavia, podem incidir em qualquer fase da vida, sendo mais frequentes naquela em que há maior vigência de relações sexuais.

GORTHEY e KREMBS (1954), em sua série de 6531 pacientes ginecológicas e 6248 obstétricas admitidas no período de 1943 a 1952, relataram idade média de 21,5 anos.

ORIEL (1971) relatou que 67% dos homens brancos do seu estudo tinham entre 16 e 25 anos, sendo a idade mais comum 22 anos. Entre as mulheres, 82% das brancas do seu estudo estavam entre 16 a 25 anos, porém a idade mais comum foi 19 anos.

CHUANG et alii (1984), em estudo epidemiológico de 746 indivíduos de ambos os sexos, verificaram que a idade destes variou de dois dias a 83 anos, sendo que mais de 80% dos pacientes estavam entre 17 e 33 anos. A idade média foi de 30 anos para homens e 26 anos para mulheres. O pico da taxa de incidência entre homens e mulheres ocorreu no intervalo de 20 a 24 anos.

STONE et alii (1986) (apud BECKER et alii, 1987), analisando dados de clínica de DST de Ohio (EUA), no período de 1980 a 1985, revelaram que as taxas mais altas da infecção ocorreram até os 19 anos entre as mulheres e até os 29 anos entre os homens.

BECKER et alii (1987), baseados em dados do *National Disease and Therapeutic Index* (EUA) levantados nos períodos de 1966-72, 1973-78 e 1979-84, constataram que a maior frequência de consultas por verrugas genitais, em ambos os sexos, foi entre 20 e 24 anos nos três períodos.

3. Raça

Os dados estatísticos americanos e ingleses mostram, claramente, que as verrugas genitais são mais frequentes entre os indivíduos da raça branca. É importante lembrar que a maioria da população destes países é constituída por brancos. Nos países de maioria negra, os dados podem ser diferentes. No Brasil, não há dados disponíveis ou suficientemente fidedignos sobre o assunto.

GORTHEY e KREMBS (1954) registraram, em sua série de 6531 pacientes ginecológicas e 6248 obstétricas, 12 brancas e 10 negras.

ORIEL (1971a), em sua série de 332 casos, observou que as verrugas genitais foram mais frequentes entre pacientes brancos. Os 191 homens examinados encontravam-se assim distribuídos, segundo a raça: 20 negros (10,5%), 4 índios (2%), 1 amarelo (0,5%) e 166 brancos (87%). Quanto às 141 mulheres examinadas, constatou a seguinte distribuição: 9 negras (6%), 2 índias (1,5%), 2 amarelas (1,5%) e 128 brancas (91%).

CHUANG et alii (1984) observaram que 98% das verrugas genitais incidiram na raça branca. No entanto, ressaltaram que a população estudada da cidade de Rochester (EUA) era constituída predominantemente por indivíduos brancos.

BECKER (1984), analisando dados de clínica de DST na Georgia

(EUA), confirmou que as verrugas genitais são mais frequentes em mulheres brancas do que em negras.

STONE et alii (1986) (apud BECKER et alii, 1987), baseados em dados de clínica de DST em Ohio (EUA) no período de 1980-1985, observaram que a frequência de verrugas genitais aumentou 138% em mulheres brancas e 225% em negras. A doença foi duas vezes mais frequente entre as brancas do que entre as negras.

4. Sexo

A maioria dos estudos realizados em clínicas de DST revela que as verrugas genitais são mais comuns em homens do que em mulheres (ORIEL, 1971; WRIGHT & JUDSON, 1978; SCHOFIELD, 1979).

No relatório anual do *Chief Medical Officer of the Department of Health and Security* da Inglaterra para 1980, pode-se observar que o número de casos de verrugas genitais foi de 16.760 em homens e de 9.384 em mulheres. No ano de 1979, constatou-se um número de 15.668 em homens e 8.737 em mulheres. O número de casos novos, por 100.000 habitantes, foi de 60,31 em homens e 30,71 em mulheres no ano de 1976, enquanto em 1980 foi de 74,13 em homens e 39,44 em mulheres.

CHUANG et alii (1984) mostraram dados opostos. No período de 1950-1978 em Rochester (EUA), constataram 746 casos de verrugas genitais, sendo 500 em mulheres e 246 em homens. A taxa de incidência, por 100.000 habitantes, foi de 70,3 para mulheres e 42,2 para homens.

5. Período de Incubação

É variável e pode ser bastante longo, parecendo estar intimamente relacionado com a competência imunológica individual.

BARRET et alii (1954), estudando mulheres com verrugas vulvares, relataram período de incubação de quatro a seis semanas.

ORIEL (1971) mostrou que o período de incubação, com média de 2,8 meses, variou de três semanas a oito meses.

TEOKHAVOV (1969) relatou, em sua série, período de incubação médio de 3,1 meses.

ADLER (1984) referiu período de incubação médio de três meses e variação de duas semanas até oito meses.

O grau de infectividade das verrugas genitais é de aproximadamente 60% e parece decrescer com o decorrer do tempo. As lesões queratinizadas possuem baixo grau de infectividade (ADLER, 1984).

TEOKHAROV (1969), analisando a taxa de infectividade, demonstrou que dois terços dos pacientes que tiveram coito com indivíduos com verrugas genitais desenvolveram a doença.

ORIEL (1971) observou que de 97 pacientes que tiveram coito com pessoas que, reconhecidamente, tinham verrugas genitais, 62 desenvolveram lesões semelhantes, o que equivale a taxa de infectividade de 64%.

GROSS (1989) relatou que não estava totalmente claro se o grau de infectividade dependia da idade das lesões ou da quantidade de vírus infectante. Como o contato sexual não produz verrugas genitais em todos os casos, parecia não haver dúvida da presença de algum grau de resistência individual representado

por um fator endógeno (imunidade celular) ou fatores locais influenciando na transmissão da enfermidade.

6. Transmissão

A discussão gerada em torno da etiologia das verrugas genitais reteve a atenção dos autores, evitando, assim, que se estudasse mais precocemente a forma de transmissão da doença.

Na Antiguidade, o condiloma acuminado não era considerado como doença venérea "verdadeira". Entretanto, admitia-se que fosse, primariamente, transmitida pelo intercuro homossexual masculino (BAFVERSTEDT, 1967).

BARRET et alii (1954) foram os primeiros a demonstrar clinicamente a possibilidade de transmissão sexual. Os autores examinaram e trataram um grupo de 24 mulheres com verrugas vulvares, esposas de militares das Forças Armadas dos Estados Unidos que prestaram serviço na Coreia e Japão. Todos os parcoso admitiram ter tido relações sexuais com mulheres nativas e com verrugas genitais antes do aparecimento de lesões semelhantes em suas esposas. Vinte e dois apresentavam verrugas penianas e estavam em tratamento e dois apresentavam a lesão quando ainda no Oriente. Após demonstrarem a baixa incidência de verrugas em militares que nunca estiveram no Oriente, sugeriram o intercuro sexual como modo de transmissão da doença e sua classificação como venérea.

McCANCE et alii (1986) levantaram a hipótese de transmissão iatrogênica da doença, ao investigarem a possibilidade do HPV ser detectado em células aderentes aos espéculos utilizados no exame de pacientes com CIN I - III associadas à infecção subclínica pelo HPV. Várias destas pacientes tinham lesões causadas pelo HPV em outras partes da genitália. De 29 espéculos examinados através da hibridização molecular *in situ*, em quatro foram detectadas seqüências de DNA do HPV 16 e em três o resultado foi duvidoso. Advertem que se o instrumental utilizado nestas pacientes não for autoclavado ou lavado e fervido por dez minutos, poderá servir como fonte potencial de infecção em pacientes subsequentes.

Segundo GROSS (1989), teoricamente, células epiteliais HPV positivas podem ser transmitidas por meio do uso repetido de luvas ou instrumental endoscópico.

OSTROW et alii (1986) detectaram, através da hibridização molecular, a presença de DNA dos HPV 2 e 5 no sêmen de pacientes com verrugas cutâneas crônicas. Sugeriram que a transmissão do DNA de HPV para as parceiras sexuais pode ocorrer via sêmen. Todavia, ressaltaram que este achado não lhes permitia concluir, inequivocamente, sobre este tipo de transmissão, o que requereria o estudo de uma amostra maior.

ORIEL (1971) admitiu a autoinoculação como forma de transmissão. Em pequeno número de casos de sua série, constatou a presença de lesões tipo *Verruga vulgaris* em mãos e genitália. A autoinoculação é, na realidade, a forma usual de disseminação local regional da doença, levando à formação de múltiplas lesões ou massas volumosas.

DANOS (1987) reconheceu que pode haver grande variedade de vírus capaz de propagar-se na população de maneira não detectável. A transmissão pode ser horizontal e as lesões provocadas podem ser indetectáveis, ou vertical com o vírus trans-

mitido *in utero*, em seguida contido por competente mecanismo imunitário. Isto pode explicar o aparecimento de infecção por HPV em transplantados renais imunossuprimidos.

O modo de infecção das crianças é facilmente explicável quando se pode constatar abuso ou agressão sexual. Na impossibilidade de confirmação destas situações, a forma de transmissão é especulativa.

A transmissão através de fômites, embora seja possível, não foi demonstrada de maneira inquestionável.

SAIT e GARG (1985) relataram quatro casos de condiloma acuminado (dois meninos e duas meninas), sendo que somente em uma menina havia relato de agressão sexual. Advertiram que, como na maioria dos casos de condiloma acuminado em crianças os informantes são os pais, é possível que, devido a implicações sociais ou médico-legais, neguem a história de contato sexual ou realmente a desconheçam. Contudo, admitiram que um modo de transmissão não-coital possível seria a autoinoculação acidental através dos pais, como foi proposto por BARUAH et alii (1984).

TANG et alii (1978) propuseram a transmissão hematogênica transplacentária, ao relatarem a presença de condiloma acuminado em região perianal em um feto masculino e prematuro, na ocasião do seu nascimento.

7. Topografia

As verrugas não se distribuem uniformemente sobre a genitália e, tanto no homem como na mulher, algumas partes são mais frequentemente afetadas que outras. ORIEL (1971) observou que as partes mais acometidas no homem foram o freio, corona e glândula (52%) e o prepúcio (33%), enquanto na mulher foram a fúrcula (73%), lábios menores e clitóris (32%) e lábios maiores (31%). A parte menos acometida da genitália feminina foi a cerviz (6%) e esta incidência decresceu para 2%, quanto analisadas apenas verrugas de até um mês de duração. O autor acentou que esta distribuição era mais claramente estabelecida em pacientes que apresentavam doença recente, antes que, por autoinoculação, ocorresse disseminação secundária.

CHUANG et alii (1984) observaram, em série de 500 casos de verrugas genitais em mulheres e 246 em homens, que 86% dos homens e 14% das mulheres apresentavam lesões localizadas em um único sítio, enquanto que 57% dos homens e 43% das mulheres em múltiplos sítios. No homem, as partes mais envolvidas foram corpo do pênis (51%), glândula, freio e corona (10%) e prepúcio (8%), enquanto nas mulheres foram vulva/clitóris (66%), vagina/intróito vaginal (37%). A cerviz foi envolvida em apenas 8% das pacientes.

8. Regressão

A integridade do sistema imunológico desempenha papel decisivo na suscetibilidade do indivíduo à infecção pelo HPV, no crescimento e regressão das lesões e na prevenção das recidivas.

A imunidade humoral, representada pelos anticorpos circulantes, parece não exercer qualquer efeito sobre a suscetibilidade ou controle à infecção (KIENZLER, 1985). O aumento de anti-corpos circulantes, que coincide com a regressão das lesões, provavelmente reflete a destruição das células

infectadas e a correspondente liberação de antígenos virais intracelulares. Todavia, níveis elevados de anticorpos circulantes podem ter alguma ação na prevenção das reinfecções, mas não protegem contra as infecções (JENSON et alii, 1987 e BRESCIA et alii, 1986).

A imunidade celular sistêmica parece ser o fator mais importante envolvido na suscetibilidade à infecção e regressão das lesões (CHARDONNET, 1985). As gestantes e os pacientes imunodeprimidos representam um claro exemplo de redução da imunidade celular, nos quais as lesões papilares, como resposta, podem apresentar crescimento exagerado.

GORTHEY e KREMBS (1954) registraram que, de 14 pacientes grávidas admitidas e não tratadas, seis obtiveram regressão espontânea da infecção após o parto.

A imunidade celular local parece ser fator importante na prevenção e evolução da infecção por HPV localizada em mucosas. A resposta celular é controlada pelos mediadores celulares solúveis (Linfocinas) e pelas células macrófagos-símile estacionárias (Células de Langerhans). As células de Langerhans podem ser o agente mais importante na imunidade celular local; são elas que processam e apresentam os antígenos virais ao sistema imunológico do hospedeiro.

Foi sugerido que a diminuição do número e/ou danificação às células de Langerhans favorecem e aumentam a suscetibilidade à infecção pelo HPV. BHAWAM et alii (1986) demonstraram que nas lesões viróticas o número de células de Langerhans era extremamente baixo e MORRIS et alii (1983) defenderam que o próprio HPV determinaria um efeito citotóxico sobre estas células, danificando-as e diminuindo seu contingente.

O trauma local (biopsias, agentes cáusticos, cauterizações repetidas) exerce papel imuno-estimulador no hospedeiro. JENSON et alii (1987) admitiram que o traumatismo do epitélio facilitaria a exposição dos antígenos do HPV ao sistema imunológico do hospedeiro, promovendo uma resposta eficaz. Por outro lado, a excisão cirúrgica não pareceu ser efetiva na prevenção de recorrência, provavelmente porque a remoção abrupta dos antígenos virais evitaria uma resposta imnológica adequada. Desta forma, o traumatismo, tanto de lesões cutâneas como de mucosas, parece ser importante na resistência à infecção, bem como na regressão das lesões.

GOLSCHMIDT e KLIGMAN (1958), estudando verrugas penianas inoculadas experimentalmente, observaram que após ressecção de metade de uma lesão, o restante regredia, espontaneamente, entre quatro e cinco semanas.

BRESCIA et alii (1986) registraram que grande proporção de displasias cervicais, avaliadas através da biopsia, regrediu espontaneamente.

SYRJANEN (1989) observou, em estudo prospectivo de pacientes com infecção cervical induzidas pelo HPV não tratadas e seguidas durante cinco anos, 40% de regressão espontânea, 45% de persistência e 15% de progressão até carcinoma *in situ*.

Não há dados específicos sobre a taxa de regressão espontânea das verrugas vulvares. Sua análise é difícil por ser evidente o óbice de estudá-las na ausência de tratamento. Entretanto, diversos autores ressaltaram a regressão espontânea, em grande pro-

porção, de lesões verrucosas da vulva. Mesmo aquelas causadas por HPV de alto risco, como a Papulose bowenóide, podem sofrer regressão espontânea (FRIEDRICH, 1972; SKINNER et alii, 1973; ULBRIGHT et alii, 1982).

As verrugas cutâneas regredem em maior proporção que as genitais. MASSING e EPSTEIN (1963), tentando caracterizar a história natural das verrugas cutâneas, estudaram 1000 crianças deficientes mentais com verrugas cutâneas não-tratadas e seguidas por período de dois anos. O seguimento mostrou regressão completa em 53% e parcial em 16% dos pacientes no primeiro ano, enquanto no segundo ano a regressão completa e parcial alcançaram, respectivamente, 67% e 15%. Observaram, ainda, que a regressão espontânea foi mais frequente no sexo masculino (56%) que no feminino (32%). Contudo, ao não encontrarem evidências da importância da imunidade local no processo de regressão, consideraram que cada verruga teria um ciclo vital próprio e independente do hospedeiro ou das verrugas vizinhas.

MORISON (1974) demonstrou um incremento da imunidade celular medida *in vitro* no momento da resolução da infecção em 14 pacientes adultas com verrugas cutâneas tratadas por vários métodos. Concluiu, ambigualmente, que a imunidade celular estaria envolvida na erradicação da infecção ou a mudança do *status* imunológico seria resultado da erradicação da infecção.

SYRJANEN (1989) observou que, em pacientes seguidas individualmente por longo período, a infecção cervical causada por HPV apresentava curso flutuante, passando de clinicamente aparente para subclínica e/ou latente.

JENSON et alii (1987) admitiram que a regressão de lesões benignas causadas por HPV, espontânea ou após tratamento, parecia depender da imunidade tipo-específica contra o vírus, adquirida naturalmente ou através de estimulação iatrogênica.

9. Envolvimento Anal

A área extra-genital mais frequentemente acometida é a anal. A associação de verrugas genitais e anais é frequente em mulheres e menos comum nos homens. Nestes casos, porém, o acometimento anal é secundário e acontece provavelmente por autoinoculação do vírus. ORIEL (1971a) observou, em série de 332 casos, que 8% dos homens e 18% das mulheres com verrugas genitais apresentavam envolvimento anal.

No entanto, as verrugas podem se localizar exclusivamente no ânus, sendo associadas ao coito anal. ORIEL (1971b), estudando um grupo de 80 pacientes (72 homens e oito mulheres), verificou que 60 homens (83%) (três homo e 57 bissexuais) e cinco mulheres (62%) admitiram a prática do coito anal.

CARR e WILLIAM (1977), estudando 682 homens homo ou bissexuais de New York (EUA), verificaram que 152 (22%) tinham verrugas anais no momento do exame ou as tiveram no passado.

As verrugas confinadas ao ânus são comuns entre os homossexuais masculinos. ORIEL (1971b), em estudo retrospectivo de 500 homossexuais, verificou que 49 (9,8%) tinham verrugas anais e apenas sete (1,4%) tinham verrugas penianas.

CHUANG et alii (1984), analisando 746 pacientes (500 mulheres e 246 homens) no período de 1950-1978, verificaram que o envolvimento anal/perianal foi, significativamente, maior em ho-

mens (34%) do que em mulheres (23%).

VILLA e FRANCO (1989), em estudo realizado no Brasil, mostraram que o coito anal foi mais frequente em mulheres com infecção por HPV 6/11 e constituiu-se fator de risco para a infecção.

10. Outros Fatores Associados

10.1 Infecções

É frequente, em ambos os sexos, a associação de verrugas genitais com outras doenças sexualmente transmissíveis. RAVOGLI (1916), abordando a confusão reinante em torno das verrugas genitais, esclareceu que o condiloma acuminado era de natureza inespecífica e precedido por ou associado com doenças venéreas.

Tem sido postulado que o calor e a umidade persistentes da genitália, associados às secreções anormais, não são causas, mas parecem criar ambiente favorável ao desenvolvimento das verrugas genitais. Desta forma, qualquer infecção genital que aumente estas secreções parece predispor a proliferação e a perpetuação das verrugas genitais (KINGHORN, 1978).

ORIEL (1971b), comparando a incidência de infecções associadas em mulheres brancas com e sem verrugas genitais, verificou que, à exceção da candidíase (18% x 12%), as outras infecções como a sífilis (1% x 1%), a gonorréia (20% x 23%) e a tricomoníase (16% x 14%) não eram, significativamente, mais comuns nas pacientes com verrugas genitais do que naquelas sem verrugas genitais.

ORIEL (1971b), estudando um grupo de 72 homens, homo ou bissexuais com verrugas anais, verificou a associação com gonorréia uretral ou retal em 16 pacientes (22%) e com sífilis em 11 pacientes (15%). Adicionalmente, 23 pacientes (32%) relataram passado de gonorréia e 14 de sífilis (19%).

KINGHORN (1978), comparando um grupo de 278 homens e 200 mulheres com verrugas genitais, verificou que a incidência de infecções genitais associadas foi de 61% nos homens e de 32% nas mulheres. Os patógenos mais frequentes na mulher foram *Candida albicans* (25%), *Corynebacterium vaginale* (21%), *Neisseria gonorrhoeae* (12%) e *Trichomonas vaginalis* (12%). A infecção genital inespecífica (17%) e a gonorréia (10%) foram as infecções mais comuns no homem.

COOPER e SINGHA (1985), estudando um grupo de 316 mulheres com verrugas genitais, observaram que em 151 (48%) havia associações com outras infecções, assim distribuídas: candidíase - 73 pacientes (23%), vaginite inespecífica - 60 pacientes (19%), tricomoníase - 12 pacientes (4%) e gonorréia - seis pacientes (2%).

JACYNTHO (1989) observou, em série de 70 homens, que a monilíase foi a infecção associada mais frequente.

A eliminação das infecções associadas é importante no encurtamento do período de tratamento e erradicação rápida das verrugas genitais (KINGHORN, 1978). Na prática, observa-se diminuição ou regressão total das lesões após simples tratamento das infecções associadas.

COOPER e SINGHA (1985), estudando a resposta terapêutica à Podofilina, em um grupo de 151 pacientes com verrugas genitais

e infecções associadas e outro de 162 pacientes somente com verrugas genitais, verificaram que, com o tratameto concomitante das infecções, os resultados foram significativamente melhores no primeiro grupo.

10.2 Gravidez

A associação da gravidez com verrugas genitais tem se tornando comum.

GORTHEY e KREMBS (1954) observaram que, de 6248 pacientes obstétricas admitidas no período de 1943 a 1952, apenas 14 apresentavam condiloma acuminado (0,2%).

ORIEL (1971) relatou, em seu estudo de 141 mulheres, que 13 estavam grávidas (9,2%) e, em dez destas, as verrugas eram muito extensas.

CHUANG et alii (1984) observaram gravidez concomitante em 11% do seu material.

É marcante o efeito da gravidez sobre as verrugas genitais, tornando-as extensas e volumosas. O elevado nível estrogênico e o aumento da vascularização e da umidade da genitália da grávida foram incriminados por ORIEL (1971).

PETRUCO et alii (1976) admitiram que o crescimento exagerado das verrugas genitais durante a gravidez estava relacionado com a redução transitória da imunidade celular nesse período.

VILLA e FRANCO (1989) observaram 85 pacientes grávidas (3,7%) em sua série; estas tiveram duas vezes mais risco de adquirir uma infecção por HPV 6/11.

Embora não sendo regra imutável, a diminuição e mesmo o desaparecimento das lesões no puerpério foram relatados por vários autores.

10.3 Diabetes

O Diabetes mellitus não parece ser fator predisponente ao aparecimento das verrugas genitais. Todavia, são sobejamente conhecidas as dificuldades da terapia, a persistência e as frequentes recidivas das lesões viróticas genitais em pacientes acometidas por esta enfermidade.

CHUANG et alii (1984), em série de 746 pacientes de ambos os sexos, diagnosticaram o Diabetes em 12 (1,6%), frequência semelhante à da população em geral.

10.4 Circuncisão

A presença do precúpio parece ser fator modificador na incidência e desenvolvimento das verrugas genitais.

KINGHORN (1978) observou que no espaço subprepuical dos não-circuncidados existiram as condições ideais (calor e umidade) para a proliferação das verrugas genitais.

São conflitantes, porém, os dados sobre a incidência de verrugas genitais em circuncidados e não-circuncidados.

ORIEL (1971a) observou que 79% dos homens brancos com verrugas genitais eram não-circuncidados. Da mesma forma, as formações verrucosas mais extensas foram observadas nos não-circuncidados.

CHUANG et alii (1984) relataram que, de 71 homens cujas lesões localizavam-se na porção distal do pênis, somente 32% eram não-circuncidados.

Referências Bibliográficas

- BAFVERSTEDT, B.** Condylomata acuminata - past and present. *Acta Derm Venereol*, 47: 376, 1967.
- BARRET, T.J., SILBAR, J.D. & MCGINLEY, J.P.** Genital warts - a venereal disease. *JAMA*, 154: 333, 1954.
- BARUAH, M.C.; LAL, S.; SELVARAJU, M. & VELIATH, A.J.** Perianal condyloma in a male child. *Br J Vener Dis*, 60:60, 1984.
- BECKER, T.M.** Genital warts - a sexually transmitted disease epidemic? *Colposc Gynecol Laser Surg*, 1: 193, 1984.
- BECKER, T.M.; STONE, K.M. & ALEXANDER, E.R.** Genital human papillomavirus infection. A growing concern. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14: 389, 1987.
- BENSCHINE, F.W.** Massive condylomata acuminata of the vulva complicating labor. *Am J Obstet Gynecol*, 42: 338, 1941.
- BERGER, B.W.; HORI, V.** Multicentric Bowen disease of the genitalia. *Arch Dermatol*, 114: 1698, 1978.
- BERNSTEIN, S.G.; VOET, R.L.L.; GUZIEK, DOS.; MELACON, J.T.; ROMANCOWEN, L.; LIFSHITZ, S. & BUSCHSBAUM, H.T.** Prevalence of papillomavirus infection in colposcopically directed cervical biopsy specimens in 1972 and 1982. *Am J Obstet Gynecol*, 151: 577, 1985.
- BHAWAN, J.; DAYAL, Y. & BHAN, A.K.** Langerhans cells in molluscum contagiosum, verruca vulgaris, plantar wart and condyloma acuminatum. *J Am Acad Dermatol*, 15: 645, 1986.
- BOGOMOLETZ, W.V.; POTET, F. & MOLAS, G.** Condylomata acuminata, giant condyloma acuminatum (Buschke-Lowenstein tumour) and verrucous squamous carcinoma of the perianal and anorectal region: a continuous precancerous spectrum? *Histopathology*, 9: 1155, 1985.
- BOSHART, M.; GISSMANN, L.; IKENBERG, H.; KLEINHEINZ, A.; SCHEUERLEN, W. & ZUR HAUSEN, H.** A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *Embo J*, 3: 1151, 1984.
- BOUTSELIS, J.G.** Intraepithelial carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol*, 113: 733, 1972.
- BRESCIA, R.J.; JENSON, A.B.; LANCASTER, W.D. & KURMAN, R.J.** The role of human papillomavirus in the pathogenesis and histologic classification of the precancerous lesions of the cervix. *Human Pathol*, 17: 552, 1986.
- BROKER, J.R.** Structure and genetic expression of papillomaviruses. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14: 329, 1987.
- BURNS, T.N.C.; LAUVETZ, R.J.; KERR, E.S. & ROSS, G.** Buschke-Lowenstein giant conydomas - pitfalls in management. *Urology*, 5: 773, 1975.
- BUTLER, E.B. & STANBRIDGE, C.M.** Lesões condilomatosas das vias genitais femininas inferiores. *Clin Obstet Gynecol*, 11: 179, 1984.
- CAMPION, M.J.; CLARKSON, P. & McCANCE, D.J.** Squamous neoplasia of cervix in relation to other genital tract neoplasia. *Clin Obstet Gynecol*, 12: 265, 1985.
- CAMPION M.J.** Clinical manifestations and natural history of genital human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14: 363, 1987.
- CARR, G. & WILLIAM, D.C.** Anal warts in a population of gay men in New York City. *Sex Transm Dis*, 4: 56, 1977.
- CASAS-CORDEIRO, M.; MORIN, C.; ROY, J.; FORTIER, J. & MEISELS, A.** Origin of the koilocyte in condylomata of the human cervix. Ultrastructural study. *Acta Cytol*, 25: 383, 1981.
- CHARDONNET, Y.; VIAC, J.; STAQUEST, J.J. et al.** Cell-mediated immunity to human papillomavirus. *Clin Dermatol*, 3: 156, 1985.
- CHARLEWOOD, G.P.; SHIPPEL, S.** Vulval condylomata acuminata as a premalignant lesion in the Bantu. *S Afr Med J*, 27: 149, 1953.
- CHUANG, T.; PERRY, H.O.; KURLAND, L.T. & ILSTRUP, D.M.** Condyloma acuminatum in Rochester Minn, 1950-1978. Epidemiology and clinical features. *Arch Dermatol*, 1120: 469, 1984.
- CIUFFO, G.** Inneso positivo com filtrato di verruca volgare. *Gior Ital Mal Ven*, 48: 12, 1907.
- COLLINS C.G.; THERIOT, E. & HANSEN, L.N.** A clinical stain for use in selectin biopsy sites in patients with vulvar diseases. *Obstet Gynecol*, 28: 158, 1966.
- COOPER, C. & SINGHA, N.S.H.** Condylomata acuminata in women: The effect of concomitant genital infection on response to treatment. *Acta Derm Venereol*, 65: 150, 1985.
- COPPLESON, M.** Colposcopic features of papillomaviral infection and premalignancy in the female lower genital tract. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14: 197, 1987.
- CRAWFORD, L.V. & CRAWFORD, E.M.** A comparative study of polyoma and papilloma viruses. *Virology*, 21: 258, 1963.
- CRUM, C.P.; EGAWA, K.; BARRON, B.; FENOGLIO, C.M.; LEVINE, R.U. & RICHART, R.M.** Human papilloma virus infection (Condyloma) of the cervix and cervical intraepithelial neoplasia: A histopathologic and statistical analysis. *Gynecol Oncol*, 15: 88, 1983.
- CRUM, C.P.; IKENBERG, H.; RICHART, R.M. et al.** Human papillomavirus and early cervical neoplasia. *N Engl J Med*, 310: 880, 1984.
- DANOS, O.** Papillomavirus: progres récents. *Sem Hôp Paris*, 63: 68, 1987.
- de BRUX, J.; ORTH, G.; CROISSANT, O.; COCHARD, B. & IONESCO, M.** Lésions conydomateuses du col utérin: évolution chez 2.466 patients. *Bull Cancer*, 70: 140, 1983.
- De GIROLAMI, E.** Perinuclear halo versus kiolocytotic atypia. *Obstet Gynecol*, 29: 479, 1967.
- DELLA TORRE, G.; PILOTTI, S.; de PALO, G. & RILKE, F.** Viral particles condylomatous lesions. *Tumori*, 64: 549, 1978.
- DI PAOLA, G.R.; RUEDA, N.G.** Deceptive vulvar papillomavirus infection: A possible explanation for certain cases of vulvodynia. *J Reprod Med*, 31: 966, 1986.
- DISAIA, P.J. & CREASMAN, W.T.** *Clinical Gynecologic Oncology*. 3rd ed. St. Louis, Mosby, 1989.
- DRAKE, M.; MEDLEY, G.; & MITCHELL, H.** Cytologic detection of human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14: 431, 1987.
- DUNN, A.E.G. & OGILVIE, M.M.** Intranuclear virus particles in human genital wart tissue: observations on the ultrastructure of the epidermal layer. *J Ultrastruct Res*, 22: 282, 1968.
- DÜRST, M.; FISSMAN, L.; IKENBERG, H. & zur HAUSEN, H.** A new type of papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsies from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 80: 3812, 1983.
- FAVREAU, J.J.** Papillomavirus, Herpes virus et cancer de la vulve. *Rev fr Gynécobstét*, 80: 383, 1985.
- FERENCZY, A.; MITAO, M.; NAGAI, N. et al.** Latent papillomavirus and recurring genital wart. *N Engl J Med*, 313: 784, 1985.
- FRIEDRICH, E.G.** Reversible vulvar atypia: A case report. *Obstet Gynecol*, 39: 173, 1972.
- FRIEDRICH, E.G.; WILKINSON, E.J. & FU, Y.S.** Carcinoma in situ of the vulva: a continuing challenge. *Am J Obstet Gynecol* 136: 830, 1980.
- FRIEDRICH, E.G.** *Vulvar diseases*. 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1983.

- _____. The vulva vestibule. *J Reprod Med*, 28: 773, 1983.
- FU, Y.S.; REAGAN, J.W. & RICHART, R.M.** Definition of precursors. *Gynecol Oncol*, 12:9222, 1981.
- GISSMANN, L. & zur HAUSEN, H.** Human papilloma viruses: physical mapping and genetic heterogeneity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 73: 1310, 1976.
- _____. Partial characterization of viral DNA from human genital warts (condilomata acuminata). *Int J Cancer*, 25: 605, 1980.
- GISSMANN, L.; DIEHL, V.; SCHULZ-COULON, H. & zur HAUSEN, H.** Molecular cloning and characterization of human papillomavirus DNA from a laryngeal papilloma. *J Virol*, 44: 393, 1982.
- GISSMANN, L.; WOLNIK, L.; IKENBERG, H. et al.** Human papillomavirus types 6 and 11 DNA. Sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 80: 560, 1983.
- GOLDSCHMIDT, H. & KLIGMAN, M.M.** Experimental inoculation of humans with ectodermotropic viruses. *J Invest Derm*, 31: 175, 1958.
- GORTHEY, R.L. & KREMB, M.A.** Vulvar condylomata acuminata complicating labor. *Obstet Gynecol*, 4: 67, 1954.
- GROSS, G.; HAGEDORN, M.; IKENBERG, H. et al.** Bowenoid papulosis: Presence of human papillomavirus structural antigens and HPV 16 related DNA sequences. *Arch Dermatol*, 12: 858, 1985.
- GROSS, G.** Lesions of the male and female external genitalia associated with human papillomaviruses. In: **SYRJÄNEN, K.J., GISSMANN, L. & KOSS, L.** (Eds). *Papillomaviruses and human diseases*. Heidelberg, Springer-Verlag, 1987.
- GROWDON, W.A., FU, Y.S., LEBHERB, T.B. et al.** Pruritic vulvar squamous papillomatosis: Evidence for human papillomavirus etiology. *Obstet Gynecol*, 66: 564, 1985.
- GRUSSENDORF, E. & BÄR, T.** Condylomata acuminata associated with Morbus Bowen (*Carcinoma In Situ*). A light and electron microscopic study. *Dermatologica*, 155: 50, 1977.
- HILLS, E. & LAVERTY, C.R.** Electron microscopic detection of papillomavirus particles in selected koilocytotic cells in a routine cervical smear. *Acta Cytol*, 23: 53, 1979.
- IKENBERG, H.; GISSMANN, L.; GROSS, G. et al.** Human papillomavirus type 16 DNA in genital Bowen's disease and in bowenoid papulosis. *Int J Cancer*, 32: 563, 1983.
- IKENBERG, H.** Human papillomavirus DNA in invasive genital carcinomas. In: **GROSS, G.; JABLONSKA, S.; PFISTER, H. & STEGNER, H.E.** (Eds). *Genital papillomavirus infections: Modern diagnosis and treatment*. Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag, 1990.
- JABLONSKA, S.; DABROWSKI, J. & JAKUBOWICZ, K.** Epidermodysplasia verruciformis as a model in studies on the role of papoviruses in oncogenesis. *Cancer Res*, 32: 583, 1982.
- JACYNTHO, C.M.A.** Condiloma genital: Importância do teste do azul do toluidina na avaliação masculina. Tese de Mestrado. UFRJ. Rio de Janeiro, 1989.
- JANNKE, H.A. & ISOLAN, T.B.** Papulose bowenóide. Doença sexualmente transmissível? *J Bras Doenças Sex Transm*, 1: 97, 1989.
- JENKIS, H.M. L & RILEY, V.C.** A review of outpatient management of female genital warts. *Br J Clin Pract*, 34: 273, 1980.
- JENSON, A.B.; ROSENTHAL, J.; OLSON, C.; PASS, F.; LANCASTER, W.D. & SHAH, K.** Immunologic relatedness of papillomaviruses from different species. *JNCI*, 64: 495, 1980.
- JENSON, B.A.; KURMAN, R.J. & LANCASTER, W.D.** Tissue effects of and host response to human papillomavirus infection. In: **REID, R.** *Human papillomavirus*. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14: 397, 1987.
- JUDGE, J.R.** Giant condyloma acuminatum involving vulva and rectum. *Arch Path*, 88: 46, 1969.
- JUVÉ, X.; GISPÉRT, M.F. & DEXEUS, S.** Vulva, vagina e pene associados a la patologia cervical. In: **DEUXEUS, S.; LÓPEZ-MARIN, L.; LABASTIDA, R. & CARARACH, M.** *Tratado e Atlas de Patologia Cervical - Colposcopia, microcolpohisteroscopia*. Barcelona, Salvat, 1989.
- KIENZLER, J.L.** Humoral immunity to human papillomaviruses. *Clin Dermatol*, 3: 144, 1985.
- KINGHORN, G.R.** Genital warts: incidence of associated genital infections. *Br J Dermatol*, 99: 405, 1978.
- KOSS, L.G. & DURFEE, G.R.** Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann NY Acad Sci*, 63: 1245, 1956.
- KOVI, J.; TILLMAN, L. & LEE, S.M.** Malignant transformation of condyloma acuminatum. *Am J Clin Pathol*, 61: 702, 1974.
- KURMAN, R.J.; SHAH, K.H.; LANCASTER, W.D. & JENSON, A.B.** Immunolocalization of papillomavirus antigens in cervical dysplasia and vulvar condyloma. *Am J Obstet Gynecol*, 140: 931, 1981.
- KURMAN, R.J.; JENSON, A.B. & LANCASTER, W.D.** Papillomavirus infection of the cervix: 2. Relationship to intraepithelial neoplasia based on the presence of specific viral structural proteins. *Am J Surg Pathol*, 7: 39, 1983.
- LACK, E.E.; JENSON, A.B.; SMITH, H.G.; HEALY, G.B.; PASS, F. & VALUTER, G.F.** Immunoperoxidase localization of human papillomavirus in laryngeal papillomas. *Intervirology*, 14: 148, 1980.
- LANCASTER, W.D.; CASTELLANO, C.; SANTOS, C.; DELGADO, G.; KURMAN, R.J. & JENSON, A.B.** Human papillomavirus deoxyribonucleic acid in cervical carcinoma from primary and metastatic sites. *Am J Obstet Gynecol*, 154: 115, 1986.
- LANCASTER, W.D.; JENSON, A.B.** Human papillomavirus infections and anogenital neoplasia: speculations for the future. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14: 601, 1987.
- LISTER, U.M. & AKINLA, O.** Carcinoma of the vulva in childhood. *J Obstet Gynecol Br Cwlth*, 79: 470, 1972.
- LLOYD, K.M.** Multicentric pigmented disease of the groin. *Arch Dermatol*, 101: 48, 1970.
- LÖRINCZ, A.T.** Detection of human papillomavirus infection by nucleic acid hybridization. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14: 451, 1987.
- MASSING, A.M. & EPSTEIN, W.N.** Natural history of warts. A two-year study. *Arch Dermatol*, 87: 306, 1963.
- MCCANCE, D.J.; CAMPION, M.J.; BARAM, A. & SINGER, A.** Risk of transmission of human papillomavirus by vagina specula. *Lancet*, 4: 816, 1986.
- MCCANCE, D.J.** Human papillomavirus and cancer. *Biochem Biophys Acta*, 823: 195, 1986.
- MCCANCE, D.J. & SINGER, A.** The importance of HPV infections in the male and female genital tract and their relationship to cervical neoplasia. In: *Banbury Report 21: Viral etiology of cervical cancer*. Cold Spring Harbor, New York. Cold Spring Harbor Laboratory, 1986.
- MEISELS, A. & FORTIN, R.** Condylomatous lesions of the cervix and vagina: I. Cytologic patterns. *Acta Cytol*, 20: 505, 1976.
- MEISELS, A.; FORTIN, R. & ROY, M.** Condylomatous lesions of the cervix. II. Cytologic, colposcopic and histopathologic study. *Acta Cytol*, 21: 379, 1977.
- MEISELS, A.; ROY, M.; FORTIER, M.; MORIN, C.; CASAS-CORDERO, M.; SHAH, K.V. & TURGEON, H.** Human papillomavirus infection of the cervix. The atypical condyloma. *Acta Cytol*, 25: 7, 1981.
- MEISELS, A. & MORIN, C.** Human papillomavirus and cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*, 12: 111, 1981.
- MEISELS, A.; MORIN, C. & CASAS-CORDERO, M.** Human papillomavirus infection of the uterine cervix. *Intern J Gynecol Pathol*, 1: 75, 1982.

- MORIN, C. & MEISELS, A.** Human papillomavirus infection of the uterine cervix. *Acta Cytol*, 24: 82, 1980.
- MORIN, C.; BRAUN, L.; CASAS-CORDERO, M.; SHAH, K.V.; ROY, M.; FORTIER, M. & MEISELS, A.** Confirmation of the papillomavirus etiology of condylomatous cervix lesions by the Peroxidase-Antiperoxidase Technique. *JNCI*, 66: 831, 1981.
- MORRIS, H.H.B.; GATTER, K.C.; SYKES, G.; CASEMORE, V. & MASON, D.Y.** Langerhans' cells in human cervical epithelium: effects of wart virus infection and intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynecol*, 90: 412, 1983.
- MORISON, W.L.** *In vitro* assay of cell-mediated immunity to human wart antigen. *Br J Dermatol*, 99: 531, 1974.
- NAIB, Z.N. & MAJUKAWA, N.** Identification of condyloma acuminata cells in routine vaginal smears. *Obstet Gynecol*, 13: 735, 1961.
- OBALEK, S.; JABLONSKA, S.; BEAUDENOMI, S. et al** Bowenoid papulosis of the male and female genitalia: Risk of cervical neoplasia. *J Am Acad Dermatol*, 14: 433, 1986.
- ORIEL, J.D. & ALMEIDA, J.D.** Demonstration of virus particles in human genital warts. *Br J Vener Dis*, 46: 37, 1970.
- ORIEL, J.D.** Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis*, 47: 1, 1971a.
- _____. Anal warts and anal coitus. *Br J Vener Dis*, 47: 373, 1971b.
- _____. Genital warts. In: **HOLMES, K.K.; MARDH, P.; SPARLING, P.F. & WIESNER, P.J.** (Eds). *Sexually Transmitted Diseases*. New York, McGraw-Hill, 1984.
- OSTROW, R.S.; ZACHOW, K.R.; NIIMURA, M.; OKAGAKI, T.; MULLER, S.; BENDER, M. & FARAS, A.J.** Detection of papillomavirus DNA in human semen. *Science*, 231: 731, 1986.
- PAGET, J.** Notes of a clinical lecture on syphilitic disease of the rectum and colon. *Med Times and Gazette*, 1: 279, 1865.
- PAPANICOLAOU, G.N.** The sexual cycle in the human female as revealed by vaginal smears. *Am J Anat*, 52: 519, 1933.
- PASSOS, M.R.L. & GOULART FILHO, R.A.** Dados estatísticos. In: **PASSOS, M.R.L.** (Ed). *Doenças Sexualmente Transmissíveis*. 3ª ed. Rio de Janeiro, Cultura Médica, 1989.
- PETRUCCO, D.M.; SEAMARK, R.F.; HOLMES, K.; FORBES, I.J. & SYMONS, R.G.** Changes in lymphocytes function during pregnancy. *Br J Obstet Gynecol*, 83: 245, 1976.
- PILOTTI, S.; ROTOLA, A.; D'AMATO, L.; DI LUCA, D.; SHAH, K.V.; CASAL, E. & RILKE, F.** Vulvar carcinoma: search for sequences homologous to human papillomavirus and herpes simplex virus DNA. *Mod Pathol*, 3: 442, 1990.
- PUROLA, E. & SAVIA, E.** Cytology and gynecologic condiloma acuminatum. *Acta Cytol*, 21: 26, 1977.
- RAVOGLI, A.** Condyloma acuminatum of the anal region in the male. *J Amer Med Ass*, 67: 109, 1916.
- REID, R.; LAVERTY, C.R.; COPPLESON, M. et al.** Noncondylomatous cervical wart virus infection. *Obstet Gynecol*, 55: 476, 1980.
- REID, R.; CRUM, C.D.; HERWSCHMAN, B.R. et al.** Genital warts and cervical cancer. III. Subclinical papillomaviral infection and cervical neoplasia are linked by a spectrum of continuous morphologic and biologic change. *Cancer*, 53: 943, 1984.
- REID, R.** Preface. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14: 407, 1987.
- REID, R.; GREENBERG, M.; JENSON, A.B. et al.** Sexually transmitted papillomaviral infections. I. The anatomic distribution and pathologic grade of neoplastic lesions associated with different viral types. *Am J Obstet Gynecol*, 156: 212, 1987.
- RHATIGAM, R.M. & SAFOS, R.O.** Condyloma acuminatum and squamous carcinoma of the-vulva. *South Med J*, 70: 591, 1977.
- ROSEMBERG, S.K.; GREENBERG, M.D. & REID, R.** Sexually transmitted papillomaviral infection in men. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14: 495, 1987.
- ROUS, P. & BEARD, J.W.** The progression to carcinoma of virus induced rabbit papillomas (Shope). *J Exp Med*, 62: 523, 1935.
- _____. The effect of chemical carcinogens on virus-induced rabbit papillomas. *J Exp Med*, 79: 511, 1944.
- ROWSON, K.E.K. & MAHY, B.W.J.** Human papova (wart) virus. *Bacteriol Rev*, 31: 110, 1967.
- ROY, M.; MEISELS, A.; FORTIER, M. et al.** Vaginal condylomata: A human papillomavirus infection. *Clin Obstet Gynecol*, 24: 461, 1981.
- SAIT, M.A. & GARG, B.A.** Condylomata in children: report of four cases. *Genitourin Med*, 61: 338, 1985.
- SCHOFIELD, C.B.S.** Seasonal variations in the reported incidence of sexually transmitted diseases in Scotland (1972-1976). *Br J Vener Dis*, 55: 218, 1979.
- SEDLACEK, T.U.; CUNNANE, M. & CAPINIELLO, V.** Colposcopy in the diagnosis of penile condyloma. *Am J Obstet Gynecol*, 154: 494, 1986.
- SERRA, A.** Studi sul virus della verruca del papilloma del condiloma acuminato. *Gior Ital Mal Ven*, 65: 1808, 1924.
- SHAFEEK, M.A.; OSMAN, M.I. & HUSSEIN, M.A.** Carcinoma of the vulva arising in condilomata acuminata. *Obstet Gynecol*, 54: 120, 1979.
- SHOPE, R.E.** Infectious papillomatosis of rabbits; with a note on the histopathology. *J Exp Med*, 58: 706, 1933.
- SINGER, A.; CAMPION, M.J.; CLARKSON, P.K. et al.** Recognition of subclinical human papillomavirus infection of the vulva. *J Report Med*, 31: 985, 1986.
- SKINNER, M.S.; STERNBERG, W.N.; ICHINOSE, H. & COLLINS, J.** Spontaneous regression of Bowenoid atypia of the vulva. *Obstet Gynecol*, 42: 40, 1973.
- SOTHERN, E.M.** Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol*, 98: 503, 1975.
- STRAUSS, M.J.; SHAW, E.W.; BUNTING, H. & MELNICK, J.L.** "Crystalline" virus-like particles from skin papillomas characterized by intranuclear inclusion bodies. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 72: 46, 1949.
- SYRJÄNEN, K.J.** Histological and cytological evidence of a condylomatous lesion in association with an invasive carcinoma of uterine cervix. *Arch. Geschwulstforsch*, 49: 436, 1979.
- _____. Epidemiology of human papillomavirus (HPV) infections and their associations with genital squamous cell cancer. *APMIS*, 97: 957, 1989.
- TANG, C.K.; SHEMETA, D.W. & WOOD, C.** Congenital condylomata acuminata. *Am J Obstet Gynecol*, 131: 912, 1978.
- TEOKHAROV, B.A.** Non-gonococcal infections of the female genitalia. *Br J Vener Dis*, 45: 334, 1969.
- TIDY, J.A.; VOUSDEN, K.H. & FARREL, P.J.** Relation between infection with a subtype of HPV 16 and cervical neoplasia. *Lancet*, 1: 1225, 1989.
- ULBRIGHT, T.M.; STEHMAN, F.B.; ROTH, L.M.; EHRlich, C.E. & RANSBURG, R.C.** Bowenoid dysplasia of the vulva. *Cancer*, 50: 2910, 1982.
- VILLA, L.L. & FRANCO, E.L.F.** Epidemiologic correlates of cervical neoplasia and risk of human papillomavirus infection in asymptomatic women in Brazil. *JNCI*, 81: 332, 1989.
- von KROGH, G.** Warts: Immunologic factors of prognostic significance. *Int J Dermatol*, 18: 195, 1979.
- WADE, T.R.; LOPF, A.W.; ACKERMAN, B.** Bowenoid papulosis of the penis. *Cancer*, 42: 1890, 1978.
- _____. Bowenoid papulosis of the genitalia. *Arch Dermatol*, 115:

306, 1979.

WALKER, T.R.; SINGER, A.; DYSON, J. et al. The natural history of cervical epithelial abnormalities in patients with vulval warts. *Br J Vener Dis*, 59: 327, 1984.

WALKINSHAW, S.A.; DODGSON, J.; McCANCE, D.J. & DUNCAN, I.D. Risk factors in the development of cervical intraepithelial neoplasia in women with vulval warts. *Genitourin Med*, 64: 316, 1988.

WARHOL, M.J.; PINKUS, G.S.; RICE, R.H.; EL-TAWIL, G.H.; LANCASTER, W.D.; JENSON, A.B. & KURMAN, R.J. Papillomavirus infection of the cervix. III: Relationship of the presence of viral structural proteins to the expression of involucrin. *Int J Gynecol Pathol*, 3: 71, 1984.

WHITE, T.Y.; ARNHEIN, N. & ERLICH, H.A. The polymerase chain reaction. *Trends in Genetics*, 5: 185, 1989.

WICHENDEN, C.; MALCOLM, A.D.B.; STEELE, A. et al. Screening for wart virus infection in normal and abnormal cervixes by hybridisation of cervical scrapes. *Lancet*, 1: 65, 1985.

WILKINSON, E.J.; KNEALE, B. & LYNCH, P.J. Report of the

ISSVD Terminology Committee. *J Reprod Med*, 31: 973, 1986.

WILSON, J. Extensive vulval condylomata acuminata necessitating cesarian section. *Aust NZ J Obstet Gynecol*, 13: 121, 1973.

WOODRUFF, J.D.; BRAUN, L.; CAVALIERI, R.; GUPTA, P.; PASS, F. & SHAH, K.V. Immunologic identification of papillomavirus antigen in condiloma tissues from the female genital tract. *Obstet Gynecol*, 56: 727, 1980.

WRIGHT, R.A. & JUDSON, F.N. Relative and seasonal incidences of the sexually transmitted diseases: A two-year statistical review. *Br J Vener Dis*, 54: 433, 1978.

zur HAUSEN, H.; MEINHOF, W.; SCHREIBER, W. & BORNKAMM, G.W. Attempts to detect virus-specific sequences in human tumours. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer*, 13: 650, 1974.

zur HAUSEN, H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res*, 36: 530, 1976.

_____. Human papillomavirus and their possible role in squamous cell carcinomas. Current topics. *Microbiol Immunol*, 78: 1, 1977.

DST Doenças Sexualmente Transmissíveis

VIDEO PROGRAMA

Prof.: Mauro Romero

Chefe do setor de DST, professor e coordenador do curso de DST da UFF.

O curso de DST da UFF é o único curso de especialização em DST da UFF ser a única Faculdade que tem a disciplina de DST para alunos de graduação em medicina. O setor de DST da UFF é credenciado pelo Ministério da Saúde como Centro de Referência Nacional em DST, no qual é ministrado treinamento para profissionais de Saúde de todo o Brasil.

VÍDEO-PROGRAMA 1

Fita nº 1 (120')

EDUCAÇÃO E SAÚDE

GONORRÉIA

URETRITE NÃO GONOCÓCICA

VÍDEO-PROGRAMA 2

Fita nº 2 (120')

SÍFILIS

CANCRO MOLE

LINFOGRANULOMA VENÉREO

DONOVANOSE

HERPES GENITAL

VÍDEO-PROGRAMA 3

Fita nº 3 (120')

PAPILOMA VIROSE GENITAL

(CONDILOMA ACUMINADO)

CORRIMENTO VAGINAL

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Fax. (021) 263-6770

(021) 269-0655 / 263-1767 / 233-5098

233-5098 / 233-6030 / 263-6770

INBRAM - Av. Passos, 101 s/ 808

Rio de Janeiro - RJ - CEP.: 20051-040

ACEITAMOS TODOS
OS CARTÕES DE CRÉDITO

Fitas VHs 120'

Preço por fita:

R\$ 62,00

A Genética Molecular da Resistência a Drogas em *Mycobacterium tuberculosis*

Cícero Carlos de Freitas¹ e Alexandre Gil de Freitas²

¹ Professor Titular e Chefe do Laboratório de Antibióticos, Departamento de Biologia Celular e Molecular, Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense (UFF), 24001-970 - Niterói, RJ

² Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Resumo:

A tuberculose (TB) é a mais devastadora das doenças infecciosas, em todo o mundo. O seu ressurgimento, em muitos países industrializados, agravado pelo aparecimento de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes às drogas usadas em sua terapia, despertou um grande interesse pelo entendimento dos mecanismos desta resistência. Por causa de uma relativa negligência nas pesquisas sobre a TB, no passado, e do lento desenvolvimento de técnicas genéticas para estudar as infecções por micobactérias, os mecanismos macromoleculares de resistência às drogas em *M. tuberculosis* eram desconhecidos até bem pouco tempo. Neste trabalho, nós discutimos os mais recentes avanços nos estudos sobre os mecanismos de resistência às três principais drogas anti-TB: isoniazida, rifampicina e estreptomicina. Enquanto os mecanismos de resistência à rifampicina e à estreptomicina são semelhantes àqueles encontrados em outras bactérias, a sensibilidade e a resistência à isoniazida são específicas da *M. tuberculosis*. Até agora, foi demonstrado o envolvimento de mutações em dois sítios cromossômicos: *katG* e *inhA*, com a resistência da *M. tuberculosis* à isoniazida. A identificação e a caracterização de mutações responsáveis por resistência abrem novas possibilidades para a rápida detecção de cepas de *M. tuberculosis* resistentes aos quimioterápicos. Além disto, o entendimento dos mecanismos moleculares desta resistência e da ação destas drogas pode, eventualmente, contribuir para uma modelagem, mais racional, de novos compostos anti-TB.

Palavras chaves: antibioticoterapia, AIDS, HIV, *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculose.

Summary

Tuberculosis (TB), one of the most harmful infectious diseases, has resurged during the past decade in many industrialized countries and strains of *Mycobacterium tuberculosis* (its etiological agent) that are resistant to one or more of the main antituberculous drugs are emerging. The recent resurgence of TB together with outbreaks of multidrug-resistant tuberculosis has focused attention on understanding the mechanisms of such drug resistance. Because of the relative neglect of TB research in the

past and late arrival of mycobacterial genetic tools, the molecular mechanisms of drug resistance in TB remained largely unknown until very recently. In this paper, we review recent progress on the mechanism of resistance to three major anti-TB drugs: isoniazid, rifampicin, and streptomycin. While the resistance mechanisms for rifampicin and streptomycin are similar to those found in other bacteria, isoniazid susceptibility and resistance are unique to *M. tuberculosis*. So far, mutations in two chromosomal loci, *katG* and *inhA* have been found to be involved in isoniazid resistance in TB. Identification and characterization of mutations responsible for resistance open up new possibilities for rapid detection of drug-resistant strains. Molecular understanding of drug resistance and drug action in *M. tuberculosis* may eventually lead to rational design of new anti-TB drugs. This is how Ying Zhang and Douglas Young summarize their report: Molecular genetics of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* (J. Antimicrob. Chemother., 34: 313-319, 1994).

Key words: antibiotic therapy, AIDS, HIV, *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis.

Introdução

O tratamento efetivo da tuberculose (TB), somente alcançado nos idos das décadas de 50 e 60, fez nascer a esperança de que esta doença seria logo controlada ou mesmo erradicada. Entretanto, embora uma dramática redução em sua incidência tenha sido conseguida na maioria dos países industrializados, a tuberculose continua sendo uma das doenças infecciosas com mais altos índices de mortalidade no mundo, matando, estimadamente, de 2 a 3 milhões de pacientes, a cada ano¹. O recente ressurgimento da TB, associado, parcialmente, à pandemia do HIV, voltou a ser uma das maiores preocupações da saúde pública. Apesar da existência, na literatura, de relatos sobre cepas de *M. tuberculosis* multirresistentes a drogas (TB-MRDs)², a atual transmissão ativa destas cepas, nos Estados Unidos, não tem precedentes e representa um novo desafio à quimioterapia destes pacientes³. Após anos de relativo descaso, um esforço científico concentrado vem sendo feito, no sentido de aplicar os métodos modernos da genética bacteriana na análise de micobactérias patogênicas. Neste artigo, nós revisamos os recentes progressos no entendimento das bases genéticas da resistência a drogas em *M. tuberculosis* e discutimos o potencial da aplicação desses achados no desenvolvimento de meios que permitam o aprimoramento do controle da doença.

Com esta introdução, Ying Zhang e Douglas Young convenceram-nos da importância de levarmos aos leitores do JBDST o conteúdo de seu Trabalho: Molecular genetics of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* (J. Antimicrob. Chemother., 34: 313-319, 1994).

Tratamento da tuberculose (TB)

A estreptomicina, descoberta por Selman Wakman em 1944, foi a primeira droga efetiva no tratamento da TB. Todavia, logo foi demonstrado que a terapia com um único antibiótico levava à seleção de cepas resistentes da bactéria e, portanto, uma série de tratamentos com associações de novas drogas foi posta em prática. Os chamados regimes de tratamento ótimo, usados correntemente, empregam a combinação de isoniazida, rifampicina e pirazinamida; enquanto algumas drogas secundárias, tais como: estreptomicina, etambutol e etionamida são utilizadas como terapia alternativa. A fim de eliminar as bactérias persistentes, o tratamento deve ser mantido por um período de pelo menos 6 meses. Embora o regime completo de tratamento com as três drogas iniba, efetivamente, o crescimento das variantes resistentes, tratamento parcial ou incompleto pode resultar na seleção de cepas da *M. tuberculosis* multirresistentes a drogas (TB-MRDs). Esta ocorrência foi demonstrada, de forma incontestável, em surtos epidêmicos de TB, nos Estados Unidos, frequentemente associados com infecção fatal de pacientes HIV positivos^{3,4,5}. Com o objetivo de criar condições de diagnóstico e controle de TB-MRDs, um grande esforço está sendo feito, para o entendimento das bases genéticas da resistência a drogas em *M. tuberculosis*.

Genética molecular das micobactérias

As micobactérias patogênicas, principalmente *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* e *Mycobacterium avium-intracelular*; dificultam, bastante, os estudos dos geneticistas, devido à baixa velocidade de crescimento, à espessa parede celular e à tendência à formação de agregados celulares. O uso das técnicas da genética molecular, nos estudos das micobactérias, foi muito estimulado, na metade da década de 80, com os esforços realizados para produzir antígenos proteicos de *M. leprae*. A técnica do ADN-recombinante trouxe a solução para o problema do cultivo, *in vitro*, da *M. leprae*. Estes estudos evoluíram e permitiram tentativas para expressar os genes codificadores de antígenos na região daqueles da vacina BCG⁶. Hoje, já dispomos de uma considerável massa de informações sobre as estruturas dos genomas das *M. tuberculosis* e *M. leprae*, com determinações de suas sequências de nucleotídeos sendo o maior desafio atual para os estudiosos da genética dessas espécies. Uma variedade de técnicas permite a introdução de genes em micobactérias⁷; contudo, ainda não foi desenvolvida aquela que possibilite a separação dos genes dos cromossomos dessas células. As técnicas genéticas já disponíveis, entretanto, têm contribuído para o progresso dos estudos sobre mecanismos de ação e de resistência para as drogas usadas no combate às infecções provocadas por essas bactérias.

Existe um número bem definido de mecanismos, através dos quais as bactérias se tornam resistentes às drogas. A inativação da droga, pela ação de uma enzima inativadora específica, é um mecanismo comum, no caso dos antibióticos do grupo dos beta-lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas), por exemplo, com genes codificadores de enzimas relevantes sendo frequentemente disseminados por meio de elementos genéticos (ADNs) móveis: plasmídios e transposons. Alternativamente, a resistência pode

ser gerada por alterações bioquímicas que resultem na modificação do alvo (receptor) da droga. Diminuição da concentração intracelular da droga, como decorrência da diminuição à sua permeabilidade ou de um aumento no seu efluxo (processo celular ativo de eliminação da droga do citoplasma), é outro mecanismo de resistência. Apesar de muitos estudos bioquímicos terem investigado ação de drogas em micobactérias (ver referência 8, para revisão), as bases genéticas da resistência às drogas nestes microrganismos eram completamente desconhecidas até bem recentemente, quando Martin et al., 1990⁹ deram a primeira contribuição neste sentido, ao identificarem as bases genéticas da resistência a drogas em *Mycobacterium fortuitum*. A resistência à ulfonamida, em *M. fortuitum*, foi mostrado ser provocada por inativação através de uma enzima codificada em um transposon. Este é apenas um exemplo de mecanismo de resistência em micobactérias. Os estudos genéticos posteriores, descritos a seguir, enfocam todas as mutações que afetam as regiões do cromossoma, nas cepas resistentes, em vez de tratar das aquisições (via plasmídios e transposons) das enzimas inativadoras.

Resistência à isoniazida

A isoniazida tem uma marcante especificidade para a *M. Tuberculosis*, com uma concentração mínima inibitória (CMI) de 0,2mg/ml. As CMIs para as outras espécies de micobactérias variam de 1 a 10mg/ml, enquanto para os outros gêneros de bactérias, são superiores a 500mg/ml. As explicações possíveis para esta especificidade incluem: a) a presença de um alvo sensível, na *M. tuberculosis*; b) a potencialização da ação da droga, nesta espécie, pelo aumento da captação ou por inativação intracelular da droga; e c) a presença de antagonistas, nas outras bactérias (ver Zhang & Young, 1993, para revisão)¹⁰. Evidências bioquímicas sugerem que a isoniazida pode, preferencialmente, inibir a síntese de ácidos graxos com cadeiras ramificadas, que são incorporados na estrutura da parede celular de micobactérias⁸. Há, também, indicações de que a toxicidade da isoniazida possa ser mediada por radicais oxidativos. A transformação com um gene, que codifica para o complexo enzimático catalase-peroxidase, na *M. tuberculosis*, confere uma limitada susceptibilidade à isoniazida, em cepas mutantes de *E. coli* não portadoras de atividade endógena de catalase¹¹; mais interessante, ainda: cepas de *E. coli*, mutadas no sítio de regulação dos mecanismos de defesa por via oxidativa (mutantes oxyR), também perdem a sua resistência intrínseca à isoniazida¹². Ainda não se sabe se a inibição da síntese de ácido micólico e a toxicidade oxidativa em *E. coli* são fenômenos interligados ou se representam modos distintos de ação da isoniazida. Estudos recentes identificaram dois genes de micobactérias, que estão alterados nos isolados resistentes à isoniazida.

Gene KatG

Há muito, é sabido que o desenvolvimento da resistência à isoniazida está frequentemente associado à perda das atividades de catalase e de peroxidase¹³. Experiência genética recente permitiu demonstrar uma ligação entre a isoniazida e o complexo enzimático catalase-peroxidase. Por outro lado, foi mostrado que

cepas clínicas de *M. tuberculosis*, resistentes a altas concentrações de isoniazida (CMI > 50 mg/ml)¹¹, não apresentavam o gene KatG, codificador daquele complexo, e que a transformação dessas cepas, com KatG funcional, restaurava a sensibilidade à droga¹⁴. Testes das cepas resistentes à isoniazida, com o uso da técnica "Southern blot", indicam que a deleção do gene KatG é um fato relativamente raro, observado em epanas 10 a 20% dos isolados catalase-peroxidase negativos; estudos posteriores, entretanto, revelaram pequenas deleções e pontos de mutações como as causas mais frequentes da mutação do KatG¹⁵. O papel do KatG na ação da isoniazida ainda não foi definido: a conversão da droga a um intermediário ativo (mediada pela peroxidase), no citoplasma da célula bacteriana, é uma hipótese levantada, que carece de comprovação^{8,10}. Isolados de *M. tuberculosis*, resistentes a concentrações intermediárias de isoniazida, frequentemente apresentam alguma atividade de catalase e são, portanto, motivo de interesse de estudos de transformações com o gene KatG da cepa selvagem. Nós temos observado uma cepa catalase positiva, na qual a transformação com KatG restabeleceu a sensibilidade à droga, sugerindo a presença de um alelo do KatG, que retém a atividade enzimática, embora tendo perdido a habilidade para potencializar a ação da isoniazida; entretanto, em uma segunda cepa, a transformação com KatG não induziu resistência à droga (Zang & Young, dados não publicados). Esta última observação sugere que mutações fora do gene KatG podem, também, conferir resistência à isoniazida.

Gene inhA

O papel do gene KatG, na ação da isoniazida, foi inicialmente demonstrado em experiências nas quais foram usados clones de *M. tuberculosis*, obtidos pela técnica do ADN-recombinante, para transferir sensibilidade a um mutante de *Mycobacterium smegmatis* resistente àquela droga¹¹. Em trabalho equivalente e recíproco, Banerjee et al., 1994¹⁶ empregaram clones para transferir resistências. Um único gene (o inhA, que codifica para uma proteína de 32kd, homóloga a uma enzima bacteriana envolvida na biossíntese de ácido graxo) foi capaz de promover aumento de resistência à isoniazida, através de plasmídeo, em cepas de *M. smegmatis* e de *Mycobacterium bovis*. A análise da sequência do gene inhA, em isolados dessas duas micobactérias resistentes à isoniazida, revelou um único ponto de mutação: substituição de uma serina por uma alanina, na posição 94; uma experiência com troca de alelo, em *M. smegmatis*, levou à comprovação de que esta mutação foi a responsável pela resistência à droga. Estas observações sugerem, muito fortemente, que o gene inhA codifica para a síntese da enzima alvo da isoniazida e que resistência a esta substância pode ser desenvolvida por amplificação do alvo ou por mutação ponto específica¹⁶. Um dado experimental posterior e muito interessante, relacionado ao gene inhA, é que: a resistência à isoniazida é acompanhada de resistência à etionamida (uma droga antimicobactéria, estruturalmente relacionada àquela), cuja atividade bactericida é atribuída, também, à sua ação inibitória sobre a síntese de ácido micólico⁸. A enzima codificada pelo gene inhA pode representar o alvo comum para as duas drogas, embora resistência cruzada entre estes dois agentes tenha sido observada em

uma minoria de cepas; enquanto o gene KatG parece não exercer qualquer papel no caso da resistência à etionamida.

Resistência à rifampicina

A rifampicina (inicialmente isolada de *Streptomyces mediterranei*, em 1993) é um antibiótico de largo espectro, que, juntamente com a isoniazida, é fundamental no combate à tuberculose. Está bem definida, a nível de outras bactérias, que a rifampicina inibe a síntese de ARN, ao se ligar à subunidade beta da molécula da enzima ARN-polimerase. Mutações no gene rpoB da *M. tuberculosis*, que codifica para a subunidade beta, confere resistência à rifampicina. Recentemente, os genes rpoB da *M. tuberculosis*, e da *M. leprae* foram clonados e analisados, em cepas sensíveis e resistentes à rifampicina^{17,18}. De 66 isolados clínicos de *M. tuberculosis* resistentes à rifampicina, 64 apresentaram pontos de mutação para um conjunto de 23 aminoácidos (correspondentes aos resíduos 511 a 533 do rpoB de *E. coli*), previamente reconhecidos como uma região proeminente para mutações que conferem resistência à rifampicina em *E. coli*. Quase 50% dos isolados tinham uma única mutação (serina para leucina, na posição 531), com a troca de histidina por tirosina (na posição 526) tendo sido identificada em 8 cepas independentes¹⁸. Semelhantemente, 8 de cada 9 isolados de *M. tuberculosis* resistentes à rifampicina tinham mutações que afetavam a serina da posição 531 (posição 425, na *M. leprae*)¹⁷. Mutações em uma segunda região do gene RpoB (aminoácidos 563 a 572) estão associados com resistência à rifampicina em *E. coli*¹⁹; fato que ressalta a importância do mapeamento desta região, em mutantes de *M. tuberculosis*.

Resistência à estreptomicina

A estreptomicina é, também, um antibiótico de largo espectro, com o seu modo de ação bem estabelecido e envolvendo a inibição da síntese de proteínas, através de sua interação com a subunidade ribossomal de 30S. Mutações que afetam 2 genes têm sido identificadas em isolados de *M. tuberculosis* resistentes à estreptomicina^{20, 21}. De um total de 38 isolados, 20 (52,6%) exibiram pontos de mutação que resultaram na substituição de um único aminoácido (lisina-43 para argina ou treonina, ou lisina-88 para arginina), na proteína ribossomal S12, codificada pelo gene rpsL (ou StrA). Nove outros isolados resistentes apresentaram mutações no gene codificador do ARN ribossomal de 16S; destes, 6 tinham sofrido a conversão de A para C, na posição 513, enquanto nos outros 3, a conversão havia sido de C para T, na posição 518.

Múltipla resistência às drogas

A emergência de cepas multirresistentes às drogas (CMRDs) é um dos maiores desafios no tratamento e controle da TB e impõe a urgente necessidade de que entendamos os mecanismos por meio dos quais as cepas de *M. tuberculosis* adquirem esta multirresistência. A princípio, as CMRDs poderiam surgir pela aquisição sequencial de resistências individualizadas, ou por meio de troca única, que confira resistência pleiotrópica: um sistema de efluxo ativo, comparável ao locus mar nas enterobactérias, por exemplo²². Experiência clínica, documentado o desenvolvimento

saucioso de resistência isolada às drogas, durante terapia inadequada, vem ao encontro da hipótese de que este processo sequencial de aquisição de resistência é o mais provável mecanismo para o aparecimento de CMRDs; fato reforçado pelas descobertas das mutações individuais *KatG*, *rpoB* e *rpsL* em uma cepa multirresistente¹⁵. Em análise separada, entretanto, Morris et al.²¹, trabalhando com 5 isolados de *M. tuberculosis* multirresistentes, concluíram que a resistência à estreptomicina não poderia ser explicada por mutações no gene *rpsL*, nem no gene codificador do ARN ribossomal de 16S; deste modo, portanto, a possível existência de novos mecanismos de resistência em CMRDs, é perfeitamente concebível. Um aspecto importante das CMRDs, levantado em recente surto nos Estados Unidos, é que essas cepas parecem ser altamente infecciosas e completamente virulentas^{3,4}. Os primeiros estudos com isolados monor-resistentes à isoniazida mostraram uma tendência para a diminuição da virulência, em modelos animais de infecções, talvez associada à perda do gene *KatG*^{23,24}. A fim de melhor entender a disseminação de CMRDs de *M. tuberculosis*, é importante verificar se as diferentes mutações, que podem induzir resistência a drogas, diferem em seus efeitos sobre a virulência bacteriana. Diferentes mecanismos de desenvolvimento de resistência, tais como mutação do gene *inhA*, no caso da isoniazida, deveriam ter consequências bastante diferentes, em relação aos seus efeitos sobre a fisiologia e a virulência das cepas resistentes originadas.

Rápida Identificação de Cepas de *M. tuberculosis* Resistentes

Por causa da baixa velocidade de crescimento da *M. tuberculosis*, os testes convencionais, usados pelos laboratório de Microbiologia Clínica, levam de 3 a 12 semanas, para determinar a sensibilidade desta bactéria às drogas. Em surtos recentes de TB, provocadas por CMRDs, o tempo médio de sobrevivência, após o diagnóstico, variou de 4 a 16 semanas⁵. Este dado mostrou, claramente, a necessidade do desenvolvimento de técnicas que permitissem ao clínico contar com um diagnóstico laboratorial da TB resistente em tempo bem baixo do usual (3 a 12 semanas). A identificação das bases genéticas da resistência às drogas possibilitou a criação de novos sistemas de detecção das cepas de *M. tuberculosis* resistentes, tendo como base o ADN da bactéria. No caso da resistência à rifampicina, a amplificação de uma região apropriada do gene *rpoB*, com a técnica da reação em cadeia pela polimerase, combinada com a procura de polimorfismos conformacionais de hélice única (PCR-SSCP), mostrou-se um eficiente e rápido sistema de identificação deste resistência à estreptomicina (genes *rpsL* e *ARNr16S*), bem assim, na determinação da resistência à isoniazida (genes *katG* e *inhA*). O sistema PCR-SSCP será particularmente efetivo, quando: a) toda (ou quase toda) resistência dos isolados clínicos for mediada por mutações em genes conhecidos; b) as mutações estiverem aglutinadas em uma região particular do gene; e c) não houver mutações "silenciosas" gerando polimorfismo natural entre as cepas completamente sensíveis. Uma aplicação alternativa da genética molecular, para a detecção rápida de cepas resistentes de *M. tuberculosis*, foi descrita por Jacob et al.²⁵, com o emprego de um fago carreador

do gene *lux*, que codifica para a enzima luciferase. Os genes *lux* são inseridos em um fato micobacteriano, de modo que, um sinal quimioluminescente é gerado, quando o fato infecta o bacilo (víavel), da tuberculose. Segue-se uma breve incubação, na presença das drogas a serem testadas. Nestas condições, apenas as cepas resistentes proliferam e, conseqüentemente, emitem o sinal luminescente (decorrente da presença da luciferase). Além de permitir a identificação de cepas de *M. tuberculosis* resistentes, este sistema é útil na procura de novas drogas contra as CMRDs deste perigoso patógeno²⁶.

Reinfecção com *M. tuberculosis* Multirresistente em Pacientes com Avançada Infecção pelo HIV

Há cerca de 10 anos atrás, a identificação de cepas de *M. tuberculosis* resistente era um acontecimento raro em clínica, nos Estados Unidos⁴. A partir de 1987, entretanto, os surtos de infecções multirresistentes tornaram-se preocupantes, nas comunidades norte-americanas, com a maioria dos pacientes representada por pessoas infectadas com o vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV), nas quais a taxa de letalidade tem sido extremamente alta. A suposição de que esses pacientes haviam contraído a tuberculose ao entrarem em contato com as cepas de *M. tuberculosis* resistentes, nas unidades médicas, levou Small et al., 1993⁴ a estudarem os meios através dos quais a tuberculose era adquirida por aquelas pessoas.

Com o uso da técnica da eletroforese dos fragmentos de restrição do ADN (RFLPs) - "DNA fingerprinting" - aqueles pesquisadores examinaram a origem das infecções pela *M. tuberculosis* multirresistente, a fim de verificar se se tratava de infecção por organismo já resistente aos agentes antimicobacterianos (resistência primária) ou de infecção desenvolvida durante a terapia, por uma cepa que era originalmente sensível (resistência adquirida). Este último mecanismo é interpretado como sendo devido à seleção dos mutantes resistentes, cuja prevalência resulta de uma terapia inadequada. Estes mutantes são geralmente resistentes à isoniazida e à rifampicina, as drogas mais eficazes no combate à tuberculose.

Nesses estudos, Small e colaboradores confirmaram o desenvolvimento de resistência adquirida em 6 dos 17 pacientes (7 a 12) estudados. Mais significativo, entretanto, foi o achado de que 4 dos pacientes (14 a 17) exibiam tuberculose resistente, desenvolvida por um terceiro mecanismo, denominado reinfecção exógena, com uma nova cepa multirresistente de *M. tuberculosis*, durante ou depois da terapia contra uma tuberculose droga-sensível. Estes 4 pacientes estavam infectados com o HIV.

A observação de que pacientes infectados com o HIV, que foram curados de tuberculose, possam ter subsequentes episódios desta doença, como resultado de infecção exógena, complica a avaliação clínica dos regimes quimioterapêuticos e quimioprolifáticos da tuberculose. Normalmente, as reincidências pós-terápicas de um regime terapêutico inadequado ou da negligência dos pacientes. Entretanto, se a reinfecção exógena for uma ocorrência comum - afirmam os autores - a reincidência, na verdade, pode refletir a reinfecção de pessoas corretamente tratadas. As análises dos RFLPs, nos isolados iniciais e naqueles obti-

dos durante a reincidência da infecção, podem detectar uma infecção exógena. Do mesmo modo, pacientes com infecção (avanzada) por HIV, que tenham completado um regime profilático efetivo, podem ser susceptíveis a reinfecção, aparentemente atribuída a uma falha de quimioprofilaxia.

A falta de imunidade protetora contra a *M. tuberculosis*, após terapia em pacientes infectados com o HIV, também compromete o esforço para controlar a tuberculose. Pessoas que tenham sido previamente infectadas com *M. tuberculosis* são tidas como resistentes a reinfecção e, como tal, não são instruídas para evitar futuras exposições à bactéria, nem têm uma possível reinfecção avaliada. Todavia, essa aparente susceptibilidade dos pacientes infectados com o HIV a reinfecção exógena sugere que: aquelas pessoas com uma história de tuberculose ou de tuberculina positiva devem ser avaliadas quanto à possibilidade do desenvolvimento de um novo episódio de tuberculose, após contato com portador de doença infecciosa. Esta é uma recomendação dos Centros para Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos, que deve ser obedecida por todos os países.

Small e colaboradores concluíram o trabalho nos termos reproduzidos a seguir. Não é possível inferir desta pesquisa a frequência com a qual os pacientes são infectados com *M. tuberculosis*. Futuros estudos são necessários, para definir este ponto e, também, para estabelecer os fatores de risco, envolvidos no processo da reinfecção exógena com a *M. tuberculosis*. Se estes novos estudos demonstrarem que esta reinfecção é comum na população de pacientes imunocomprometidos, a atual política de controle da tuberculose deverá ser motivo de reavaliação. A ocorrência de uma susceptibilidade intensa e persistente à *M. tuberculosis*, em pacientes infectados com o HIV, imporia uma mudança na maneira atual de identificar e tratar pessoas com infecção latente e doença ativa. Uma tal mudança seria a identificação e eliminação das circunstâncias que favorecem a transmissão da *M. tuberculosis*.

Conclusões

Considerável progresso tem sido feito, no sentido de elucidar as bases genéticas da resistência desenvolvida pela *M. tuberculosis* à isoniazida, rifampicina, estreptomina e etionamida. Evidências bioquímicas indicam uma ligação entre a resistência à pirazinamida e a perda de uma amidase²⁷, justificando a necessidade de estudos genéticos para esclarecer os mecanismos envolvidos neste fenômeno. Análise genética da resistência ao etambutol está em andamento (J. Inamine, comunicação pessoal) e, embora as fluoroquinolonas somente recentemente tenham sido introduzidas no combate à tuberculose, estudos sobre os genes da ADN-girase (mais provável sítio de mutações que levam à resistência) já estão bem adiantados (H. Takff & W.R. Jacobs, comunicação pessoal). É certo que, pelo menos por enquanto, não se pode associar a resistência a drogas em *M. tuberculosis* com a aquisição de elementos genéticos transferíveis (plasmídios e transposons) ou com mecanismos pleiotrópicos. As micobactérias que fazem parte do complexo *M. avium-intracellulare* - uma importante causa de infecções em pacientes imunossuprimidos - são resistentes a várias drogas

antimicobacterianas. A diminuição da permeabilidade celular a droga é admitida como o mecanismo prevalente no desenvolvimento de resistência pleiotópica em *M. avium-intracellulare*. A princípio, também parece que este mecanismo prevalece na resistência desenvolvida pela *M. tuberculosis*: mutações induziriam a alteração da estrutura da parede celular, diminuindo a permeabilidade a droga. Em complementação às investigações sobre os mecanismos da resistência específica para cada agente antimicrobiano, um melhor entendimento das bases genético-bioquímicas da permeabilidade às drogas, em *M. tuberculosis*, deve ser uma das metas principais de futuras pesquisas na modelagem mais racional de novos agentes que possibilitem o combate, com total sucesso, das infecções provocadas pelas cepas multirresistentes desta bactéria.

Relação das Drogas disponíveis contra a Tuberculose(TB):

- 1 - Ácido p-amino-salicílico
- 2 - Amicacina
- 3 - Canamicina
- 4 - Ciprofloxacina
- 5 - Esparfloxacina
- 6 - Estreptomina
- 7 - Etambutol
- 8 - Etionamida
- 9 - Isoniazida
- 10 - Pirazinamida
- 11 - Rifampicina
- 12 - Tiacetazona
- 13 - Viomicina

Fonte: Cole, S.T. *Mycobacterium tuberculosis*: drug resistance mechanisms. *Trends in Microbiology*, 2: 411-415, 1994.

Referências:

- 1 - BLOOM, BR & MURRAY, CJL. Tuberculosis: commentary on reemerging killer. *Science*, 257: 1055-1064, 1992.
- 2 - CANNETTI, G. Recent aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 93: 687-803, 1965.
- 3 - EDLIN, BR; TOKARS, JI; GRIECO, MH et al. An outbreak of multi-drug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with acquired immunodeficiency syndrome. *N.Engl. J. Med.*, 326: 1514-1521, 1992.
- 4 - SMALL, PM; SHAFAR, RW; HOPEWELL, PC et al. Exogenous reinfection with multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N. Eng. J. Med.*, 328: 1137-1144, 1993.
- 5 - MMWR. Nosocomial transmission of multi-drug-resistant tuberculosis among HIV infected persons - Florida and New York, 1988-1991. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 40: 585-591, 1991.
- 6 - YOUNG, DB & COLE, ST. Leprosy tuberculosis, and the new genetics. *J. Bacteriol.*, 175: 1-6, 1993.
- 7 - HATFULL, GF. Genetic transformation of mycobacteria. *Trends in Microbiology*, 1: 310-314, 1993.
- 8 - WINDER, FG. Mode of action of antimycobacterial agents and associated aspects of the molecular biology of the mycobacteria. In the *Biology of the Mycobacteria*, vol. I (RAGLEDGE, C & STANFORD,

J. Eds), pp. 354-438. Academic Press, London, 1982.

9 - **MARTIN, C; TIMM, J; RAUZIER, J. et al.** Transposition of an antibiotic resistance element in mycobacteria. *nature*, 345: 739-743, 1990.

10 - **ZHANG, Y & YOUNG, D.** Molecular mechanisms of isoniazid: a, drug at the front line of tuberculosis control. *Trends in Microbiology*, 1: 109-113, 1993.

11 - **ZHANG, Y; HEYM, B; ALLEN, B. et al.** The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature*, 358: 591-593, 1992.

12 - **ROSNER, JL.** Susceptibility of oxyR mutant of *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* to isoniazid. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 37: 2351-2253, 1993.

13 - **MIDDLEBROOK, G.** Isoniazid resistance and catalase activity of tubercle bacilli. *Am. Rev. Tuberc.*, 69: 471-472, 1954.

14 - **ZHANG, Y; GARBE, T & YOUNG, D.** Transformation with katG restores isoniazid sensitivity in *Mycobacterium tuberculosis* isolates resistant to a range of drug concentrations. *Mol. Microbiol.*, 8: 521-524, 1993.

15 - **COLE, ST.** The molecular basis of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. In *Tuberculosis, Back to the Future* (PORTER, JDH & McADAM, KPW Eds), pp. 233-235, 1994.

16 - **BANERJEE, A; DUBNAU, E; QUEMARD, A. et al.** inhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, 263: 227-230, 1994.

17 - **HONORE, N & COLE, ST.** Molecular basis of rifampicin resistant in *Mycobacterium leprae*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 37: 414-418, 1993.

18 - **TELENTI, A; IMBODEN, P; MARCHESI, F. et al.** Detection of rifampicin-resistant mutation in *Mycobacterium tuberculosis* *Lancet*, 341: 647-650, 1993.

19 - **JIN, D & GROSS, C.** Mapping and sequencing of mutation in

the *Escherichia coli* rpoB gene that lead to rifampicin resistance. *J. Med. Biol.*, 202: 45-58, 1988.

20 - **FINKEN, J; KIRSCHER, P; MEYER, A. et al.** Molecular basis of streptomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: alterations of the ribosomal protein S12 gene and point mutations within a functional 16S ribosomal RNA pseudoknot. *Mol. Biol.*, 9: 1239-1246, 1993.

21 - **MORRIS, S; ROUSE, D & NAIR, J.** The ribosomal S12 protein and streptomycin resistance in single and multiple-drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. In *Abstract of the Second International Conference*, p. 18, Stockholm, Sweden, 1993.

22 - **COLE, SP; HACHLER, H & LEVY, SB.** Genetic and functional analysis of the multiple-antibiotic-resistance (mar) locus in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.*, 175: 1484-1482, 1993.

23 - **MIDDLEBROOK, G & COHN, ML.** Some observations on the pathogenicity of isoniazid-resistant variants of tubercle bacilli. *Science*, 118: 297-299, 1953.

24 - **MORSE, WC; WEISER, OL; KUHNS, DM et al.** Study of the virulence of isoniazid-resistant tubercle bacilli in guinea pigs and mice. *Am. Rev. Tuberc.*, 69: 464-468, 1954.

25 - **JACOBS, WR; BARLETTA, RG; UDANI, R. et al.** Rapid assessment of drug susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* by means of luciferase reporter phages. *Science*, 260: 819-822, 1993.

26 - **COOKSEY RC; CRAWFORD, JT; JACOBS, WR & SHINNICK, TM.** A rapid method for screening antimicrobial agents for activities against a strain of *Mycobacterium tuberculosis* expressing firefly luciferase. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 37: 1348-1352, 1993.

27 - **KONNO, K; FELDMAN, FM & McDERMOTT, W.** Pyrazinamide susceptibility and amidase activity of tubercle bacilli. *Am. Rev. Dis.*, 95: 461-469, 1967.

VIII Encontro Científico do Instituto Biomédico

Universidade Federal Fluminense

Centro de Ciências Médicas

Instituto Biomédico

Departamentos: Morfologia, Fisiologia e Microbiologia

II Semana Científica Prof. Roched Seba

de 27 a 30 de Novembro de 1995 - Niterói - RJ

Mesas Redondas - Painéis - Palestras - Cursos

Informações e Inscrições:

Rua prof. Hernani Melo, 101

São Domingos - Niterói - RJ

Tels.: 722-4266/ 722- 0623/ 722- 0373 Ramal 200



Sobre a Transmissão Sexual do Vírus da Hepatite C (HCV).

Ivan Márcio Stabnov¹, Pedro Garbes-Netto²

1 - Médico residente do Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense (UFF). Programa de Residência Médica em Gastroenterologia.

Endereço: R. Ministro Octávio Kelly, 467/806. Icaraí - Niterói - RJ. CEP: 24220-300

2 - Professor assistente do Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense (UFF). Mestre em Medicina, área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Médico do Instituto de Infectologia São Sebastião.

Instituição

Universidade Federal Fluminense - Hospital Universitário Antônio Pedro

Resumo

Apresenta-se um estudo retrospectivo bibliográfico sobre a transmissão sexual do HCV, listando as principais evidências que indicam a sua ocorrência e os principais pontos que não a favorecem. É feita uma revisão sobre a sua etiologia e epidemiologia, ressaltando-se a importância da via sexual na manutenção do HCV na natureza, principalmente em contextos de alta endemicidade e métodos de prevenção.

Unitermos: Hepatite C, epidemiologia, transmissão sexual.

Summary

The authors present a retrospective study about sexual transmission of HCV, pointing the main features toward this form of spread with its counterparts. An etiologic and epidemiologic review is done, enhancing the sexual pattern to maintain the infection in nature, specially in a high endemicity environment and prevention methods.

Keywords: Hepatitis C virus, epidemiology, sexual transmission.

Introdução

Tipicamente a hepatite C tem se demonstrado associada às hepatites crônicas^{1,3}, pós-transfusionais^{4,5} e em usuários de drogas venosas⁶. Estima-se que cerca de 150.000 novos casos de hepatite C ocorram anualmente, sendo que o HCV é incriminado em aproximadamente 15.000 novos casos de cirrose anualmente, no Mundo⁷.

A transmissão do HCV através de exposições parenterais (uso de drogas intravenosas, hemotransfusões, acidentes de trabalho

com agulhas contaminadas com sangue, etc) está bem documentada. Contudo outras formas de transmissão ocorrem e mais de 50% dos pacientes infectados detectados em triagem de bancos de sangue não apresentam história de exposição parenteral^{8,9}. Alguns estimam que este modo de transmissão é de 5-10% do total de infectados pelo HCV em alguns países desenvolvidos, caracterizado pela ausência de fatores de risco para infecção por via parenteral. Assim, a importância da transmissão sexual ainda é uma questão aberta.

Etiologia

Deste o desenvolvimeto de testes diagnósticos para a hepatite A e B, em meados da década de 1970, ficou claro que a maioria dos casos de hepatite pós-transfusional não eram causados por esses agentes ou qualquer outro vírus hepatotrópico (p.ex: CMV, vírus de Epstein-Barr [EBV]). Denominados de não-A não-B (NANB), esses novos agentes permaneceram ocultos às investigações por mais de uma década, embora houvesse vários relatos de achados de partículas virais, antígenos e anticorpos, nenhum deles confirmado¹⁰.

As tentativas de associação de "marcadores" da condição de infectado pelos agentes NANB foram inúmeras e, somente em 1986, foi claramente definido o conceito de *surrogate markers* (marcadores substitutos). Demonstrou-se que as determinações séricas de ALT/AST elevadas e, paradoxalmente, a presença do anti-HBc estavam claramente associadas a um risco aumentado de transmissão de hepatite pós-transfusional, e que sua exclusão permitiria uma prevenção à transmissão dessa forma de hepatite da ordem de 43%, com uma perda de doadores da ordem de 4%¹¹. A partir da segunda metade deste mesmo ano todos os bancos de sangue dos EUA adotaram estes marcadores substitutos para exclusão à utilização de sangue e derivados ao consumo em humanos^{12,13}. Tal ação resultou numa redução real de 61,5% de todas as hepatites pós-transfusionais, 75,4% das hepatites pós-transfusionais NANB e 84,5% das hepatites pós-transfusionais pelo HBV, nos EUA¹² e 70% de todas as hepatites pós-transfusionais¹⁴. Contudo a utilização dos marcadores substitutos consegue detectar somente cerca de 25% a 60% daqueles infectados pelo HCV, como posteriormente determinado¹⁵.

Desde 1982 vinha se tentando identificar os agentes responsáveis pelas hepatites NANB, e em maio de 1988 um vírus de ARN de hélice única, sensível ao clorofórmio, relacionado aos *Flaviviridae* (à qual pertencem os vírus da febre amarela, o vírus do Dengue, o vírus da encefalite japonesa) e aos *Pestivirus* (responsável por doença em animais como a peste suína)^{16,17} foi descrito. Este vírus tem cerca de 60nm, é envelopado, causando a maioria dos casos de hepatite NANB de transmissão parenteral

esporádica. Foi identificado e denominado vírus da hepatite C (HCV) por Choo e cols.^{6,18}

Contudo parece haver uma heterogenicidade antigênica entre cepas do HCV isoladas de diferentes países, demonstrada por manipulação de clones de ADN recombinantes¹⁹, e alguns autores discutem atualmente a designação de HCV-1 e HCV-2 para essas duas cepas antigenicamente distintas isoladas na América e no Japão²⁰. Ainda não foi conseguido a propagação do HCV em sistema de cultura de células²¹. Tais observações são fundamentais quando do estudo das interações hospedeiro-parasita, possibilidade de infecção por múltiplas cepas, evolução para a cronicidade e desenvolvimento de vacinas. Nos EUA foi descrito somente o grupo I, enquanto que no Japão e na Europa já foram descritos outras variedades, corroborando sua diversidade como provável responsável pelas diferenças encontradas, atualmente, nos estudos em todo o mundo^{16,22,23}. No Brasil há relatos recentes de isolados dos grupos I, II e III²⁴. Questiona-se se a diversidade encontrada não possa ser expressão de recombinações intergenômicas ao longo da evolução histórica do HCV²⁵.

Epidemiologia

A infecção pelo HCV parece ser comum no Japão e na região do Mediterrâneo, entre usuários de drogas intravenosas na Europa Ocidental e EUA²⁶, assim como na população geral em Nápoles, Itália²⁷, e cada vez mais vem sendo descrita em nosso meio. Descrevem-se índices de soroprevalência que variam de 0,2% (Países ocidentais) a 1,2% (Europa); 1,5% (Japão)^{28,29}; 1% a 5,7% em regiões endêmicas para o HBV em Gizan (Arábia Saudita)^{30,31}, e na Espanha³². Lyra populacionais originadas em bancos de sangue do Rio de Janeiro mostraram uma prevalência variável de 2,7% a 3,1%^{34,35}. Ainda não é mundialmente estabelecido a associação de endemicidade da doença pelo HCV com relação à endemicidade da infecção pelo HBV.

A transmissão do HCV por exposição percutânea direta a sangue já está bem documentada, sendo maior que o risco de transmissão do HIV³⁶. Pessoas consideradas sob risco da infecção pelo HCV incluem: hemotransfundidos (6-17%), usuários de drogas intravenosas (21-42%), hemodialisados, profissionais de saúde com exposição ocupacional ao sangue e pacientes psiquiátricos^{37,38}. Porém esses respondem por apenas 50% dos casos de hepatite C relatados nos EUA^{8,9}.

Não há uma certeza sobre o mecanismo na maior parte dos casos da doença adquirida na comunidade. Admite-se que o HCV seja um patógeno exclusivamente humano, por não serem descritos casos de outras espécies animais relacionados com hepatite NANB³⁹. O papel da transmissão domiciliar ainda não foi bem estabelecido, devido aos fatores limitantes do diagnóstico sorológico⁴⁰. Outras vias de contágio, como a exposição inaparente e o contato com mucosas íntegras, são questionadas para a manutenção do HCV na natureza. Esse fato é corroborado pelo achado de infecção pelo HCV em crianças saudáveis em frequência tão comum quanto em adultos, cerca de 1%, chegando a 6% em regiões endêmicas para infecção pelo HBV, nesse estudo³¹.

A transmissão interpessoal, horizontal, do HCV poderia ocorrer por via sexual ou pelo contato domiciliar não sexual (inaparente). Alguns estudos epidemiológicos, anteriores à descoberta do HCV, mostraram que pacientes com hepatite NANB sem história prévia de exposição a hemoderivados tinham maior chance de ter uma história de exposição a um parceiro sexual ou a um contato domiciliar que tiveram história progressiva de hepatite^{41,42}. Houve associação significativa da hepatite NANB e história de exposição a múltiplos parceiros heterossexuais, assim como evidência de co-infecção com o HBV sugerindo uma via de transmissão comum e simultânea⁴¹. Cerca de 5% dos homossexuais possuem anti-HCV, sendo essa proporção maior daqueles infectados pelo HIV⁴³. Outros estudos epidemiológicos mais recentes demonstram uma prevalência cinco a 15 vezes maior do anti-HCV em homossexuais e heterossexuais com múltiplos parceiros do que nos respectivos controles. Embora haja relatos da possibilidade da transmissão sexual, essa não tem sido demonstrado importante nos estudos em geral. Porém quando analisados alguns grupos populacionais particulares (p.ex: homossexuais masculinos anti-HIV positivos, prostitutas e cônjuges de pacientes anti-HCV positivos) podemos encontrar uma prevalência da infecção pelo HCV maior, da ordem de 15,8%⁴⁴, com maiores repercussões para a disseminação do HCV^{44,46}. Tais achados não são de conformidade mundial e a experiência de outros países, como Cingapura, não confirma essa via de contágio como apropriada.

Tais achados podem ser atribuídos ao efeito "facilitador" de outros agentes na transmissão sexual do HCV (p. ex: HBV e HIV)^{47,48}. Mais um aspecto interessante é o fato de que o anti-HCV detectado pode ser um indicativo de proteção à infecção, e não necessariamente indicio de contagiosidade⁴⁸. Outros estudos demonstraram que 8 a 9% dos contactantes domiciliares de pacientes infectados pelo HCV são também anti-HCV positivos³⁹.

Comparativamente os índices de positividade do anti-HCV nas populações sexualmente ativas são significativamente menores do que aqueles encontrados em outros agentes, como o HBV e o HIV⁴⁹. Existem poucos relatos, conflitantes, sobre a disseminação sexual do HCV, sugerindo que esse é um problema insignificante frente ao ocorrido com o HBV^{26,28,40,50,53}.

A transmissão intrafamiliar do HCV já foi claramente determinada, porém o exato mecanismo da contaminação ainda não foi esclarecido^{26,54}.

Prós e contras da transmissão sexual

Procedemos a um levantamento bibliográfico retrospectivo dos últimos cinco anos referente a transmissão sexual do HCV para confirmar o caráter único dessa forma de transmissão.

Tor e cols concluíram que não houve associação entre a positividade ao anti-HCV e evidência sorológica de infecção pelo HIV ou HBV. Esta informação apontaria para uma baixa de transmissão do HCV através da relação sexual entre homens. Todos os pacientes negativos para o HIV e HBV também o foram para o HCV, concluindo-se que o HIV e o HBV são mais transmitidos pela via sexual do que o HCV. A transmissão sexual foi eficiente tanto de homens para mulheres como o contrário. Corrobora-se

que a presença de anticorpos contra o HIV e HBV em casais está associada com um risco maior de transmissão do HCV⁵⁵. Eyster e cols, também num estudo prospectivo da co-transmissão heterossexual do HCV e do HIV concluíram que a taxa de transmissão heterossexual é, pelo menos, 1,5 vezes maior do que aquela em grupos controle de baixo risco e doadores de sangue, sugerindo que a transmissão heterossexual do HCV teria um papel importante na transmissão da hepatite pelo vírus C. Contudo a transmissão heterossexual do HCV parece menos eficiente do que a transmissão do HIV (que é menos eficiente do que a transmissão do HBC). Confirma-se que indivíduos coinfectados transmitam 5 vezes mais os dois vírus (HIV e HCV) do que deveria esperar. Esta informação sugere que o HCV é transmitido mais eficientemente na presença do HIV. Contudo a frequência de transmissão sexual foi pequena e documentada somente na presença da infecção coexistente pelo HIV⁵⁶.

Osmmond e cols observaram que a transmissão sexual do HCV é infrequente, contudo o comportamento sexual pode gerar a transmissão de uma proporção significativa de novos casos. Já que a infecção pelo HCV se torna crônica em pelo menos em metade dos casos, há um grande potencial de portadores assintomáticos que poderiam gerar um número significativo de casos secundários, apesar de somente uma pequena proporção de seus parceiros sexuais se tornarem infectados⁵⁷.

Pachucki e cols sugerem que o HCV não é transmitido eficientemente por contato sexual e que a transmissão parenteral é muito mais importante⁵⁸. Melbye e cols afirmam que se a hepatite pelo HCV fosse prontamente transmitida deveríamos esperar ver um padrão epidemiológico característico, o que não foi encontrado. A ausência de exposição parenteral favorece a possibilidade de transmissão sexual, embora em taxas maiores do que as do HBV e HIV. Contudo as taxas de soroconversão detectadas para o HCV foram 6-13 vezes mais baixas daquelas do HBV e HIV, concluindo que o HCV não é prontamente transmitido pela atividade sexual, contudo a exposição prolongada favorecia essa via de contágio⁵⁹.

Alter e cols verificaram que o índice de soroconversão dos parceiros sexuais de pacientes com hepatite NANB aumentou numa frequência semelhante à dos pacientes que reportaram transfusões. Desde que a transmissão de viroses sanguíneas geralmente é reconhecida como mais eficiente entre homens homossexuais comparados com homens heterossexuais e mulheres, e desde que os homossexuais têm comportamento de risco para a hepatite B, não está claro porque a atividade heterossexual está associada com a transmissão da HNANB quando a atividade homossexual não está. Este estudo não identificou homens homossexuais entre os pacientes com hepatite NANB⁴¹.

Akahene e cols comparando cônjuges onde havia infecção crônica pelo HCV observaram uma prevalência do anti-HCV muito maior do que 1.5% (visto na população geral), com homologia entre os genótipos do HCV envolvidos considerando que essa homologia poderia excluir a infecção a partir de fontes não domiciliares. O risco de infecção pelo HCV aumentou com a duração do casamento, assim como a prevalência de seus marcadores. Embora uma fonte comum de infecção para ambos pacientes e cônju-

ges fosse outra possibilidade, há de se considerar a baixa infectividade do HCV nas infecções adquiridas na comunidade tornando essa hipótese incomum. Neste estudo a infecção pelo HCV não foi encontrada em qualquer um dos cônjuges casados há menos de 10 anos, o que pode ajudar no entendimento de trabalhos feitos com pacientes após contato sexual transitório com pessoas infectadas pelo HCV ou com cônjuges casados há pouco tempo com tais pessoas. Cônjuges de pacientes com viremia e doença crônica pelo HCV têm um risco aumentado de desenvolver infecção pelo HCV, e o risco aumenta com o tempo. Estes deveriam ser pesquisados para marcadores do HCV a intervalos regulares, talvez 2 vezes ao ano para receberem tratamento adequado quando se tornarem infectados. O HCV foi detectado em 60% dos cônjuges com casamentos há mais de 50 anos, sendo que dos 87 cônjuges casados há mais de 30 anos, o ARN do HCV foi detectado em 21 (24%) comparando com somente 6 (9%) dos 67 casados há menos de 30 anos ($p < 0.05$). Dos 27 cônjuges com HCV-ARN, 24 (89%) foram infectados com genótipo idêntico ao do paciente-índice⁶⁰.

Discussão

É importante a existência da transmissão sexual do HCV, contudo há discussão sobre em que contextos essa seria de maior importância, mesmo assumindo que genótipos diferentes possam causar espectros diferentes de transmissão e doença.

A exemplo do que ocorre com outras DSTs, diferentes práticas sexuais podem ter impactos distintos sobre a transmissibilidade do HCV, do mesmo modo que a existência de outras doenças, notadamente a infecção pelo HIV e pelo HBV facilitariam a contagiosidade do HCV. Sabendo do efeito facilitador das DSTs, como a sífilis, o cancroide, e as diversas formas de uretrites em relação a transmissão do HIV, fica claro a importância das DSTs no contexto da transmissão sexual do HCV.

Como demonstrado em outras DSTs, como a infecção pelo HIV, e sugerindo em relação ao HCV, a contagiosidade é diretamente proporcional ao período de exposição, tornando aqueles com determinados comportamentos de risco e em determinadas situações epidemiológicas mais susceptíveis a essa forma de contágio.

Considerando o uso dos preservativos como sabidamente eficazes na prevenção das DSTs, mesmo naquelas de caráter muito mais contagioso que o HCV, recomenda-se o seu uso, irrestrito, para aqueles passíveis de exposição eventual ou prolongada.

Bibliografia

- 01 - Sánchez-Tapias JM, Barrera JM, Costa J, Ercila MG, Parés A, Comalrrena L, Soley F. Hepatitis C virus infections in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Ann Intern Med*, 112: 921-924, 1990 [letter].
- 02 - Feinstone SM, Mandell GL, Douglas Jr RD, Bennett JE. Non-A, non-B hepatitis: principles and practice of infectious diseases. Churchill-Livingstone, New York, 3rd edition, pág: 1407-1414. (1990).
- 03 - Brillanti S, Barbara L, Miglioni M, Bonino F. Hepatitis C virus: a possible cause of chronic hepatitis in alcoholics. *Lancet*, 2: 1390-1391, 1989 [letter].

- 04 - Mackay IA. The new hepatitis virus: hepatitis C virus. *Med J Aust*, 153: 247-248, 1990.
- 05 - Van der Poel CL, Reesink HW, Leilie PN, Leentvaar-Kuypers A, Choo QL, Kuo G, Houghton M. Anti-hepatitis C antibodies and non-A, non-B post-transfusion hepatitis in the Netherlands. *Lancet*, 2: 297-298, 1989.
- 06 - Lancet. Hepatitis C virus upstanding. *Lancet*, 335: 1431-1432, 1990 [editorial].
- 07 - Dolan PJ, Skibba RM, Hagan RC, Kilgore WR. Hepatitis C: prevention and treatment. *Am Fam Physician*, 43: 1347-1350, 1355-1360, 1991.
- 08 - Alter MJ, Hadler SC, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, Hu PY, Miller JK, Moyer LA, Fields HA, Bradley DW. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infections. *JAMA*, 264: 2231-2235, 1990.
- 09 - Tremolada F, Casarin C, Tagger A, Ribero ML, Realdi G, Alberti A, Ruol A. Antibody to hepatitis C virus in post-transfusion hepatitis. *Ann Intern Med*, 114: 277-281, 1991.
- 10 - Choo Q-L, Weiner AJ, Overby LR, Kuo G, Houghton M, Bradley DW. Hepatitis C virus: the major causative agent of non-A non-B hepatitis. *Br Med Bull*, 46: 423-441, 1990.
- 11 - Koziol DE, Holland PV, Alling DW, Melpolder JC, Solomon RE, Purcell RH, Hudson LM, Houpp FJ, Krakauer H, Alter HJ. Antibody to hepatitis B core antigen as a paradoxical marker for non-A non-B hepatitis agents in donated blood. *Ann Intern Med*, 104: 488-495, 1986.
- 12 - Chambers LA, Popovsky MA. Decrease in reported posttransfusion hepatitis. Contributions of donor screening for alanine aminotransferase and antibodies to hepatitis B core antigen and changes in the general population. *Arch Intern Med*, 151: 2245-2248, 1991.
- 13 - Carvalho AP. Prevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite C em populações de baixo e alto risco para doenças sexualmente transmissíveis. Rio de Janeiro. Tese (Mestrado), Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1992.
- 14 - Alter HJ. Descartes before the horse: I clone therefore I am: The hepatitis C virus in current perspective. *Ann Intern Med*, 155: 644-649, 1991.
- 15 - Leite NC, Nogueira CM, Coelho HSM, Perez R, Martins SJ, Soares JAS, Junqueira PC. Prevalência do anticorpo contra hepatite C (anti-HCV) em doadores de sangue no Ri de Janeiro, Brasil. Sua relação com ALT e anti-HBc. *Arq. Gastroenterol (SP)*, 29: 5-11, 1992.
- 16 - Houghton M, Weiner A, Han J, Kuo G, Choo QL. Molecular biology of the hepatitis C viruses: Implications for diagnosis development and control of viral diseases. *Hepatology*, 14: 381-388, 1991.
- 17 - De Moura MC. Hepatite não A, não B: Hepatite C. *Acta Med Port*, 3: 209-212, 1990.
- 18 - Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 244: 362-364, 1989.
- 19 - Arima T, Mori C, Takamizawa A, Nakajima T, Kanai K. Cloning of serum RNA associated with hepatitis C infection suggesting heterogeneity of the agents(s) responsible for the infection. *Gastroenterol Jpn*, 24 (6): 685-691, 1989.
- 20 - Lancet. The A to F of viral hepatitis. *Lancet*, 336: 1158-1160, 1990 [editorial].
- 21 - Plogemann PG. Hepatitis C virus. *Arch Virol*, 120, (3/4): 165-180, 1991.
- 22 - Chen PJ, Lin MH, Tu SJ, Chen DS. Isolation of a complementary DNA fragment of hepatitis C virus in Taiwan revealed significant sequence variations compared with other isolates. *Hepatology*, 14: 73-78, 1991.
- 23 - Cariani E, Fiordalisi G, Zonaro A, Ravaggi A, Puoti M, Primi D. Heterogeneity of hepatitis C virus genome. *J Infect Dis*, 163: 1383-1384, 1991.
- 24 - Bassit L, Vanderbought BOM, Dorlhiac-Lihacer PE, Chamone DAF, Alquezar AS. Anti-HCV cPCR positivity and HCV subtypes among screening positive blood donors from São Paulo. *Rev. Soc Bras Med Tropical*, 27: 98, 1994.
- 25 - Obara T, Hosoda T, Tohmatsu J, akashita H, Arima T. HCV subtypes and their clinical significance. *Nippon Rinsho*, 51: 312-317, 1993.
- 26 - Wright R. Viral hepatitis comparative epidemiology. *Br Med Bull*, 46: 548-558, 1990.
- 27 - Esposito C, Morelli F, Romano V, Tarro G. Seroepidemiologic pattern of HCV infection in Campania during the first six months of 1992: *J. Hepatol*, S28, 1992.
- 28 - Barbara AJ, Contreras M. Non-A, non-B hepatitis and the anti-HCV assay: *Vox Sang*, 60: 1-7, 1991.
- 29 - McIntyre N. Hepatite C. *Moderna hepatologia*, abril: 11-13, 1992.
- 30 - Chen DS, Kuo GC, Sung JL, Lai MY, Shue JC, Chen PJ, Yang PM, Hsu HM, Chang MH, Chen CJ, Hahn LC, Choo QL, Wang TH, Houghton M. Hepatitis C virus infection in an area hyperendemic for hepatitis B and chronic liver disease: the Taiwan experience. *J. Infect Dis*, 162: 817-822, 1990.
- 31 - Al-Faleh FZ, Ayoola EA, Al-Jeffry M, Al-Rachid R, Al-Ofarrah M, Aruf M, Ramia S, Al-Karawi M, Al-Shabrawy M. Prevalence of antibody to hepatitis C virus among Saudi Arabian children: a community-based study. *Hepatology*, 14: 215-218, 1991.
- 32 - Buti M, Jardi R, Rodruiguez-Frias F, Quer J, Arranz JA, Esteban R, Gurdia J. Etiology of acute sporadic hepatitis in Spain. *J Hepatol*, S53, 1992.
- 33 - Dani R, Castro LP. *Gastroenterologia Clínica*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 3ª edição, pág: 1266-1268, (1993).
- 34 - Perez RM, Leite NC, Nogueira CM, Martins SJ, Soares JAS, Coelho HSM. Prevalência do anticorpo anti-vírus C em doadores de sangue, grupos de risco e portadores de hepatite crônica ou cirrose não-A não-B. *Revista Acadêmica*, 5: 3-7, 1993.
- 35 - Vanderbourght BOM, Reis AMM, Rouzère CD, Salgado da Silva R, Yoshida CFT, Franco LGP, Maertens G, Van Heuverswijn H, Moreira Pereira J. Prevalence of anti-hepatitis C virus in the blood donor population of Rio de Janeiro. *Vox Sang*, 65: 122-125, 1993.
- 36 - Von Overbeck J, Weiss D, Furrer H. Der "Nadelunfall" - Vorgehen Nach Potentiell Infektioser Exposition Beim Medizinischen Personal. *Schweiz med Wochenscher*, 123: 812-817, 1993.
- 37 - Yoshida CFT, Takahashi C, Gaspar AMC, Schatzmayer HG, Ruzany F. Hepatitis C virus in chronic hemodialysis with non-A, non-B hepatitis. *Nephron*, 60: 150-153, 1992.
- 38 - Guadagnino V, Caroleo B, Izzi A, Colao F, Focá A, Giacotti A, Rocca A, Masciari R. Prevalence and incidence of HCV infection in institutionalized psychiatric patients and in staff members. *J Hepatol*, 17: S29, 1992.
- 39 - Fox JG, Lipman NS. Infections transmitted by large and small laboratory animals. *Inf Dis Clin North Am*, 5: 131-163, 1991.
- 40 - Pérez-Romero M, Sánchez-Quijano A, Lissen E. Transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med*, 113: 411, 1990 [Letter].
- 41 - Alter MJ, Coleman PJ, Alexander WJ, Kramer E, Miller JK, Mandel E, Hadler SC, Margolis HS. Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. *JAMA*, 262: 1201-1205, 1989.
- 42 - Alter MJ, Gerety RJ, Smallwood LA. Sporadic non-A, non-B

hepatitis: frequency and epidemiology in a urban US population. *J Infect Dis*, 145: 886-893, 1982.

43 - Trepo C, Courouce AM, Noel L. La decouverte du virus de l'hepatite C. *Presse Med*, 19: 1582-1586, 1990.

44 - Riestra S, Fernández E, Rodrugues M, Suárez A, Diaz G, Navascués CA, Pérez R, Rodrigo L. Spread of HCV among heterossexual patherns of hecv carriers. *J Hepatol*, 17: S53, 1992.

45 - Gayotto LCC. Hepatite no mundo. Estado atual. *Perspectivas. Moderna Hepatologia*, Abril: 4-6, 1992.

46 - Diago M, Carbonell P, Zapater R, Gonzalez C, Cors R, Cuquerella J, Villalba J, Tuset C. Intrafamily transmission of the hepatitis C virus. *J Hepatol*, 17: S53, 1992.

47. Gust I, Nicholson S, Dimitrakakis M, Hoy J, Lucas R. Prevalence of infection with hepatitis C virus in Australia. *Med J Aust*, 151: 719, 1989.

48. Lee SD, Chan CY, Wang YJ, Wu JC, Lai KH, Tsai YT, Lo KJ. Soroepidemiology of hepatitis C virus infection in Taiwan. *Hepatology*, 13: 830-833, 1991.

49. Alter MJ. Innaparent transmission of hepatitis C: footprints in the sand. *Hepatology*, 14: 389-391, 1991 (Editorial).

50. Kolho E, Naukkarinen R, Ebelin F, Shimiau S, Furuta S, Miyazaki Y, Akahane Y, Suzuki H. Transmission of hepatitis C virus to sexual partners of seropositive patiens with bleeding disorders: a rare event. *Scand J Infect Dis*, 23: 667-670, 1991.

51. Merican ML. Hepatitis C: an update. *Med J Malaysia*, 47: 159-169, 1992.

52. Pachucki CT, Lentino JR, Schaaf D, Schaefer MR, Heynen CA, Holzer TJ, Dawson GJ, Dorus W. Low prevalence of sexual

transmission of hepatitis C virus in sex partners of seropositive intraveous drug users. *J Infect Dis*, 164: 820-821, 1991.

53. Scully LJ, Mitchell S, Gill P. Clinical and epidemiological characteristics of hepatitis C in a gastroenterology/hepatology practice in Ottawa. *Can Med Assoc J*, 148: 1173-1177, 1993.

54. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Shimizu S, Furuta S, Miyazaki Y, Akahane Y, Suzuki H. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in Japan. *J Med Virol*, 33: 114-116, 1991.

55. Tor J, Llibre JM, Carbonell M, Muga R, Ribera A, Soriano V, Clotet B, Sabriá M, Foz M. Sexual transmission of hepatitis C and its relation with hepatitis B virus and HIV. *BMJ*, 301: 1130-1133, 1990.

56. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzakis A, Goedert JJ. Heterosexual cotransmission of hepatitis C virus (HVC) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med*, 115: 764-768, 1991.

57. Osmond DH, Padian NS, Sheppard HW, Glass S, Shiboski SC, Reingold A. Risk factors for hepatitis C virus seropositivity in heterosexual couples. *JAMA*, 269: 361-365, 1993.

58. Pachicki CT. Low prevalence of sexual transmission of hepatitis C virus in sex partners of seropositie intravenous drug users (correspondence). *J Infect Dis*, 164: 820-821, 1991.

59. Melbye M, Biggar RJ, Wantzin P, Krogsgaard K, Ebbesen P, Becker NG. Sexual transmission of hepatitis C virus: cohort study (1981-9) among european homosexual men. *BMJ*, 301: 210-212, 1990.

60. Akahane Y, Kojima M, Sugai Y, Sakamoto M, Miyazaki Y, Tanaka T, Tsuda F, Mishiro S, Okamoto H, Miyakawa Y, Mayumi M. Hepatitis C virus infection in spouses of patients with type C chronic liver disease. *Ann Intern Med*, 120: 748-752, 1994.

DST

Doenças Sexualmente Transmissíveis

Mauro Romero Leal Passos e Cols.

4ª Edição

Novíssima edição com mais de 50 capítulos

Adquira o seu exemplar e **ganhe 20%** de
desconto em sua compra.

Vendas: Aldeia Editora e Gráfica Ltda
Rua Cardoso de Moraes, 399 - Sobrado
CEP 21032-000 - Bonsucesso - Rio de Janeiro - RJ
Tel (Fax): (021) 280-2639 - Tel.: (021) 260-0442

Relato de Caso Relato de Caso Relato de Caso Relato de Caso Relato de

Infecção por HPV em Boca e Vulva

LHCS, sexo feminino, 23 anos de idade, branca, casada, heterossexual, com parceiro único exclusivo, tendo tido parto normal há três semanas foi encaminhada de um serviço de odontologia onde foi fazer tratamento.

Resumo da História

Durante atendimento odontológico os profissionais notavam pequena lesão em comissura labial esquerda e placa mucosa em região sub-lingual e face interna de lábio inferior. Tal observação suscitou em saber sobre tempo de evolução de tais lesões bem como se haviam outras pelo corpo. Foi relatado pela cliente que também apresentava algumas manchas vermelhas no tronco e discreta ferida em área próxima a episiotomia.

Foi imediatamente solicitado parecer em ginecologia.

Ao exame ginecológico encontramos lesões úlcero-papulosas e exulceradas em períneo e borda anal. Quadro de rosíolas predominantemente em tronco também foi visualizado.

A sorologia para sífilis (V.D.R.L.) revelou-se reatora; I: 128.

Após entrevista como marido ficamos sabendo que tinha relacionamento sexual extra-conjugal com aparecimento de lesão exulcerada em pênis acompanhada de pequena "ingua na virilha" (SIC) aproximadamente três semanas após tal contato sexual. Este procurou auxílio médico sendo diagnosticado sífilis. Tratamento com benzetacil foi efetuado. Contudo nada foi falado para a esposa (que estava no sétimo mês de gestação) ou para obstetra assistente.

O obstetra, por sua vez, havia solicitado uma sorologia para sífilis (resultado não-reator) no início do pré-natal e não repetiu tal pedido no terceiro trimestre da gestação.

Mais tarde ficamos sabendo pelo obstetra que como se trata de um casal de excelente nível sócio-econômico e cultural e que não foi relatado relacionamento extra-conjugal, não foi pedido a segunda sorologia.

Foi também realizado VDRL para o filho, sendo resultado reator I:64.

Pelo pediatra foi solicitado FTA Abs IgM com resultado também reator.

A sorologia do liquor foi não reatora.

Procedeu-se tratamento convencional na mãe e filho.

O casal foi encaminhado para aconselhamento psico-social.

Mais tarde foi decidido proceder sorologia para HIV cujos resultados (esposa e marido) foram não reatoras.

Foi feito controle sorológico 3, 6 e 12 meses após tratamento obtendo-se acentuada diminuição das titulações.

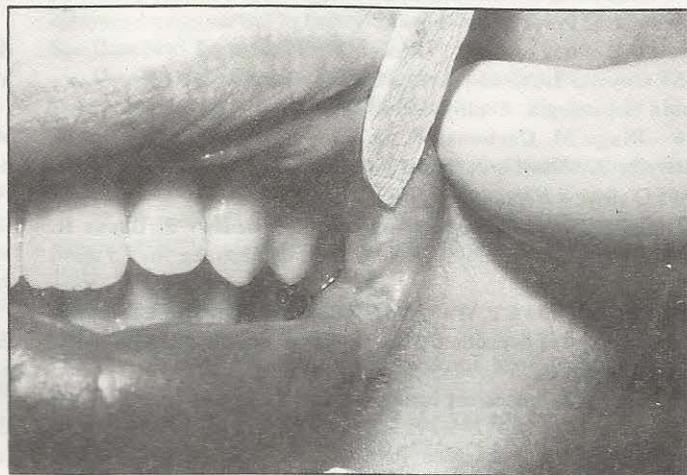


Fig. 1 - Lesão verrucosa por HPV em comissura labial



Fig. 2 - Lesões verrucosas por HPV em vulva

Atualmente o casal permanece unido e já tiveram outro filho.

Este caso comprova a necessidade de frente a portadores de DST deve-se procurar atuar nos parceiros sexuais, além de ser imperiosa a solicitação de nova sorologia para sífilis no final da gestação, mesmo que a anterior seja não reatora.

Décio Nacif Sarruf 1

Eliane Dinau Leal Passos 2

Miriam Beatriz Jordão Moreira Sarruf 3

Mauro Romero Leal Passos 4

1 - Professor Adjunto - Faculdade de Odontologia da UFF

2 - Aluna do Curso de Especialização em DST - UFF

3 - Professora Auxiliar da Faculdade de Odontologia da UFF

4 - Professor Adjunto do Setor de DST (MEP/CMB/CCM) UFF

Relato de Caso Relato de Caso Relato de Caso Relato de Caso Relato de

Sífilis: Fase Exantemática: Repercussa Oral e Genital

Décio Nacif Sarruf 1

Eliane Dinau Leal Passos 2

Miriam Beatriz Jordão Moreira Sarruf 3

Mauro Romero Leal Passos 4

1 - Professor Adjunto - Faculdade de Odontologia da UFF

2 - Aluna do Curso de Especialização em DST - UFF

3 - Professora Auxiliar da Faculdade de Odontologia da UFF

4 - Professor Adjunto do Setor de DST (MEP/CMB/CCM) UFF

JCO 28 anos, masculino, solteiro comerciante, heterossexual com parceira única exclusiva há aproximadamente treze meses, compareceu ao serviço de DST para escopia genital masculina - EGM (peniscopia) encaminhado por um serviço odontológico por apresentar lesão verrucosa em comissura labial direita.

Resumo da História

Na anamnese ficamos sabendo que a namorada estava para procurar ginecologista pois apresentava corrimento vaginal e pequenas "bolinhas" na vulva (SIC).

Foi relatado ainda que ambos praticavam coito oral, numa proporção aproximada de um coito em cada dez relacionamentos sexuais.

Ao exame genital masculino, usando-se colposcópico e ácido acético a 2% não conseguimos visualizar lesões suspeitas de infecção por Papillomavirus humano (HPV).

Foi orientado para voltar para nova EGM em trinta/sessenta dias e oferecido o serviço para exame da parçira.

A namorada compareceu no dia seguinte para consulta, sendo diagnosticado lesões de condiloma acuminado em vulva.

A colposcopia não evidenciou quaisquer lesões suspeitas de HPV.

Foi colhido, porém, material para colpocitologia triplíce corada.

A lâmina à fresco evidenciou infecção fúngica.

Após aconselhamento foi oferecido exames de VDRL e HIV para ambos parceiros.

Para ambos pacientes foi proposto exeresse cirúrgica das lesões.

As do homem (na boca) pelos dentistas e as da mulher pelo ginecologista.

Nos dois casos a histopatologia confirmou alterações celulares coilocíticas típicas de infecção por HPV.

Em ambos os casos fragmentos das peças foram enviadas para o Dr. François Catalan, Instituto Alfred Fournier, Paris, para hibridização molecular de DNA de HPV, sendo



Fig. 1 - Lesão em Comissura Labial

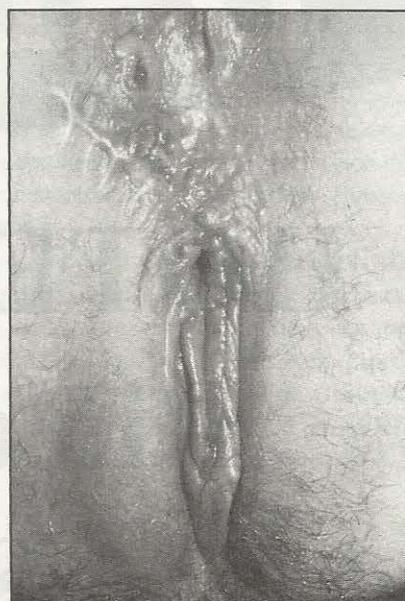


Fig. 2 - Lesão úlcero-papulosa próximo a cicatriz de episiotomia.

Relato de Caso Relato de Ca

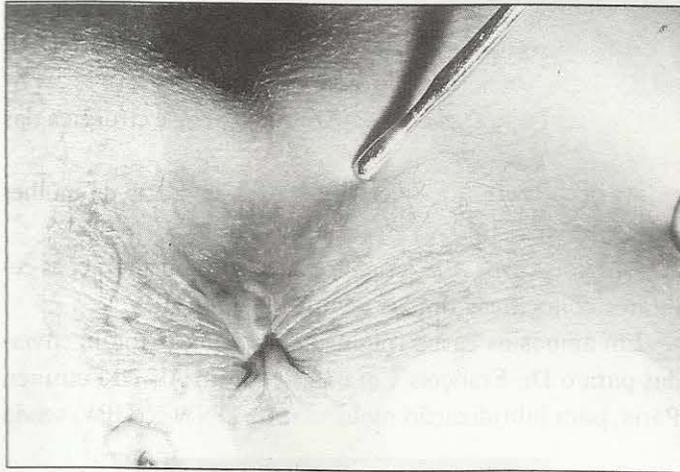


Fig. 3 - Lesões exulceradas, perianal.

nos dois casos diagnosticado DNA de HPV tipo 6/11. Na época 1988 ainda não era efetuado em nosso setor tal técnica de biologia molecular.

Os pacientes foram orientados para uso de preservativo e parada temporária de coito oral.

Na mulher aconteceu aparecimento de duas lesões em vulva sendo imediatamente retiradas.

A colposcopia corada evidenciou processo inflamatório por *Cândida sp.*

Todas as sorologias foram não reatoras.

Ambos pacientes foram acompanhados por mais de um ano.

O homem não desenvolveu recidiva na boca nem tão pouco lesões em pênis.

A mulher após a segunda exerece não mais apresentou lesão na vulva e em nenhum momento apresentou lesões em boca.

Com estes casos pode-se demonstrar a necessidade de abordagem multiprofissional em muitos casos de DST, além de deixar patente que a contaminação por HPV possui ainda pontos bem obscuros.

Mais uma vez fica demonstrado a necessidade de que todos os profissionais de saúde atuem em sintonia e que conhecimentos na área de DST devem fazer parte de todos os cursos das áreas de educação e da saúde.

DST IN RIO

HOTEL GLÓRIA

Rio de Janeiro

24 a 26 Setembro 1996

Combate às DST agora é lei

em Niterói (RJ) - Oriximina (Pará) e em todo o Estado do Rio de Janeiro

Oferecemos informações como proceder para que isto ocorra também em seu município

Lei Aprovada na Sessão do dia 17.09.91

Lei Municipal Nº 981 de 03.10.91

Sancionada pelo Prefeito Jorge Roberto Silveira

Projeto

Art. 1º - Fica instituída no Município de Niterói, anualmente, na primeira semana do mês de abril, a Semana Municipal de Combate às Doenças Transmissíveis.

Parágrafo Único - Esta semana será utilizada para acentuar a promoção de campanhas e eventos que visem o esclarecimento da população sobre os diversos tipos de doenças sexualmente transmissíveis e as formas de prevenção e combate das mesmas.

Art. 2 - Compete à Secretaria Municipal de Saúde coordenar em conjunto com as secretarias de Educação, Estadual e Municipal, as instituições públicas de saúde localizadas neste Município, as entidades da sociedade civil afins e, em especial, o Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense, viabilizar o disposto no parágrafo único do Artigo anterior.

Art. 3 - Esta Lei entrará em vigor na data de sua publicação, revogadas as disposições em contrário.

Sala das Reuniões, em 15 de maio de 1991.

Marcos Antônio Gomes

Vereador

Justificativa

É alarmante o número de casos de pessoas contaminadas por doenças sexualmente transmissíveis. Basta lembrar que são estas as doenças que mais acometem a humanidade depois da gripe.

Neste quadro o Brasil ocupa ao nível mundial o preocupante 3º lugar em números absolutos de casos de AIDS, estando o Rio de Janeiro como o segundo Estado em número de casos da doença e, neste Estado, Niterói ocupa o segundo lugar.

Em pesquisas realizadas recentemente pela Universidade Federal Fluminense junto à comunidade, 15% das pessoas ouvidas entre 14 e 45 anos já tinham algum tipo de doença venérea.

Acres-se a tudo isso, a falta de controle efetivo sobre a incidência destas doenças, já que na maioria das vezes não há notificação dos casos, em função do preconceito e do desconhecimento que reveste o problema das doenças sexualmente transmissíveis.

Este preconceito, fruto tão somente da falta de informação por parte da população, precisa ser combatido de forma

eficaz.

Neste sentido, apresentamos este projeto que visa acentuar a promoção através da reunião de esforços, no âmbito deste Município, no sentido de atacar o terrível quadro de incidência das doenças sexualmente transmissíveis.

Ressaltando, ainda, que o período proposto neste projeto para a realização da referida semana, coincide com a Conferência Internacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS que a Universidade Federal Fluminense através do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis promove periodicamente no mês de abril.

Estado do Pará

Prefeitura Municipal de Oriximiná

Lei Nº 5.300 de 20 de Novembro de 1991.

Instituir a Semana Municipal de Saúde do Combate às Doenças Sexualmente Transmissíveis, promovendo assim eventos e ações de controle dessas doenças.

O Prefeito Municipal de Oriximiná, no uso de suas atribuições legais que lhe são conferidas na Lei Orgânica do Município de Oriximiná.

Faço saber que a Câmara Municipal de Oriximiná, estatui e Eu sanciono a seguinte Lei:

Art. 1º - Fica instituída no Município de Oriximiná, anualmente, na primeira semana do mês de abril, a Semana Municipal de Combate às Doenças Sexualmente Transmissíveis.

Parágrafo Único - Esta semana será utilizada para acentuar a promoção de campanhas e eventos que visam o esclarecimento da população sobre os diversos tipos de doenças sexualmente transmissíveis e as formas de prevenção e combate das mesmas.

Art. 2º - Compete à Secretaria Municipal de Saúde coordenar em conjunto com as Secretarias de Educação Estadual e Municipal, as instituições públicas de saúde localizadas neste Município, as entidades civil afins e em especial o setor de doenças sexualmente transmissíveis da Universidade Federal Fluminense, viabilizar o dispositivo no parágrafo único do artigo anterior, juntamente com a Unidade Avançada José Veríssimo.

Art. 3º - Esta Lei entrará em vigor na data de sua publicação, revogadas as disposições em contrário.

Gabinete do Prefeito Municipal de Oriximiná, 20 de novembro de 1991.

Rio de Janeiro • Segunda Feira

30 de Agosto de 1993

Ano XIX • Nº 164 • Parte II

Poder Legislativo

Projeto Lei Nº 1983/93

Institui a Semana de Combate às Doenças Sexualmente Transmissíveis

Autor: Deputado Hairson Monteiro

Despacho: A imprimir e às Comissões de Constituição e Justiça: e da Saúde, Trabalho, Legislação Social e Seguridade Social.

Em 26.08.93

A Assembléia Legislativa do Estado do Rio de Janeiro Resolve:

Art 1º - Fica instituída no Estado do Rio de Janeiro, na primeira semana do mês de abril, a Semana Estadual de Combate às Doenças Sexualmente Transmissíveis.

Parágrafo Único - Esta semana será utilizada para acentuar a promoção de campanhas e eventos que visam o esclarecimento da população sobre diversos tipos de doenças sexualmente transmissíveis e as formas de prevenção e combate das mesmas.

Art. 2º - Compete à Secretaria Estadual de Saúde coordenar, em conjunto com a Secretaria Estadual de Educação, as Instituições públicas de saúde localizadas neste Estado, as entidades da sociedade civil afins e, especialmente, os Setores de Doenças Sexualmente Transmissíveis das Universidades Federais e Estaduais que os possuam, para o cumprimento do disposto no parágrafo único do artigo primeiro da presente lei.

Art. 3º - Esta lei entra em vigor na data de sua publicação, revogadas as disposições em contrário.

Sala das Sessões, 25 de agosto de 1993.

Deputado Hairson Monteiro

Justificativa

O professor Mauro Romero Leal Passos, chefe do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis, da Universidade Federal Fluminense, é pesquisador que, há anos, vem dedicando ao esclarecimento da população em geral sobre as doenças sexualmente transmissíveis, grande parte de seu tempo diário. Justifica sua preocupação com o fato de as DST serem a segunda causa de contaminação da população brasileira, logo depois da gripe, e também com o fato de ele haver constatado a grande desinformação em relação àqueles países, fundada principalmente nos preconceitos e tabus.

Quando Prefeito de São Gonçalo, tive a oportunidade de contar com a sua excelente contribuição nas campanhas educativas realizadas na cidade e, depois disso, na chefia do Setor de DST da UFF, esteve ele à frente de pesquisas que confirmou, no princípio de 1991, o alto grau de desinformação da população, em Niterói e São Gonçalo.

Se sua preocupação tinha razão de ser, há dez anos, agora

torna-se ainda mais imperiosa com o alastramento dos casos de AIDS por todo o Estado do Rio de Janeiro (já somos a segunda unidade da Federação, depois de São Paulo, na incidência daquela doença).

Por isso mesmo, propôs ela a criação da Semana Municipal de Combate às Doenças Sexualmente Transmissíveis, já adotada em Niterói pela lei nº 981/91, de autoria do ilustre Vereador Marcos Gomes (PT), e quer a sua extensão a todos os demais municípios fluminenses, para o que acaba de encaminhar-me farto material sobre o assunto.

Entendi de maior valia instituir a Semana Estadual de Combate às Doenças Sexualmente Transmissíveis, adotando por padrão o projeto apresentado à Câmara de Niterói e já transformado em lei, porque a prática dos últimos dois anos demonstrou o acerto da iniciativa.

É com a presente justificativa que espero de meus pares nesta Assembléia Legislativa o voto para que, em nível estadual, tenhamos também anualmente a Semana de Combate às Doenças Sexualmente Transmissíveis.

Diário Oficial do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro • Quinta-Feira

23 de Junho de 1994

Ano XX • Nº 117 • Parte I

Poder Executivo

Lei Nº 2271 de 22 de Junho de 1994

Institui a Semana Estadual de Combate às Doenças Sexualmente Transmissíveis

O Governo do Estado do Rio de Janeiro

Faço saber que a Assembléia Legislativa do Estado do Rio de Janeiro decreta e eu sanciono a seguinte Lei:

Art. 1º - Fica instituída no Estado do Rio de Janeiro, na primeira semana do mês de abril, a Semana Estadual de Combate às Doenças Sexualmente Transmissíveis.

Parágrafo Único - Esta semana será realizada para acentuar a promoção das campanhas e eventos que visem o esclarecimento da população sobre os diversos tipos de doenças sexualmente transmissíveis e as formas de prevenção e combate das mesmas.

Art. 2º - Compete à Secretaria Estadual, responsável pela organização da Semana Estadual de Combate às Doenças Sexualmente Transmissíveis, coordenar, em conjunto com as demais secretarias estaduais, as instituições públicas de saúde do Estado, as entidades da sociedade civil afins e, especialmente, os setores de doenças sexualmente transmissíveis das Universidades Federais e Estaduais que possuam, para o cumprimento do disposto no parágrafo único do artigo 1º da presente Lei.

Art. 3º - Esta Lei entrará em vigor na data de sua publicação, revogadas as disposições em contrário.

Rio de Janeiro, 22 de junho de 1994

Nilo Batista

Projeto Lei Nº 1583-A/93

Autoria: Deputado Hairson Monteiro

Sugestões para Leitura Sugestões para Leitura Sugestões para Leitura

Níveis de Zinco no plasma e na secreção cervicovaginal em condidíose vulvovaginal

K. Böhler, V. Mesiginger, H. Klode, A. Reinhaller

Resumo:

Objetivo: Determinar se a deficiência de zinco no plasma ou na secreção vulvovaginal é um fator de risco para condidíose vulvovaginal recorrente.

Padrão: Estudo provável e controlado.

Elaboração: Departamento de Dermatologia da Universidade de Viena.

Material: 21 mulheres que tiveram, no mínimo, 3 episódios de condidíose vulvovaginal aguda em 12 meses. Sendo que 15 mulheres sem nonninese de condidíose vulvovaginal foram usados como grupo de controle.

Intervenções: Amostras de sangue foram colhidas para medir o nível de zinco no plasma. Lavagem da vagina e do ectocervix foi feito com solução salina esterelizada com o objetivo de medir os níveis de zinco na secreção cervicovaginal.

Principal Sistema de Medida: Os níveis de Zinco do plasma e da secreção cervicovaginal foram determinados por espectrofotometria de chama (absorção atômica).

Resultados: Não foi encontrada nenhuma diferença significativa na concentração de Zinco no plasma e na secreção cervicovaginal entre o grupo de pacientes com condidíose vulvovaginal recorrente e o grupo de controle. (p. valor para o plasma = 0.71, valor na secreção = 0.80). Os níveis de Zinco para o plasma e na secreção cervicovaginal não mostraram nenhuma correlação (grupo de paciente: $r = 0.05$, grupo de controle: $r = 0.07$).

Conclusão: É sabido que o Zinco não somente exerce um impacto grande em diferentes funções imunes, mas que também participa do crescimento e da morfogênese da *Candida albicans*. Nossos resultados nos confirmam a prévia hipótese de que a deficiência de Zinco no plasma é um fator de risco em condidíose vulvovaginal recorrente. É possível que o nível de Zinco local em secreções cervicovaginais influenciam essencialmente a atividade de onimicótica da 3ª geração de *azoir antifungicos*.

Cultura Trans-himnal de Organismos Transmissíveis Sexualmente

(*Transhymenal cultures for sexually transmissible organisms*)

Autores: A.M. Steele; C. de San Lazaro

Arch Dis Child, 1994, 71 (5): 423-427

Resumo:

Swabs vaginais foram examinados em busca de organismos transmissíveis sexualmente em 238 meninas vistas de julho de 1989 a junho de 1992 no Departamento de Saúde Infantil de

Newcastle upon Tyne. Foram divididas em três grupos; 165 no Grupo 1 que tinha evidências de abuso sexual; 35 no grupo 2 onde havia suspeita de abuso sexual e 38 com vulvovaginites que formaram o grupo 3. O isolamento de organismos transmitidos sexualmente foi baixo, entretanto, no grupo 1, 19% foram colonizados com *Gardnerella vaginalis*, em comparação com 3% do grupo 2 e 3% do grupo 3. Estes dados mostram diferenças significantes na proporção de crianças em cada grupo com *G vaginalis*. *Candida spp* foi isolada apenas nas crianças com mais de 8 anos, e em 5 das 6 garotas com tal patógeno havia suspeita de abuso sexual. Vulvovaginites nas crianças mais jovens não estava associada a candidíase vaginal. A relação de achados por idade é discutido, e são feitas recomendações sobre como realizar as colheitas e procedimentos.

Doenças ditas Sexualmente Transmissíveis em Crianças e Adolescentes

Formas de Contágio

Bruno, Z.V. GO. Jul/Ago li (4): 127, 1993.

Resumo:

Para avaliar as possíveis formas de contágio das doenças sexualmente transmissíveis, estudamos 1.200 pacientes com vulvovaginite que freqüentaram o Ambulatório de Tocoginecologia Infanto-puberal e Adolescência no período de janeiro de 1990 a dezembro de 1991.

Verificamos que os agentes etiológicos variaram de acordo com o trofismo vaginal, atividade sexual e gravidez. A existência de função hormonal foi importante para o predomínio de monilíase. Nas crianças predominou a vulvovaginite inespecífica. A atividade sexual favoreceu o desenvolvimento de agentes como tricomonas, HPV e Gardnerella, enquanto a monilíase foi maior nas pacientes sem atividade sexual. A gravidez influenciou significativamente o aumento de Gardnerella.

Observamos que as pacientes virgens foram, em geral, contaminadas por seus familiares, devido ao uso de toalhas coletivas. dormirem com alguém na mesma cama ou com duas ou mais pessoas no quarto e habitualmente lavarem suas roupas com as dos demais membros da família.

Morte Fetal por Sífilis: uma Avaliação Epidemiológica em Ribeirão Preto, Brasil

Fetal Death From Syphilis: an Epidemiologic Evaluation in Ribeirão Preto, Brazil

Geraldo Duarte,² Elucir Gir,³ Ana Maria de Almeida,³ Miyeko Hayashida,³ & Maria Lúcia Zanetti³

Sugestões para Leitura Sugestões para Leitura Sugestões para Leitura

Bulletin of PAHO 28 91), 1994

Resumo

Um estudo epidemiológico foi realizado com cinco mulheres de Ribeirão Preto, cujas gravidez terminaram em morte fetal por sífilis no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo, em 1991. Esse estudo procurou estabelecer o perfil epidemiológico dessas mulheres, os cuidados pré-natais que elas receberam e os fatores de risco envolvidos, além de propor estratégias para o controle da sífilis na gravidez nessa região.

As informações foram obtidos através de entrevistas domiciliares com as pacientes.

As informações obstétricas (maternas e fetais) obtidas a partir dessas entrevistas foram posteriormente checadas através de consultas aos prontuários dessas pacientes. Ao todo, cerca de 25 problemas correlacionados com a morte fetal foram encontrados, sendo que os problemas em relação ao sistema de saúde e os problemas relacionados ao nível de conhecimento e comportamento dessas pacientes foram encontrados aproximadamente na mesma proporção.

Os principais problemas no sistema de saúde foram a demora no recebimentos dos resultados da sorologia, falha no cumprimento das rotinas recomendadas, diagnóstico tardio e controle de cura ineficiente. Os principais problemas relacionados com o paciente incluem o desconhecimento da doença e da importância dos cuidados pré-natais.

Em vista do fato da morte fetal por sífilis continua a ocorrer nessa região, recomenda-se que as autoridades responsáveis pela saúde materna e infantil procurem estabelecer ou restabelecer os cuidados pré-natais com a qualidade necessária e com normas bem definidas para testes sorológicos, implementação do controle epidemiológico e ações efetivas das equipes médicas e paramédicas.

Condiloma Acuminado em Crianças Experiência da Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC

Paschoal, FM; et al *Pediatria Moderna*, 1994; vol. XXX, nº 6,

Resumo

O autores realizaram um estudo retrospectivo, no ambulatório

de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, relatando os casos de condiloma acuminado na infância observados no período de janeiro de 1983 a janeiro de 1994. Estes resultados foram comparados aos da literatura, que de modo geral mostraram um aumento da incidência desta lesão em crianças. Diante deste fato, os autores fizeram uma revisão sobre as possíveis formas de transmissão e a importância do abuso sexual nestes casos.

Artigo Original: Um caso grupal, por uma possível Gonorréia tecidual invasiva.

Autores: M.G. Brook, S.Clark, A.Stirland, M.C. Kelsey, E.W. Paice, P.D. Kell, W.A. Atia do Departamento de Saúde Sexual (Londres - Norte).

Genitourinary Medicine 1995; 71: 126-128.

Resumo

Objetivo: Descrever um grupo de paciente que apresentaram graves sintomas, estando infectados por uma *Neisseria gonorrhoea* atípica.

Pacientes: Cinco pacientes foram agrupados por relatar seus contatos sexuais ou outra evidência epidemiológica como parte de um grupo de infecção gonocócica atípica. Cultivados subtipos de *N gonorrhoea* através de métodos sorológicos (Serovar) e cultural (aurotype) e feito teste de sensibilidade antibiótica com uma concentração mínima inibitória (CMI).

Resultados: Quatro dos pacientes tem uma grave gonorréia relatada, com sintomas sistêmicos ou extra-genitais: infecção gonocócica disseminada com oligoartrites (1 paciente), doença inflamatória pélvica aguda (1 paciente, que também apresentava chlamydia) e adenopatia inguinal (2 pacientes). O quinto paciente era assintomático AN. gonorrhoea foi isolada em 4 dos pacientes. Os quatro organismos apresentavam CMIs idênticos. Três dos organismos eram subtipos e apresentavam a mesma alteração rara (scrovar 1 a 1, auxotype NR).

Conclusão: Este caso grupal prova a evidência de uma virulência atípica em um subtipo da sonococo.

DST IN RIO

HOTEL GLÓRIA
Rio de Janeiro
24 a 26 Setembro 1996

MODO DE AÇÃO DO ACYCLOVIR

Acyclovir possui um triplo mecanismo de ação que é altamente seletivo. Esta tríplice ação seletiva do produto pode ser assim explicada:

Fase I: Seletividade para células infectadas pelo vírus

Não há a menor dúvida que o produto alcança e penetra as células infectadas, muito mais rapidamente e eficazmente do que faz com células não invadidas pelos vírus.

O exato mecanismo que explica esta penetração preferencial (seletiva) não está bem entendido ainda. No entanto, é bastante provável que ele guarde íntima relação com a fase II, que a seguir explicamos. Tudo indica que a captação intracelular guarda relação com a 1ª fosforilação das moléculas de acyclovir – o que é feito por *enzimas viróticas* – e não irá ocorrer, portanto, em células não infectadas (sem vírus).

Fase II: Seletividade de fosforilação do Acyclovir (que o transforma em sua forma ativa, o trifosfato de acyclovir)

Para que possa exercer sua atividade antiviral, o Acyclovir precisa ser convertido em trifosfato de acyclovir. É esta a molécula que, finalmente, irá promover a inibição da replicação virótica.

A adição dos três radicais fosfatados à molécula do acyclovir se faz por um processo de três etapas, de modo similar à fosforilação da desoxiguanosina. Assim, temos:

1º) A molécula de acyclovir é convertida em monofosfato, através da ação da timidinacina (enzima virótica); a adição deste primeiro grupamento fosfatado é fundamental para as etapas seguintes, que levam à ativação do Acyclovir. Uma vez que este processo depende da ação de uma enzima pertencente ao vírus, é lógico que ele só pode ocorrer em células infectadas.

2º) As enzimas da célula hospedeira (infectadas) agregam um novo radical fosfatado, transformando, assim, a nossa molécula em um difosfato de acyclovir.

3º) Ainda através do sistema enzimático da célula, um terceiro radical de fósforo é acrescentado à estrutura molecular do Acyclovir, transformando-a no trifosfato de acyclovir (forma ativa do medicamento).

Acredita-se que os sistemas enzimáticos celulares, capazes de adicionar novos radicais fosfatados ao monofosfato de acyclovir, também sejam timidinacinas da célula infectada. No entanto, estas só poderão atuar desde que tenha havido uma prévia conversão em monofosfato de acyclovir. E esta transformação só pode ocorrer em presença de uma timidinacina de origem virótica.

Fase III: Seletividade sobre a formação do DNA do vírus

A replicação virótica depende da contínua formação de seu DNA. Para isto, torna-se necessária a ação de uma enzima do próprio vírus: a chamada *DNA-polimerase virótica*. Esta enzima

vai “juntando” as subunidades moleculares que acabam se constituindo no DNA (e o vírus está, assim, se “replicando”).

Nas células normais do organismo, a formação do “nosso” DNA é muito semelhante, fazendo-se a incorporação das subunidades moleculares (que formarão o DNA), através do sistema enzimático da *DNA-polimerase celular*.

Nas células infectadas por vírus, as subunidades moleculares constituintes de DNA são “deslocadas” pela força da DNA-polimerase virótica. Assim, em vez de se formar o DNA celular, forma-se o DNA virótico (e passa a haver intensa replicação de novos vírus, em detrimento da saúde celular).

A principal subunidade constituinte do DNA é o trifosfato de desoxiguanosina, a qual é incorporada ao DNA virótico nas células infectadas ou, nas células sadias, é incorporada ao DNA celular.

O trifosfato de acyclovir tem constituição molecular extremamente semelhante ao trifosfato de desoxiguanosina. Desta forma, ele pode atuar como substrato para a enzima *DNA-polimerase virótica*, sem chegar porém a ser o substrato ideal para a enzima *DNA-polimerase celular* (seletividade).

Por tudo isto, o trifosfato de acyclovir compete com o trifosfato de desoxiguanosina, acabando por inibir a atividade da DNA-polimerase virótica.

O trifosfato de acyclovir exerce este mecanismo competitivo de forma tão marcante sobre a enzima virótica, que a resultante final é a sua própria incorporação ao DNA do vírus. Desta forma, quando isto acontece, a cadeia molecular do DNA virótico torna-se “anormal” e perde seu poder de continuar formando novas unidades moleculares de DNA. Em outras palavras: o mecanismo de replicação virótica fica bloqueado. Está controlada a infecção!

É graças a este seletivo e muito especial mecanismo de ação, que acyclovir exerce um eficiente controle sobre a infecção herpética. Acyclovir permite as seguintes conclusões:

- Controle eficaz da infecção herpética;
- Segurança absoluta para o paciente, porque existe mínima toxicidade para as células normais;
- Redução da disseminação virótica;
- Abrevia a duração do episódio herpético. ■