

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. 6 Nº 3 - Setembro - 1994

Diagnóstico da Infecção Cervical pelo HPV

Sífilis Congênita

Candidíase Vulvovaginal Recorrente - Uma contribuição ao Diagnóstico

Aplicações do Interferon no Tratamento das Infecções Virais Sexualmente Transmissíveis

Antibióticos

Infecção pelo Papilomavirus Humano (HPV) em Homens de uma Unidade Militar

Sugestões para leitura



DST

DST - J. Bras. Doenças Sex. Transm. Vols 6 - Nº 3 - Set - 1994 - **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis.
Av. Roberto Silveira, 123 - Niterói - Rio de Janeiro
-24230 - Tels.: (021) 710-1549 e 711-4766

Diretoria

Presidente: Gutemberg Leão de Almeida Filho
1º Vice-Presidente: Tomaz Barbosa Isolan
2º Vice-Presidente: Renato Souza Bravo
1º Secretário: Tegnus Vinicius Depes de Gouvea
2º Secretário: João Luiz Schiavini
1º Tesoureiro: Rubem de Avellar Goulart Filho
2º Tesoureiro: José Trindade Filho
Diretor Científico: Mauro Romero Leal Passos

Conselho Editorial

Editor Chefe

Mauro Romero Leal Passos
Co-Editores
Cristiane Guimarães Fonseca
Gutemberg Leão de Almeida Filho
Humberto Jones Abrão
Nero Araújo Barreto
Paulo da Costa Lopes
Roberto Salles

Comissão Editorial

Antonio Carlos Pereira Júnior
Anna Ricordi Bazin
Eliane Dinau Leal Passos
Eva Mila Miranda de Sá
Dêlcio Nacif Sarruf
Gesmar Volga Haddad Herdy
Italvar Cruz Rios
Izabel Cristina F. Paixão
José Augusto Pantaleão
José Trindade Filho
Ledy do Horto dos Santos Oliveira
Marcelo Faulhaber
Márcia Ramos e Silva
Ney Francisco Pinto Costa
Paulo Sérgio Vieiro Naud
Raimundo Diogo Machado
René Garrido Neves
Sílvia Mª Baeta Cavalcanti
Tegnus Vinicius Depes de Gouvea
Tomaz Barbosa Isolan
Vilma Duarte Câmara
Walter Tavares

Comissão Editorial Internacional

Juan Carlos Fichman (Argentina)
François Catalan (França)
Raul Vignale (Uruguai)
Felipe Aroça (Equador)
Juan Paniel (Uruguai)
Miguel Roca (Bolívia)
Lola Bou Camps (Espanha)
Luiz Olma (Espanha)
Ahmed Latif (Zimbawe)

Órgão Oficial do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis

MIP / CMB / CCM
Universidade Federal Fluminense

Rua Hernani Mello, 101 - 24210-130 - Niterói - RJ
Tel.: (021) 719-4433 (Fax) 719-2588
Tel.: (021) 717-8080 Ramal 298

Reitor da UFF

Prof. Manoel Pereira Leite de Almeida

Pró-Reitor de Pesquisas e Pós Graduação

Prof. Waldimir Pirro e Longo

Pró-Reitor de Planejamento

Prof. Clínio Freitas Brasil

Pró-Reitor de Assuntos Acadêmicos

Prof. Jésus de Alvarenga Bastos

Pró-Reitor de Extensão

Profª Irineu Machado Benevides

Diretor do CCM

Prof. Luiz José Martins Romão

Diretor do Instituto Biomédico

Prof. Jorge Mamede de Almeida

Chefe do MIP

Prof. Afonso Celso Calvão

Chefe do Setor de D.S.T.

Prof. Mauro Romero Leal Passos

Colaboradores do Setor de DST no JBDST

Auri Vieira da Silva Nascimento
Marcia Luzia de Abreu Maia
Alberto Saraiva Tiburcio
Emerson Carluccio
Vandira Maria dos Santos Pinheiro
Maria Helena Pais Cunha de Oliveira
Carlos Alberto de Oliveira
Elizabeth Alvarez Gomez
Lílian Cristina Gomes da Rocha
Luiz Alberto Peroza Marin
Erika Ferraz de Gouvea
Jairo Lima Cardoso
Rosane Rosa Pereira
Alcina Mª P.F. Teles de Souza

ALDEIA

Revistas Médicas Setorizadas

Editor: Herminio A. Cardozo Fº
Secretária: Michelle Tadeu

Jornalista Responsável:
Sônia Maria P. Ferreira - MTb 17.624

Tráfego: Francisco J.A. Guimarães

Editoração Eletrônica/Scanner:
Leonardo A. Costa e Idelfonso G. M. Filho

Tiragem: 5.000 exemplares

Publicidade: Herminio Cardozo
Tel.: (FAX) (021) 280-2639

Direcionamento e Distribuição:

O Jornal Brasileiro de DST é direcionado aos sócios da SBDST, Urologistas, Ginecologistas, Assinantes, Bibliotecas, Centros de Estudo, Centros de Referência, Bancos de Sangue e Entidades afins. Entidades que mantêm convênio.

Endereço Científico /Scientific Address

ALDEIA Editora e Gráfica Ltda.
Rua Cardoso de Moraes, 399 - Sobrado
CEP 21.032-000 - Tel.: (FAX) 280-2639
Bonsucesso - Rio de Janeiro - RJ

As matérias assinadas e publicadas no Jornal Brasileiro de DST, são de responsabilidade exclusiva de seus respectivos autores, não refletindo necessariamente a opinião dos editores

Considerações básicas sobre as DST

O controle das DST se baseia em quatro conceitos principais: 1) educação das pessoas em risco sobre os modos de transmissão da doença e os meios para reduzir o risco da transmissão; 2) detecção da infecção em pessoas assintomáticas e em pessoas sintomáticas que não são prováveis de solicitar um diagnóstico e tratamento; 3) diagnóstico e tratamento eficaz das pessoas infectadas, e 4) avaliação, tratamento e assessoramento para os parceiros sexuais das pessoas com DST. Estas considerações tratam principalmente dos aspectos clínicos do controle das DST, a prevenção das DST se baseia primariamente na troca de comportamentos sexuais que representam um risco para os pacientes.

Considerações clínicas

Para as pessoas que solicitam serviços sanitários para avaliar uma DST, os cuidados adequados consistem nos seguintes componentes (em ordem temporal pode variar, segundo o caso e diagnóstico)

- história
- avaliação dos riscos médicos e comportamentais
- exame físico
- provas de laboratório
- diagnóstico
- terapia curativa ou paliativa
- assistência e educação:
 - episódio atual da DST
 - prevenção de futuros episódios
- comunicação do caso quando for necessário
- identificação, notificação e abordagem do parceiro sexual.
- seguimento clínico quando proceder.

Para as pessoas que solicitam serviços sanitários por outros motivos, mas que tenham risco de contrair uma DST*, deve ser realizado o seguinte como parte da atenção médica rotineira:

- valorização do risco de contrair DST.
- exame físico baseado nos sintomas.
- busca de infecções assintomáticas.

Em situações especiais, como nas visitas pré-natais, agres-

sões sexuais, maltrato infantil e abortamento, o exame de DST poderia ter maior impacto para prevenir as complicações das DST.

Emitir diretrizes específicas para cada situação está mais além do âmbito destas considerações. Não obstante, quando for possível, deverão ser efetuadas as seguintes provas de laboratório:

- Prova de anticorpos do VIH (avaliação e prova de confirmação).
- Sorologia para sífilis (prova de confirmação de treponemas).
- Cultura para *N. gonorrhoeae*.
- Cultura ou prova de antígenos de *C. trachomatis*.
- Microscopia com relação Gram, preparada de secreções vaginais.
- Microscopia em campo escuro para *Treponema pallidum*.

O diagnóstico de uma DST deve ser considerado como um "aviso" que reflete uma atividade sexual não protegida. Os pacientes com uma DST, incluindo a sífilis, sorologia de VIH (se não foi efetuada nos três meses anteriores), provas para gonorréia e chlamydia nos lugares adequados, e um exame físico. Deverá ser aconselhado às mulheres que devem prevenir gravidez não desejada e que não utilizam anticoncepcionais. As clínicas que proporcionam serviços de DST deveriam dispor de anticoncepcionais e testes de gravidez, assim como os testes anuais de colpocitopatologia oncológica.

Prevenção primária

As clínicas e médicos que tratam de pacientes como DST deveriam dispor de recursos para educar os pacientes sobre os riscos e comportamentos. A valorização dos comportamentos é uma parte integral da história das DST, e dever-se-ia informar aos pacientes sobre os meios para diminuir seu risco de contrair DST, incluindo a abstinência, eleição cuidadosa do parceiro, preservativos e espermaticidas e exames periódicos. As recomendações específicas da avaliação dos comportamentos e os conselhos estão mais além do âmbito destas diretrizes.

Preservativos e espermaticidas

Toda clínica que proporcione serviços clínicos para DST deveria dispor de preservativos e espermaticidas. Também deveria proporcionar informação sobre seu uso correto. Ain-

* As pessoas com risco de contrair uma DST incluem pessoas com atividade sexual, menores de 25 anos, as que tenham vários parceiros sexuais durante seis meses precedentes aquelas histórias de DST. Além disso, deve-se avaliar as prostitutas, pessoas em contatos com prostitutas, usuários de drogas e pessoas em cárcere, que apresentam uma taxa elevada de DST.

da que os preservativos não proporcionem um proteção absoluta contra qualquer infecção. O CDC (USA) e outras organizações sanitárias têm emitido recomendações para a utilização adequada dos preservativos (Tabela 1).

Tabela 1 – Recomendações sobre o uso de preservativos

1- Devem ser utilizados preservativos de látex pois oferecem maior proteção contra o VIH e outras DST que os preservativos de membranas naturais.

2- Os preservativos devem ser guardados em lugares frescos e secos, fora da luz solar direta.

3- Não devem ser utilizados preservativos em embalagens rotas ou com sinais claro de violação (p. ex., quebra- diços, pegajosos ou descorados). Não se podem confiar que previnem uma infecção ou gravidez.

4- Devem ser manejados com cuidado os preservativos para prevenir rotura.

5- deve-se colocar o preservativo antes de qualquer contato genital para prevenir a exposição a fluidos que contêm agentes infecciosos. Colocar no pênis ereto, deixando espaço na ponta para armazenar o sêmen, mas assegurando que não tenha entrado ar na ponta do preservativo.

6- Só devem ser utilizados lubrificantes com base aquosa. Não devem ser utilizados lubrificantes com base de vaselina ou azeites (como vaselina, azeites comestíveis, manteiga e loções), e que debilitam o látex e poderiam causar roturas.

7- O uso do preservativo com germicida pode proporcionar certa proteção adicional contra DST. Assim sendo, o uso de germicidas vaginais junto com os preservativos podem proporcionar uma maior proteção.

8- Se o preservativo se romper, deve ser substituído imediatamente. Se a ejaculação ocorrer depois do seu rompimento, sugerimos o uso imediato de espermaticida. O valor protetor do espermaticida após a ejaculação é desconhecido.

9- Depois da ejaculação devem ser tomadas precauções para assegurar que o preservativo não saia do pênis antes de sua retirada; deve sustentar a base do preservativo quando se retira o pênis. O pênis deve ser retirado quando estiver ereto.

10- Nunca deve voltar a utilizar preservativo já usado.

Grupos especiais

* *Mulheres grávidas*

As DST intra-uterinas e de transmissão perinatal podem ter consequências mortais ou efeitos graves sobre o feto. Os cuidados pré-natais de rotina deveriam incluir um exa-

me de DST, que, na maioria dos casos, inclui um exame sorológico para sífilis e hepatite B, testes de chlamydia e gonorréia. As provas pré-natais do VIH estão indicadas para todas as pacientes com risco de contrair VIH ou com um parceiro sexual de alto risco; algumas autoridades recomendam prova de VIH para todas as mulheres grávidas.

Deve-se perguntar às mulheres grávidas e a seu parceiro sexual sobre as DST, informando sobre possíveis infecções neonatais. As mulheres grávidas com infecção primária de herpes genital, hepatite B, infecção primária por citomegalovírus ou infecções por estreptococos do grupo B podem precisar de tratamento por parte de especialistas. Se não existem lesões ou evidências de doença ativa, as provas do vírus herpes simples (VHS) e o parto por cesariana não estão indicados de forma rotineira para mulheres com história de infecção herpética recorrente durante a gravidez. Não se recomendam as provas rotineiras de papilomavirus.

* *Crianças*

O tratamento das DST em crianças requer uma estreita colaboração entre clínicos, laboratórios e autoridades de proteção ao menor. As investigações devem iniciar-se o mais breve possível. Algumas doenças, como gonorréia, sífilis e chlamydia, se são contraídas depois do período neonatal, são indicativas quase em 100% de contato sexual; em outras doenças, como a infecção pro VIH e vaginites, a associação com contato sexual não está tão clara.

* *Pacientes com episódios múltiplos de DST*

Estes pacientes apresentam uma taxa de DST desproporcionalmente elevada e deveriam ser incluídos para assistência intensiva sobre os métodos para reduzir os riscos. São necessárias mais investigações sobre os métodos de modificação do comportamento destes pacientes, incluindo o papel de serviços de apoio. Em muitos casos podem estar indicadas visitas periódicas para avaliar as DST.

* *Grupos centrais de DST*

As populações de transmissores centrais de DST representam a principal morbidades das DST. Ainda que existam grandes variações regionais, na maioria das áreas urbanas, os grupos centrais estão formados principalmente por minorias étnicas com baixos níveis educativos e sócio-econômicos. Em muitos desses ambientes é comum o uso de drogas e a prostituição. Os grupos centrais estão limitados geograficamente, o que permite definir as áreas geográficas e as populações. Os programas de DST em suas jurisdições para definir as populações e áreas centrais como fins educativos, exeminativos, clínicos, programas de reexaminação e medidas de controle.

** Usuário de drogas*

As DST parecem estar cada vez mais relacionadas com os usuários de drogas. Essas pessoas podem apresentar um maior risco pelos comportamentos sexuais que os pré-dispõem às DST. Além do mais estes usuários representam uma grande proporção das infecções por VIH. Precisam-se de mais investigações sobre os comportamentos associados com o uso de drogas e as DST, particularmente para facilitar a intervenção clínica dirigida aos usuários de drogas. Devem ser considerados os programas de apoio comunitário em cooperação com os programas de tratamento do vício.

** Prisioneiros e detentos*

Os residentes das prisões têm elevadas taxas de DST. Deveriam ser executados exames e tratamentos das infecções prevalentes na dita comunidade. Em muitas situações o exame e o tratamento de presos é essencial para assegurar um controle eficaz das DST. Além do mais, para muitos pacientes os serviços de correção sanitária podem ser a única oportunidade de tratar com pessoal de saúde pública.

** Pacientes com infecção por VIH e DST*

O tratamento de pacientes com DST que também estão infectados pelo VIH apresentam problemas complexos do tipo clínico e comportamental. Devido ao seu efeito sobre o sistema imune, o VIH pode afetar a história natural de muitas DST e o efeito das terapias antimicrobianas. É imperativo um acompanhamento estrito. A infecção com DST em pacientes com ou sem VIH é uma advertência, que indica uma atividade sexual contínua sem proteção. Nestas situações está indicado aconselhar os pacientes.

Comunicação das DST e confidencialidade

As atividades de vigilância das enfermidades que incluem a identificação correta e comunicação das DST, formam parte integral de um controle eficaz das doenças. A comunicação ajuda as autoridades sanitárias locais a identificar os contatos sexuais que poderiam estar infectados. A comunicação também é importante para dar o valor das tendências de morbidade.

A comunicação pode basear-se no clínico ou no laboratório. Os casos devem ser comunicados seguindo as normas locais e o quanto antes possível. Os médicos que não conhecem bem os requisitos locais de comunicação podem solicitar informação no departamento local sanitário ou aos programas estatais de DST.

A comunicação da DST se considera estritamente confidencial e em muitas jurisdições de alguns países está protegida dos chamados judiciais pelas legislações. Antes que os representantes do programa de DST iniciem o seguimento

de uma prova positiva de DST, deverão consultar com o clínico assistente do caso para verificar o diagnóstico do tratamento.

Tratamento do parceiro sexual e notificação

O rompimento da cadeia de transmissão é crucial para o controle das DST. Se previne uma futura transmissão e reinfeção enviando os parceiros sexuais para o diagnóstico e tratamento. Os pacientes devem assegurar-se de que seus parceiros sexuais, incluindo os assintomáticos, sejam examinados. Deve-se examinar os parceiros de pacientes com DST; não se proporcionará tratamento aos parceiros não examinados, exceto em casos poucos frequentes, como quando o parceiro estiver em um lugar em que não se pode conseguir cuidados médicos. Deve-se enviar ao especialista os parceiros sexuais se o médico inicial não puder proporcionar os cuidados devidos. Os especialistas, profissionais de saúde pública com treinamento em DST, podem ajudar aos pacientes e médicos com sua intervenção e procedimentos confidenciais. Muitos departamentos locais e estaduais de saúde oferecem serviços de especialistas de intervenção em doenças. Os médicos e outros profissionais de saúde devem utilizar estes serviços para assegurar um tratamento completo dos casos. Os dirigentes dos departamentos de saúde devem destinar recursos para os especialistas, baseados nas pautas de morbidade, situações epidemiológicas e recursos disponíveis.

Recursos médicos

Os profissionais de saúde pública que tratam com DST deveriam assegurar que se dispõem dos seguintes recursos localmente ou em outros lugares que se possa enviar os pacientes:

- Hospitalização para os pacientes com infecções complicadas, como doença inflamatória pélvica aguda e infecção gonocócica disseminada.
- Serviços médicos, pediátricos, de doenças infecciosas, dermatologia, urologia, proctologia, psicologia e ginecologia-obstetrícia que se possa encaminhar os pacientes.
- Serviços de planejamento familiar.
- Instalações para o exame e tratamento médico de pacientes infectados com VIH.
- Serviços de tratamento do viciado em drogas.

Mauro Romero Leal Passos
(Setor de DST -UFF)

ÍNDICE

7

Diagnóstico da Infecção Cervical pelo HPV
Avaliação Colposcópica, Citopatológica e
Histopatológica

Liliane Ribeiro Linhares

23

Sífilis Congênita
Levantamento no Berçário do Hospital Universitário
Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense -
Período: 1990/1992

Fátima Pires de Freitas, Jacqueline Vasconcellos, Kátia Nazaré
Tabosa Coutinho, Marize Lopes Verissimo de Mattos, Ronie
de Oliveira Dutra, Tegnus Vinícius Depes de Gouvêa e Mar-
co Antonio Gomes

33

Candidíase Vulvovaginal Recorrente
- Uma contribuição ao Diagnóstico

Alcina Frederica Nico; Tegnus Vinícius Depes de Gouvêa e
Rosane Orofino Costa

42

Aplicações do Interferon no Tratamento das
Infecções Virais Sexualmente Transmissíveis

Omar Lupe da Rosa Santos Marcia Ramos e Silva

44

Antibióticos
Nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos:
recentes avanços

Cícero Carlos de Freitas e Alexandre Gil de Freitas

46

Infecção pelo Papilomavirus Humano (HPV)
em Homens de uma Unidade Militar

Claudio Raymundo Calhau de Castro, Tegnus Vinícius Depes
de Gouvêa e Mauro Romero Leal Passos

54

Sugestões para leitura

Diagnóstico da Infecção Cervical pelo HPV

Avaliação Colposcópica, Citopatológica e Histopatológica

Liliane Ribeiro Linhares*

Resumo

No período de março de 1989 a janeiro de 1990, no Ambulatório de Preventivo do Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, selecionamos 52 pacientes com diagnóstico colposcópico suspeito de infecção pela Vírus do Papiloma Humano, que foram então submetidas à citopatologia e biópsia dirigida.

Esse estudo compreendeu uma revisão bibliográfica, analisando a parte concernente à biologia, imunologia, formas clínicas da infecção, evolução, prognóstico e à possível relação com a carcinogênese genital do Vírus do Papiloma Humano (HPV), ressaltando os diagnósticos colposcópico, citopatológico e histopatológico.

As infecções cervicais pelo HPV eram subclínicas em 98,1% dos casos.

A colposcopia mostrou que condiloma "plano" era o aspecto mais freqüente (96,2%).

Em 27 pacientes (52%) encontramos concordância entre histopatologia e colposcopia; em 8 (15,4%), houve concordância entre citopatologia e colposcopia.

Considerando a histopatologia o método de maior segurança no diagnóstico, concluímos que o uso isolado da colposcopia não permite o diagnóstico de certeza das infecções pelo HPV.

Palavras-chave: Diagnóstico Infecção Cervical, HPV, Colposcopia, tese.

Summary

This study contains a bibliographic review about certain features of human papillomavirus (HPV), its biology, kinds of clinical infection, management, prognostic and its possible relationship with genital carcinogenesis with especial emphasis on diagnosis colposcopic, cytologic and histologic.

We studied 52 patients, at Ambulatório Preventivo do Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, from march 1989 to january 1990, with colposcopic suspicion of human papillomavirus infection. The patients were submitted to Papanicolau smear and directed cervical biopsy.

In this group the result was that the majority (98,1%) of

cervical HPV infections was subclinical at colposcopy. The flat condyloma was the most frequent feature seen (96,2%).

In 27 patients (52%) we found histologic and colposcopic correlation and in 8 (15,4%), cytological and colposcopic correlation, were seen.

Taken that histologic seems to be a more precise diagnosis.

We drew a conclusion that colposcopic isn't good with unique diagnosis method.

I - INTRODUÇÃO

A nossa escolha pelo estudo do diagnóstico colposcópico, citopatológico e histopatológico da infecção na cérvix pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV) se deve à grande freqüência dessa infecção nas nossas pacientes sexualmente ativas. E, em adição, à provável ação do Vírus do Papiloma Humano no desenvolvimento do câncer.

Nós não utilizamos a imunoperoxidase por causa da baixa sensibilidade do método. Já a hibridização molecular não foi utilizada devido ao seu alto custo, o que impossibilita o uso rotineiro.

II - OBJETIVOS

Principal: Determinar o valor da citopatologia e da colposcopia no diagnóstico das infecções pelo Vírus do Papiloma Humano na cérvix.

Secundário: Avaliar a possibilidade de utilização da colposcopia como método único de diagnóstico, analisando a sua especificidade.

III - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E FUNDAMENTOS CONCEITUAIS

III.1 - Infecção pelo HPV

III.1.1 - Resumo histórico da doença

As verrugas genitais foram reconhecidas como Doença Sexualmente Transmissível no mundo antigo, associada a práticas homossexuais e registrada tanto por poetas eróticos e satíricos, bem como em escritos médicos (BAFVERSTEDT, apud BUTLER, 1984).

O termo condiloma acuminado, que hoje é ainda utilizado, provém do grego "kôndulos" (côndilo) e do latim "acuminar" (tornar pontudo). Entretanto, na Antiguidade foi denominado

* Professora do Dep. de Ginecologia - Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Teresópolis - Mestre em Medicina: Ginecologia - UFRJ.

por "ficu" e "thymu". "Ficus" foi usado para descrever lesões no sentido obsceno, e derivações desse termo surgiram na França, Itália e Suécia.

No início do século II, SORANUS a descreveu minuciosamente e intitulou "a Verruga excrescente na genitália feminina" (apud CAMPION, 1987).

Durante a Idade Média, as epidemias de gonorréia e sífilis provocaram interesse renovado pelas Doenças Sexualmente Transmissíveis, porém não foram feitas distinções entre as causas das lesões genitais observadas (ORIEL, 1971). Mais tarde, no século XIX, aceitou-se a Verruga Genital como entidade distinta.

Inicialmente foram reseponsabilizados pelo desenvolvimento das verrugas genitais irritantes não-específicos, como a sujeira e as secreções genitais. No entanto, essa explanação não explica o acometimento de ambos os parceiros.

CELSUS, no primeiro século D.C., observou a semelhança clínica com as verrugas cutâneas (apud CAMPION, 1987).

Em 1890, foi descrita semelhança histológica entre as verrugas cutâneas e genitais. E verrugas cutâneas foram produzidas pela inoculação experimental no epitélio não genital a partir de extratos de verruga de pênis (ORIEL, 1971). No início desse século, suspeitou-se da etiologia viral das verrugas cutâneas (WILE e KINGERY apud BUTLER, 1984). Sendo confirmada em 1949, por STRUSS e col. (apud BUTLER, 1984), a presença de partículas consideradas "vírus da verruga" em extratos aquosos de tecido verrucoso cutâneo.

Os indícios clínicos sugeriam que as verrugas genitais e cutâneas eram provocadas pelo mesmo vírus. E MELEZER (apud BUTLER, 1984) encontrou aglomerado de partículas intranucleares e intracitoplásmicas, semelhantes ao vírus do papiloma humano, no material de verrugas genitais.

A aceitação de uma etiologia viral comum às verrugas genitais e cutâneas, com apenas diferenças clínicas e morfológicas, que refletiam diferenças na localização anatômica, obscurecia o conceito de que verrugas genitais eram Doença Sexualmente Transmissível.

Em 1954, BARRET, SILBAR e MCGINLEY (apud CAMPION, 1987) afirmaram que verrugas genitais tinham transmissão sexual ao estudarem reservistas que voltaram da Coreia e tinham adquirido verrugas no pênis após relação sexual com mulheres coreanas.

Em 1971, ORIEL confirmou a transmissão sexual das verrugas genitais quando observou grande incidência de contatos sexuais naqueles que sofriam dessa doença, tendo concluído que se tratavam de entidades distintas por não observar relação entre verruga genital e verruga cutânea.

III 1.2 - Etiologia

O vírus do papiloma humano representa um complexo

grupo de pequenos tumores causados por vírus DNA, do Gênero A, da família Papovaviridae (JENSON e col, 1987) e é composto por duas cadeias de DNA com peso molecular médio de 5×10^6 daltons.

O DNA viral está presente numa covalência em círculo fechado com capsídeo icosaédrico (MATHEWS apud KIRBY, 1987).

As partículas do vírus do papiloma, quando isoladas de coelhos infectados, bois e homens, são similares em aparência, e, examinados à microscopia eletrônica, são compostas de 72 capsômeros.

O vírus do papiloma humano não se propaga em cultura, possivelmente porque a produção da infecção viral requer um grau de queratinócitos diferenciados. Isso não é encontrado nos atuais sistemas de cultivo, causando sérios impactos negativos no estudo da infecção pelo HPV (KIRBY, 1987).

Cerca de 60 tipos diferentes de vírus do papiloma humano foram identificados por estudo de biologia molecular do DNA, e outros tipos estão em curso de identificação (BEKER, 1987).

A infecção anogenital está associada com tipos de HPV⁶: 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42 (BEKER, 1987).

Cada tipo de vírus do papiloma humano aparece preferencialmente, mas não exclusivamente, associado a lesões clínicas específicas, tendo sítios anatômicos preferenciais entre a pele e a mucosa de epitélio escamoso (JENSON, 1987).

As formas clínicas e os aspectos morfológicos dos diferentes papilomas ou condilomas causados pelo HPV são característicos, indo desde verrugas vulgares, plantares dolorosas e outras aos papilomas orais e laringeos e aos condilomas acuminados, "planos" e invertidos. Graças ao desenvolvimento dos procedimentos de investigação cada vez mais sensíveis, como a hibridização molecular, podem-se reconhecer as seqüências comuns de genomas virais e a clonização do DNA nos vetores bacterianos para a preparação de "sondas DNA testemunhas", permitindo identificar tipos de HPV (CAMPION apud JACYNTHO, 1989).

III 1.3 Biologia do HPV

Durante a relação sexual, a infecção do parceiro se dá pela inoculação do vírus do HPV no sítio dos microtraumas, penetrando na camada basal e no interior da membrana celular.

O genoma viral é então transportado para o núcleo, onde é transcrito, iniciando a produção de proteínas da espécie viral (REID e CAMPION, 1989).

Durante a fase de incubação, o vírus se replica no plasma extracromossomial, temporariamente no episoma, culminando na explosão inicial da replicação episomal, transferindo genoma viral para as células vizinhas. Esse período varia de 6 semanas a 8 meses, e, no final deste, grande área de epitélio

anogenital é colonizada pela infecção latente do HPV.

Uma grande proporção de indivíduos expostos pode permanecer com infecção latente por muito tempo (REID e CAMPION, 1989). Já em hospedeiros susceptíveis, a colonização viral é acompanhada de expressão da atividade viral, resultando em pronunciada alteração no crescimento celular e ocorrência de efeito citopático na maturação celular, além do aumento na taxa de replicação viral. Desse processo, também fazem parte a permissibilidade celular, tipo viral e atividade dos cofatores.

A distribuição e extensão das lesões resultantes variam de paciente para paciente, produzindo diferentes tipos de doença (REID, 1987).

Produção de Replicação Viral

A infecção pelo HPV é de origem episomal nas células basais, mas progride através de proteínas específicas na replicação genética viral da camada parabasal. Outra proteína inicial interage com o genoma do hospedeiro, servindo de estímulo mitogênico para produzir aumento da divisão ativa (acantose) e crescimento papilar (papilomatose). A contínua síntese de DNA, nas células parabasais e intermediárias, é vista microscopicamente nas hiperplasias leves, disqueratose e demorada maturação superficial.

Nas camadas mais altas, o tardio evento no ciclo da vida viral, que leva nesta fase à formação viral, produz característicos efeitos citopáticos virais; desses, a coilocitose é caracterizada pela degeneração da cromatina das células hospedeiras, colapso nuclear e formação de vacúolo citoplasmático.

As viroses do papiloma humana são as únicas com efeito tardio da expressão viral e estão ligadas aos eventos celulares de diferenciação escamosa e queratinização (STOLER apud REID e CAMPION, 1989). Porque o epitélio genital tem uma habilidade limitada de queratinização, o ciclo da replicação viral pode não ser sempre processado ao ponto da produção viral (REID apud REID e CAMPION, 1989). Então, algumas células vão mostrar um tipo abortivo de interação célula/vírus onde a atividade inicial do gene não é contrabalançada com a expressão tardia do gene.

Certamente, infecções do papiloma humano podem por vezes quebrar o cromossomo da célula hospedeira, levando à junção do gene viral ao gene do hospedeiro (SCHAWARG apud REID e CAMPION, 1989). Esta seqüência genética hostil será unida ao cromossomo hospedeiro, num contato "covalente".

Desta forma, essa integração HPV-DNA representa a permanente mutação que pode replicar-se em cada uma mitose celular subsequente, culminando na divisão ativa contínua até atingir toda a espessura epitelial. Neste caso, a produção do DNA viral é muito menor do que nas infecções vegetantes, embora as células infectadas não-produtivas, apesar de não-contagiantes, possam ser o caminho em direção à transformação maligna gra-

ças às modificações sofridas. Assim, as lesões têm baixo número de cópias de DNA-HPV, mas são detectadas em sondas de hibridização.

III 1.4 - Epidemiologia

O reconhecimento de que muitas, se não a maior parte, das infecções genitais pelo HPV são subclínicas tem causado a redefinição da epidemiologia da infecção pelo HPV (KIRBY, 1987).

A incidência e a prevalência das infecções genitais pelo HPV têm crescido.

Nos Estados Unidos da América, houve um aumento de 580% de casos nos anos 1966 a 1983. Na Inglaterra, em 1984, detectou-se o dobro do número previamente visto em 10 anos (LANCET apud KIRBY, 1987). CHUANG (apud KIRBY, 1987) reviu dados da clínica de Mayo, de 1950 a 1978, e achou uma incidência crescente de 13 para 106 casos por 100.000 mulheres. WRIGHT e JUDSON (apud KIRBY, 1987) encontraram uma incidência de verruga genital em 4% de todas as visitas na clínica de Doença Sexualmente Transmissível, de Denver Metro, no período de 1975 a 1976. Em Washington, King Country, entre 1974 e 1981, observou que em 6% das mulheres casadas havia história de verruga genital (DALING apud KIRBY, 1987).

BECKER (1987) afirma que infecções pelo HPV no trato genital são as infecções sexualmente transmissíveis, virais, mais comuns no Estados Unidos e que, com o uso de variações das técnicas diagnósticas, infecção pelo HPV assintomático tem sido bem identificada em homens e mulheres.

A citopatologia cervical e a histopatologia têm sido usadas para estimar a prevalência da infecção genital pelo HPV. MEISELS (1981), revendo lâminas de citopatologias coradas pelo método de Papanicolaou, encontrou evidência de infecção pelo HPV em 1,85% das lâminas revistas.

Estudos indicam que a forma mais comum das infecções pelo Vírus do Papiloma Humano são as lesões subclínicas, que só são detectadas pela colposcopia, citopatologia, histopatologia e técnicas de hibridização molecular, dificultando, assim, por vezes, o seu diagnóstico.

A relação homem/mulher de infecção pelo HPV tem variado de 1:1,7 para 2:1. O pico de idade que incide em ambos os sexos é de 20 a 24 anos, comumente em adultos jovens.

Pacientes com infecção pelo HPV frequentemente têm contaminação com outras Doenças Sexualmente Transmissíveis, sendo a candidíase a infecção associada mais freqüente em mulheres.

Vários estudos têm tentado avaliar as taxas de transmissão das infecções pelo HPV em parceiros sexuais. ORIEL examinou 88 contatos sexuais de pessoas com infecção pelo

HPV e encontrou infecção em 53 deles (60%), com tempo significativo após a exposição de 2,8 meses, variando de 3 semanas e 8 meses. CAMPION e col. (apud KIRBY, 1987) estudaram 25 parceiras regulares de homens com lesões pelo HPV no pênis e encontraram infecção em 19 mulheres (76%). Outros estudos têm examinado a prevalência de infecção pelo HPV no pênis em parceiros de mulheres com displasia cervical e HPV cervical: em 59 a 95% dos homens, foi comprovada infecção pelo HPV. Já HAUSER (apud KIRBY, 1987) estudou 50 casais heterossexuais com infecção pelo HPV.

III 1.5 - Associação com Neoplasia

As pesquisas clínicas recentes indicam que o vírus do papiloma humano pode ser a chave no desenvolvimento da neoplasia cervical e algum tempo se sabe que é causador de tumores benignos ou verrugas, cresceram as evidências do elo do HPV na gênese de alguns tumores malignos (ZOLER, 1983). As pesquisas clínicas recentes indicam que o vírus do papiloma humano pode ser a chave no desenvolvimento da neoplasia cervical. Infecção cervical pelo HPV é encontrada em 1 a 3% das citopatologia coradas pelo método de Papanicolaou, e dados preliminares sugerem que mulheres com infecção cervical pelo HPV têm cerca de 10 vezes maior risco de desenvolver neoplasia intra-epitelial cervical (CIN) quando comparadas com aquelas sem infecção (GRUBB, 1986).

A associação do HPV e malignidade genital tem sido mais intensamente estudada nas neoplasias cervicais, mas a associação também existe entre infecção pelo HPV e neoplasia em pênis, vulva, vagina e ânus (KIRBY, 1987).

Estudos histológicos observaram que os coilocitos são frequentemente encontrados nas camadas mais superficiais de epitélio com CIN I e CIN II. Já em lesões CIN III, a coilocitose é raramente vista. Levando-se em conta que a coilocitose reflete a presença de partículas e antígenos do HPV nas células, quando essa expressão tardia do vírus é comparada ao conteúdo de DNA viral na célula infectada, enquanto o conteúdo de DNA aumenta nas lesões de graus mais elevados de CIN, a expressão viral diminui (REID e col., 1983). REID verificou que a diploidia era mais comum em lesões condilomatosas, a poliploidia, na CIN I, e a aneuploidia, na CIN III e sugeriu que a expressão do vírus ocorre apenas em células diferenciadas e que a perda de diferenciação e a transformação neoplásica fazem com que as células se tornem não-permissivas de expressão viral. Sendo assim, devemos esperar que o DNA viral específico seja identificado no núcleos de células transformadas e que a coilocitose seja ausente.

Hoje é conhecida grande variedade de tipo de HPV que se associa a lesões genitais, e nem todas possuem o mesmo poder oncogênico. Assim, as variedades 16, 18, 31, 33, 34 e 35 possuem maior potencial oncogênico, ao contrário das vari-

idades 6 e 11, que possuem baixo poder neoplásico.

DURST, GISSMANN e MC CANCE (apud Mc CANCE, 1985) encontraram associação do HPV 6, 11 e 16 com condiloma acuminado e lesões de neoplasia intra-epitelial; o HPV 16 foi também encontrado em carcinoma invasivo e HPV 18 (ROSHART e col., apud Mc CANCE, 1985) foi quase exclusivamente visto em doença maligna.

BARTEN (1990), classificou os HPV tipo 16, 18 e 31 como de grande risco para CIN e câncer, WALKER (1989), estudando uma série de 100 mulheres com câncer cervical observou que a mortalidade de mulheres com HPV 18 em seus tumores (38%) foi maior que as de mulheres com HPV 16 (20%), ou sem HPV detectados (11%). Sendo que o HPV 16 é grandemente associado com carcinoma escamoso exibindo intensa queratinização, já o HPV 18 tem uma associação significativa com adenocarcinoma.

RITTER (1988), encontrou HPV 18 em semelhante distribuição aos HPV 6 e 11, e sugeriu uma revisão no conceito de que HPV 16 e 18 são invariavelmente do tipo oncogênico e HPV 6 e 11 são benignos.

Já ZOLER (1983), conclui que nenhum outro tipo de HPV tem sido encontrado, por enquanto, em tão grande proporção nos tumores cervicais, como o HPV 16.

CAMPION e col. (apud KIRBY, 1987), em estudos prospectivos de 100 mulheres com citopatologia e colposcopia de CIN I, encontraram 26% que progrediram para CIN III; a prevalência do HPV tipo 16 nesse grupo é de 39%, mas constitui 85% de mulheres que progrediram para CIN III.

Mc CANCE (1985), observou que o DNA do HPV 16 nas condilomatosas, a poliploidia, na CIN I, e a aneuploidia, na CIN III, tendo sugerido que a expressão do vírus ocorre apenas em células diferenciadas e que a perda de diferenciação e a transformação neoplásica fazem com que as células se tornem não-permissivas de expressão viral. Sendo assim, devemos esperar que o DNA viral específico seja identificado nos núcleos de células transformadas e que a coilocitose seja ausente.

Hoje é conhecida grande variedade de tipo de HPV que se associa a lesões genitais, e nem todas possuem o mesmo poder oncogênico. Assim, as variedades 16, 18, 31, 33, 34 e 35 possuem maior potencial oncogênico, ao contrário das variedades 6 e 11, que possuem baixo poder neoplásico.

Mc CANCE (1985) observou que o DNA do HPV 16 nas lesões de CIN é livre e não integrado em relação ao DNA do hospedeiro, enquanto o DNA viral nas biópsias de tecidos malignos, na maioria dos casos, se integra ao DNA do hospedeiro. Isso pode significar que DNA viral está integrado ao DNA celular antes da transformação da célula. Ele só encontrou HPV 6 em lesões de CIN. As lesões de CIN III, onde HPV 6 foi detectado, estava presente também o HPV 16.

FUCHS (1987) sugeriu que lesões pelo HPV 16 são as lesões que mais frequentemente progridem ou persistem.

MEISELS, MORIN e CASAS-CORDERO (1982) verificaram que a idade média para a detecção do carcinoma "in situ" foi de 36,75 anos e que baixou para 31,66 anos quando também havia lesão condilomatosa. Em estudo semelhante feito por CRUM (apud BUTLER, 1984), a análise estatística apoiou a tese de que a infecção pelo HPV pode alterar a evolução natural da neoplasia intra-epitelial da cervix e sugeriu que a presença do HPV encurta o tempo de trânsito da CIN II para CIN III. Nesse estudo, a idade média para a detecção do carcinoma da vulva foi de 11 a 15 anos antes em mulheres com condiloma (JOSEY, NAHMIA e NAIL apud BUTLER, 1984). SYRJANEN e col. (apud NYEEN, 1982) observaram que as displasias em mulheres com menos de 21 estavam frequentemente associadas com alterações de infecção pelo HPV. WALKINSHAW (1988) conclui que mulheres com verruga genital têm alto risco de terem CIN. Essas observações sugerem que, mesmo quando não diretamente oncogênica, a presença de infecção pelo HPV aumenta a agressão no desenvolvimento da neoplasia das vias genitais inferiores.

GRUBB (1986) refere que aproximadamente 5% a 9% das mulheres com lesões pelo HPV desenvolveram CIN num período superior a 2 ou 3 anos.

SYRJANEN (apud GRUBB, 1986), estudando por 18 meses 343 mulheres com lesões pelo HPV, observou progressão de 15% para CIN III.

Potencial Cocarcinogênico do HPV

Em animais, vários vírus de papiloma oncogênico requerem algum agente químico ou físico para agir como cofator na transformação da infecção em neoplasia.

O vírus do Papiloma Bovino induz ao carcinoma intestinal em gado quando há ingestão de samambaia que contém "quercim" carcinogênico. Da mesma forma, no Papiloma de "Shope" (do coelho), o vírus do Papiloma é transformado em câncer na pele, quando hidrocarbono policíclico é aplicado nas lesões. Em humanos, certos tipos de HPV causam lesões de epidermodisplasia verruciforme (EV) na pele, com progressão para CA de pele em 30% dos casos. Isso ocorre exclusivamente em sítios da pele expostos à luz do sol. Papiloma Juvenil de laringe é convertido em carcinoma de células escamosas após irradiação terapêutica. Portanto, o HPV pode também requerer cocarcinogênese na causa de neoplasia cervical (GRUBB, 1986). Vários fatores de risco para neoplasia, que se têm se mostrado consistentes, podem agir como cocarcinogênico, iniciando ou promovendo tumores. Esses fatores (fumo, herpes simples tipo 2, contraceptivo oral e deficiência de vitamina A) têm pequena associação com neoplasia cervical.

Muitas pesquisas acreditam que a combinação de 2 fatores é necessária para o desenvolvimento do câncer: a infec-

ção pelo HPV com potencial maligno e a presença de cofatores que atuam como iniciadores de tumor.

KREIDER, em 1985, demonstrou transformação coilocitótica no tecido cervical humano induzido por inoculação de extrato do vírus do Papiloma Humano, tendo sugerido que um possível cofator induziria o câncer cervical, mas não conseguiu comprovar a ação do vírus do Herpes tipo 2 como esse cofator.

HANSER (apud COLEMAN 1985) tem proposto que HPV pode atuar sinergicamente com outros vírus na cérvix, como o Vírus do Herpes Simples, induzindo mudanças malignas.

É possível que o HPV possa iniciar o processo neoplásico induzindo proliferação celular, enquanto o vírus do herpes simples possa atuar como poderoso mutagênico na replicação celular.

WALKINSHAW (1988) não observou diferença no comportamento sexual, no hábito de fumar ou no uso de contraceptivos orais entre mulheres com CIN e aquelas sem anormalidades cervicais, em 59 mulheres com verruga vulvar estudadas.

O atual ponto de vista é de que o vírus do Papiloma Humano é um patrocinador da carcinogênese, mas para evolução até neoplasia, é necessário um fator iniciador (BUTLER, 1984), ainda não comprovado nas neoplasias cervicais.

III 1.6 - Imunologia

Cada uma das classes do vírus DNA que causam tumores em animais, isto é, herpes, papiloma e adenovírus, contém proteínas fixadoras de ADN altamente antigênicas. Geralmente, isto promove uma resposta imunológica acentuada, suprimindo quaisquer células potencialmente neoplásicas providas de vírus. Sendo assim, para que neoplasia maligna ocorra, a imunossupressão ou outros fatores do hospedeiro devem permitir que esse mecanismo protetor seja desativado (MEREDITH, 1984).

A observação clínica constatou surgimento de verrugas genitais em mulheres após o início de tratamento com imunossupressores e durante a gravidez (GARDNER e KANFMAN apud BUTLER, 1984).

HALPERT e col. (apud KIRBY, 1987) encontraram evidências citopatológicas de HPV em 17% das 105 mulheres com transplante renal estudadas, em comparação com 2% do grupo de controle. Outros estudos têm indicado a crescente frequência e severidade das verrugas genitais durante a gravidez relacionadas ao estado de imunossupressão. O estudo de 117 mulheres grávidas feito por WOODWFF, em 1958 (apud KIRBY, 1987), evidenciou regressão pós parto de papilomas cervicais extensos encontrados nessas mulheres, enquanto que as lesões subclínicas geralmente persistem. Assim, a regressão espontânea ou sucesso de tratamento nas lesões benignas do HPV dependem da resposta

imunológica de cada paciente (JENSON, 1987).

O anticorpo humoral pode ser importante na prevenção da infecção por responder às partículas virais, mas os eventos locais de regressão de verrugas e condilomas são especificamente associados com imunidade mediada por células. Essa resposta imune está associada a mediadores solúveis e células macrofágicas estacionárias, sendo importante na resposta das infecções na mucosa (JENSON, 1987).

Vários investigadores têm empregado técnicas de estimulação linfocitária (Le AKY, EISENGER apud LOWELL, 1982), migração de leucócitos (MORISOM apud LOWELL, 1982), células "T" em rosetas (CHRSTIEN apud LOWELL, 1982) e hipersensibilidade retardada de pele (VIAC apud LOWELL, 1982) para demonstrar o enfraquecimento da imunidade mediada por células em pacientes com infecção pelo HPV. Essas técnicas têm sido direcionadas para antígenos de estrutura viral (VIAC apud LOWELL, 1982) e antígeno celular induzido por vírus (PASS apud LOWELL, 1982).

Na ocorrência de defeito na linhagem imunológica mediada por células, o contato venéreo com o vírus não vai desencadear resposta imunológica (GARDENER apud LOWELL, 1982).

A imunidade, mediada por célula, é expressa pela reatividade mitogênica do linfócito e deprimida passageiramente durante a gravidez, bem como nas pacientes que usam anticoncepcional oral. Outra causa de depressão da imunidade mediada por célula é a radioterapia (LOWELL, 1982).

Não está claro, contudo, se o processo imunológico associado com a regressão da infecção pelo HPV causa eliminação do vírus ou meramente reduz a infecção para um plano de latência (KIRBY, 1987).

III 1.7 - Tipos de Infecção

A infecção subclínica pelo HPV demorou para ser reconhecida porque somente se conhecia a forma "verrucosa" ou "acuminada".

Hoje nos perguntamos por que nos anos 60 as alterações colposcópicas que mais se correlacionam com esta infecção não eram reconhecidas. Mas, em serviços onde colpofotografias eram realizadas de maneira rotineira, foi feita exaustiva revisão, chegando-se à conclusão de que essas alterações colposcópicas são realmente novas (PEREYRA, 1986).

Morfologicamente, a expressão da atividade viral é caracterizada por rápida proliferação epitelial e capilar (REID e CAMPION, 1989). A proliferação epitelial resulta em acantose, hiperchromasia e aumento da atividade mitótica, com extenso crescimento vascular e projeção estromal visíveis na forma de papiloma exofítico ao exame clínico. Nas infecções, com o crescimento vascular insuficiente para produzir

papiloma, a lesão pode permanecer subclínica.

O vírus pode ainda permanecer latente, sem expressão clínica, citopatológica ou histopatológica, sendo detectável somente à hibridização molecular.

A infecção no trato genital baixo é uma doença multicêntrica e, na maioria das mulheres infectadas, existe associação com infecção de área de epitélio escamoso adjacente (SPITZER, 1989).

Em homens, a infecção pelo HPV é usualmente localizada no pênis (freio, sulco balanoprepulcial e glândula, principalmente) e mais raramente na bolsa escrotal. Enquanto que em mulheres, a área mais afetada é o intróito vaginal, a vulva (pequenos lábios, clitóris e grandes lábios), períneo, ânus, cérvix e vagina. Essa ordem de frequência ocorre somente em condiloma acuminado. Com a descrição das lesões subclínicas, evidenciou-se que a maioria das lesões estão localizadas na cérvix.

Na maioria das vezes a infecção pelo HPV ocorre em mais de um sítio. De acordo com ROY e col., somente 28,7% das pacientes com condiloma acuminado na vulva estão livres de lesões na vagina e/ou cérvix. No entanto, condiloma subclínico na cérvix e vagina é freqüentemente detectado na ausência de envolvimento vulvar (MEISELS e col., 1982).

Tem sido relatadas localizações não usuais do condiloma. São elas: papila do seio, uretra, bexiga e cavidade oral. Semelhanças histopatológicas também têm sido descritas na laringe e epitélio traqueobrônquico.

III 1.8 - Aparência Clínica

Infecção Clínica

São lesões papilares sésseis que geralmente se apresentam como verrugas múltiplas ou isoladas. A medida que aumentam de volume, as bases podem fundir-se para formar grandes estruturas papilomatosas. A cor varia de acordo com o grau de queratinização e a presença de infecção ou ulceração secundária (BUTLER, 1984). Essas lesões possuem projeções em dedo de luva com capilar proeminentemente no topo e são chamadas de condiloma acuminado (LYNCH, 1985). As verrugas sésseis ocorrem primariamente em local onde existe atrito, por isso são mais freqüentemente encontradas no introito vaginal e entre dobras labiais. Mas o períneo, a região perianal, a vagina e a cérvix também podem ser afetadas (BUTLER, 1984).

Podemos encontrar, nas mesmas regiões descritas acima, lesões pouco elevadas (cor de carne, ou pápulas rosas, e placas com superfície lisa) tipicamente opacas, hiperqueratóticas na superfície, mas que, com ocasional ampliação, revelam dilatação da superfície capilar (KIRBY, 1987).

Uma forma de condiloma exofítico é o condiloma gigante ou tumor de Buschke-Lowenstein, mais freqüentemente

observado no pênis e raramente é visto na vulva. Tem aparência de volumosa couve-flor (JACYNTHO, 1990), alta incidência de atipia histopatológica e frequentemente demonstra áreas de crescimento irregular e proliferação epitelial (LYNCH, 1985).

Outra lesão clínica é a pápula Bowenoide: lesões nos genitais externos que podem ser máculas rosa, hiperpigmentadas ou pápulas baixas, com traços histológicos de células de câncer escamoso intra-epitelial, mas sem invasão, tendo significativa taxa de regressão espontânea, e podem ser mal diagnosticada como psoríase e líquen plano (KIRBY, 1987).

Infecção Subclínica

A infecção subclínica foi reconhecida a partir de 1977 e hoje acreditamos ser a mais comum manifestação da infecção pelo HPV na cérvix e na vagina. Tem sido denominada condiloma "plano", verruga de infecção viral não condilomatosa ou simplesmente infecção pelo Vírus do Papiloma Humano subclínica (SPI). Seu conceito de doença subclínica tem sido estendido à vulva, pênis e ânus. São lesões que só aparecem quando se utiliza o ácido acético a 3 ou 5% (na cérvix e vagina) e a 5% (na vulva e no pênis) e ao se ampliar o local com o colposcópio. A ampliação colposcópica de 4 para 16 vezes permite avaliar a mudança de contorno da superfície, cor e desenho capilar (KIRBY, 1987).

Na vulva, podemos ver papilas vestibulares múltiplas, pequenas e confinadas a membrana mucosa, localizadas na fúrcula, intróito, lábios menores, meato uretral e junto aos óstios das glândulas de Bartholini. A fusão das papilas dá à vulva um aspecto granular. Já na vagina, podemos detectar lesões espiculadas, invertidas ou planas. Enquanto que na cérvix, vemos lesões acetobranças em placa, pontilhado ou espículas, comprometendo principalmente a zona de transformação, mas podem estar presentes também na endocérvix e fora da zona de transformação.

Por vezes, as lesões subclínicas da cérvix são difíceis de diferenciar das CIN, sendo necessária a realização de biópsia para estudo histopatológico.

No pênis, as lesões subclínicas são constituídas de placas ou pontilhado acetobranco, que, no teste de Collins, se coram pelo azul de Toluidina a 1%.

III 1.9 - Evolução e Regressão

A infecção pelo HPV genital usualmente cursa com rápida proliferação epitelial, seguida de regressão. Porém, a infecção pelo HPV tanto pode persistir e cronificar como permanecer latente por muitos anos (REID, 1983).

Os fatores que interferem na regressão são: a imunidade celular e humoral, o tipo do HPV, o número de partículas virais, a localização da lesão, entre outros (LYNCH, 1985).

Muitos episódios ditos de "recorrência" não são propriamente recorrência, pois o Vírus pode estar na superfície da lesão e se auto-inocular no epitélio adjacente, aparecendo novas lesões durante ou logo após o programa de tratamento, ou desenvolverem-se como resultado de reexposição a parceiro sexual infectado (LYNCH, 1985).

Após tratamento as lesões acuminadas têm uma taxa de 68% de regressão espontânea (REID e col., 1982). Vinte por cento das pacientes infectadas podem apresentar regressão espontânea, enquanto que outros 60% têm regressão clínica duradoura após destruição das lesões com tratamento convencional. Nos 20% restantes, a infecção pelo HPV permanece numa fase de acomodação, refratária aos tratamentos convencionais (REID e CAMPION, 1989).

Na fase tardia, após 9 meses de doença, os pacientes podem permanecer com regressão clínica mantida, podem apresentar recorrência da doença, mas permanecem contagiando seus parceiros. Os pacientes com permanência das lesões têm maior risco de apresentar progressão para neoplasia (REID e CAMPION, 1989).

O frequente achado de DNA do HPV em mulheres clinicamente normais sugere que a mucosa anogenital é suscetível à infecção crônica e latente pelo HPV (REID e CAMPION, 1989).

CAMPION (1987) relata que a infecção subclínica pelo HPV parece representar um estágio inicial que evolui para CIN ou pode ser uma lesão cervical inicial capaz de progredir para CA invasor. Contudo, estudos retrospectivos não obtiveram evidências conclusivas do potencial progressivo das lesões subclínicas do HPV. A taxa de progressão das infecções pelo HPV foi significativamente maior nas lesões associadas ao CIN ou VIN do que naquelas infecções sem CIN ou VIN (KATAJA e SYRJANEN, 1989).

É impossível estabelecer critérios prevendo qual condiloma evoluiria para lesões pré-neoplásicas, displásicas e carcinoma *in situ* foram da ordem de 9,1% para MEISELS e 11% para de BRUX em um prazo de 3 a 14 meses (apud JACYNTHO, 1990).

III 2 - Métodos Diagnósticos

Os métodos diagnósticos utilizados nas infecções pelo Vírus do Papiloma Humano na cérvix e na vagina são a colposcopia, a citopatologia e a histopatologia (métodos indiretos): microscopia eletrônica, imunoquímica e hibridização molecular dos ácidos nucleicos (métodos de evidênciação viral).

Na vulva, utiliza-se vulvoscopia com auxílio do teste de Collins, a histopatologia, bem como os métodos de evidênciação viral.

No pênis, é feita peniscopia com auxílio do teste do azul de toluidina, a histopatologia das lesões, a citopatologia do canal uretral e a hibridização molecular do DNA.

III 2.1 - Citopatologia

Em 1960, PAPANICOLAOU descreveu células com núcleo aumentado e algumas células com hiper cromasia e citoplasma abundante: todas diferenciadas (células escamosas de camada superficial) e destacou a presença de algumas células com halo perinuclear (apud MEISELS, 1976).

AYRE também deu atenção à ocorrência de células coilocíticas. KOSS descreveu células escamosas aumentadas com alargamento nuclear leve a moderado e pequena hiper cromasia, nas citopatologias de pacientes com condiloma acuminado, tendo relatado zona perinuclear clara em muitas dessas células, que as diferenciavam das células discarióticas (apud MEISELS, 1976).

NAUB e MASUKAMA (apud MEISELS, 1976) descreveram células edemaciadas da camada intermediária, com citoplasma basófilo pouco queratinizado e bordos pouco definidos, tendo como características secundárias núcleos aumentados em bordos regulares com forma variável e cromatina delgada ou edemaciada com nucléolos proeminentes e regulares: halo perinuclear, vacúolos citoplasmáticos degenerados: binucleação, picnose e cariorrexe. A relação núcleo/citoplasma era maior do que nas células intermediárias normais porém não se aproximavam das células malignas.

BIBLO e WIED (apud MEISELS, 1976) mostraram que o condiloma acuminado apresentava células paraqueratóticas, binucleadas; espessamento da camada superficial e intermediária ou células parabasais multinucleadas; algumas células com halos perinucleares, citoplasma vacuolizado e emaranhado de cromatina grosseira, nucléolo proeminente e inclusões cianofílicas dentro do núcleo.

STAFFORD (apud PUROLA, 1977) afirmou que hiperatividade nuclear leve e coilocitose eram achados típicos de infecção pelo HPV. Mas recentemente, em estudo correlacionando citopatologia e hibridização molecular, WARD e col. (1990) definiram que para o diagnóstico de infecção pelo HPV, é necessário haver células com aumento nuclear, hiper cromasia e cromatina nuclear grosseira. Relataram que a presença isolada de halo perinuclear correlaciona-se pobremente com o ácido nucleico do HPV e que o termo "coilocitose" era empregado para identificar apenas células apresentando halo perinuclear em contraste com atipia coilocítica, e a presença de atipia nuclear.

Existem três alterações citopatológicas que sugerem infecção pelo HPV. São elas:

Coilócitos

Coilócitos são células escamosas, superficiais e intermediárias caracterizadas por grande cavidade perinuclear (ROY e col., 1983). Esta área clara varia de tamanho e pode ocupar a maior parte do citoplasma, com borda nítida delimitando o citoplasma remanescente. A reação de coloração citoplasmática é variável e

pode ser eosinófila ou cianófila, as células são frequentemente mais largas do que as células escamosas maduras normais, os núcleos são únicos ou múltiplos, grandes, quase sempre irregulares e hiper cromáticos ou picnóticos (BUTLER, 1984).

Biologicamente, sabe-se que a coilocitose representa infecção em atividade com multiplicação viral. Portanto, são lesões contagiosas nas quais frequentemente se encontram partículas virais intranucleares (MEISELS, 1982).

Diqueratose ou Disceratose

Os disceratócitos são pequenas células queratinizadas superficiais e intermediárias, com núcleo aumentado, muito denso ou algumas vezes picnóticos, e citoplasma orangeofílico. Os disceratócitos frequentemente exfoliam-se em densos agregados tridimensionais compostos de várias camadas de células. Quando uma única célula se exfolia, ela se assemelha a uma miniatura de célula escamosa.

Anomalias Nucleares

As células podem exibir bi ou multinucleação, aumento da relação núcleo-citoplasmática, hiper cromasia e, muitas vezes, degeneração. Para se ter diagnóstico de certeza de infecção pelo HPV, é necessário se encontrar aumento nuclear ou núcleo hiper cromático e cromatina nuclear grosseira associada à coilocitose.

III 2.2 - Histopatologia

Os achados histopatológicos, na infecção pelo HPV, são: coilocitose, mudanças nucleares no coilócito, proliferação capilar submucosa, hiperplasia das células da camada basal, acantose, binucleação, disceratose (REID, 1982), falta de diferenciação ou metaplasia escamosa imatura, figura de mitoses e células com anisocariose e picnose que se alternam com células de aparência normal e alguma perda da polaridade (SUPRUM, 1985).

As alterações nucleares são núcleos alargados hiper cromáticos e alteração da relação núcleo/citoplasma (DYSON, 1983).

A maturação e a diferenciação nas lesões provocadas pelo HPV são irregulares. Há uma leve acentuação da atividade das camadas basais, porém as células não mostram atipias, mesmo na presença de hiperplasia. As mitoses atípicas estão ausentes (MALDONADO, 1991).

Os aspectos histopatológicos classificam as lesões em tipos diferentes: lesão exofítica, "plana" ou endofítica.

Lesão papilar ou exofítica

Lesões menos frequentes, constituídas de epitélio acen tuadamente espessado e distribuído em dobras ao redor de núcleos fibrovasculares. Apresentam hiper ceratose, paraceratose e acantose com coilocitose visível na camada epitelial superior, também podendo ocorrer multinucleação epitelial e queratinização de células individuais (BUTLER, 1984).

Lesão "Plana"

A arquitetura das lesões planas é a mais comum (ROY e col., 1983). O aspecto histopatológico caracteriza-se pela presença de coilocitos nas camadas superiores de um epitélio, que pode ser de espessura normal, reduzida ou aumentada. A camada basal preserva a polarização das células. A camada superficial frequentemente mostra mudança de queratinização ou disqueratinização, hiper cromasia e multinucleação (NYEEN, 1982).

Os núcleos das camadas basal e parabasal são relativamente largos com cromatina finamente dispersa (ROY e col., 1983).

O tecido papilar conectivo começa a proliferar dando aparência espiculada na superfície das lesões "planas". Essas espículas são formadas por capilares sanguíneos circundados por estroma que empurram o epitélio para cima.

Lesão endofítica

Também chamadas de invertidas, são lesões planas ou espiculadas na quais as papilas crescem para dentro das glândulas da endocervice. Algumas vezes pode-se observar coilocitose na profundidade das glândulas, semelhante ao papiloma invertido do nariz (ROY e col., 1983).

III 2.3 - Colposcopia

A colposcopia pode dar magnífica visão da cérvix, indicando o tamanho, a localização e a morfologia nas lesões pelo HPV (GRUBB, 1986). Mas os achados colposcópicos não são bons para avaliar a regressão clínica (KATAHA e SYRJANEN, 1989), visto que a colposcopia é frequentemente usada direcionando a biópsia para o tecido de aparência anormal, embora o colposcópico possa não visualizar o canal endocervical e isso é importante quando a zona de transformação e/ou a lesão cervical se estendem para o canal. Recentemente, foi desenvolvido o microcolpohisteroscópico, que pode visualizar o canal endocervical e promover a detecção de lesões na região (GRUBB, 1986).

A colposcopia destaca-se pela sua visualização direta da cérvix e paredes vaginais, podendo surpreender lesões iniciais causadas pelo vírus.

Como a maioria das lesões pelo HPV são subclínicas, esse método é imprescindível para o diagnóstico, embora saibamos que o tecido colposcopicamente normal pode conter DNA do HPV (KIRBY e COREY, 1987).

Colposcopicamente, a infecção pelo HPV pode ser confundida com lesões de CIN (REID e col., 1984). A diferenciação é feita porque os altos graus de CIN tendem a se confinar na zona de transformação, e as lesões subclínicas do HPV podem envolver o epitélio escamoso ou as áreas de metaplasia imatura próxima à junção escamo-colunar. Em algumas pacientes, a aplicação de ácido acético pode revelar lesões satélites assimétricas que continuam com a zona de transformação (REID e CAMPION, 1989). Eventualmente as lesões pelo HPV esten-

dem-se além da porção mais caudal da cérvix e envolvem o fórnice vaginal, ou ainda podem se estender no sentido cranial para produzir lesões dentro de áreas de epitélio colunar (COPPELSON, 1986). Quando as lesões subclínicas do HPV se associam a CIN, fica difícil essa diferenciação.

Vários achados colposcópicos das infecções pelo HPV foram descritos. São eles:

– **condiloma acuminado**: projeções digitiformes nas quais se podem observar vasos formando alças; com grau variável de irregularidade vascular, que dificulta a diferenciação com carcinoma invasivo (BUTLER e STANBRIDGE, 1984). Ao ácido acético, as papilas tornam-se brancas, retraídas, podendo apresentar-se alongadas, finas e com maior nitidez. Os vasos desaparecem, devido à vasoconstrição pelo ácido acético. Ao Schiller, o aspecto é conhecido como de "íodo malhado", pois são lesões menos coradas pelo iodo do que a mucosa normal (MALDONADO, 1991).

– **condiloma espiculado ou "spiked condyloma"**: caracterizado por uma superfície mostrando aspereza (ROY e col., 1983). As vezes visualizam-se vasos dentro das papilas, podendo assumir a forma de pontilhado. São chamados de "lesões micropapilares". Após o ácido acético, a mucosa é cercada de papilas brancas de superfície áspera. Ao Schiller, essas papilas são bem visíveis e suas extremidades são brancas ou amarelo-pálidas, sendo a mucosa que as separa geralmente iodo-positiva (MALDONADO, 1991).

– **condiloma "plano" ou "flat condyloma"**: indistinguível das CIN quando está confinado à JEC. Aparece após aplicação de ácido acético a 3% ou 5% e assumindo cor branca brilhante e reluzente. Podem ser vistas lesões satélites que são patognômicas e revelar vasos em forma de alças, diferente de um padrão de pontilhado ou modelo de capilar pronunciado confluindo em mosaicismo. Ao Schiller cora com 1/4 da força do iodo (CAMPION, 1987).

– **colpite condilomatosa**: asperezas que envolvem a vagina e também podem ocorrer na cérvix. O epitélio é vermelho, com pontos brancos em relevo ao ácido acético, lembrando o aspecto de pontilhado invertido. Ao Schiller, resalta-se o aspecto de pontilhado branco, pois o restante da mucosa cora-se pelo iodo (ROY e col., 1983).

Sob visão colposcópica, a vagina pode mostrar lesões em forma de vegetações, microespículas, pregas cerebrais ou lesões matrizes que nos fazem suspeitar de HPV. Já na vulva, encontramos vegetações, microvesículas, lesões matrizes ou, ainda, a presença de áreas de epitélio acetobranco. Por vezes, digitações ou lesões em forma de pedras de calçamento também são vistas (PIAZZA, 1991).

MEISELS (1982), utilizando os achados descritos acima, classificou os aspectos colposcópicos em:

- condiloma acuminado;
- condiloma espiculado;
- condiloma "plano" e
- colpíte condilomatosa.

Essa classificação é a mais utilizada pelos colposcopistas, pela simplicidade e facilidade na utilização.

Já COPPELSON (1986) analisou as lesões dando pontos às alterações vasculares, superfície e margem das lesões, grau de acetobranquia e coloração pelo iodo, mas sua classificação é complexa, dificultando o uso corriqueiro.

III 2.4 - Métodos de Evidenciação Viral

Para evidenciação do vírus nas lesões suspeitas, podemos lançar mão da microscopia eletrônica, imunoquímica e hibridização do DNA viral.

* Microscopia Eletrônica: Essa técnica visa demonstrar as partículas virais do HPV. As partículas têm localização intranuclear e estão distribuídas em arranjos cristalinos ou dispersos (FERENCZY, 1989). À microscopia eletrônica, as partículas virais nos HPV genitais são escassas, dando a esse método uma sensibilidade variada entre 25% a 58%, tornando o método dispendioso e cansativo.

* Imunoquímica: São os métodos imunoenzimáticos, entre os quais o teste imunoperoxidásico que se realiza sobre esfregaços celulares (imunocitoquímica) ou cortes ultrafinos de biópsias cervicais (imuno-histoquímica) (JACYNTHO, 1989), com identificação dos antígenos virais específicos.

Cerca de 50% das lesões induzidas pelo HPV contêm o antígeno viral do capsídeo (WAECKERLIN, 1988), sendo que o percentual de lesões positivas para HPV pela técnica imunoquímica parece ser inversamente proporcional ao grau de CIN associado às lesões (GRUBB, 1986). Concluímos que as técnicas imunoquímicas não são suficientemente sensíveis para serem usadas como método primário de detecção do vírus do Papiloma Humano.

* Hibridização Molecular dos Ácidos Nucleicos: São técnicas modernas de isolamento e clonagem do DNA de HPV. A importância desse método se baseia na superioridade das técnicas de hibridização para diagnóstico dos HPV quando comparadas à histopatologia, citopatologia e colposcopia (Mc NICOL, 1989). A literatura tem relatado que o DNA do HPV é frequentemente detectado no tecido com aparência normal e que o número de cópias de HPV pode ser tão grande no tecido normal como no anormal (MURDOCH e col., 1988). REID (1986) relata que 15% das biópsias feitas em tecido colposcopicamente normal foram positivas para hibridização do DNA. FERENCZY (1989), mostrou que DNA do HPV é encontrado na pele normal adjacentes às lesões verrugosas. HENDERSON (1987), em um estudo feito em 21 pacientes com condiloma genital visível, só detectou o DNA do HPV em 7 pacientes, tendo sugerido que a presença de verruga

não implica necessariamente na detecção de DNA do HPV em células exfoliadas.

Como, ao coletar material de lesões clínicas e subclínicas, a taxa de falso-negativo nas técnicas de hibridização é baixa, conclui-se que constitui o meio mais acurado de identificação viral que se conhece até hoje e serve para acompanhamento da infecção pelo HPV.

Existem três tipos de métodos usados na detecção de sequência homóloga de ácido nucleico do HPV. Um é o método de hibridização "in situ" e os outros dois se baseiam em filtro de hibridização: dot-blot e Southern-blotter (NUOVO, 1989).

A técnica de Southern-blotter é a mais sensível, com sensibilidade de 98,1% (GARUTI, 1989). O material para exame pode ser coletado por lavagem cervico-vaginal não invasiva, por raspagem de células cervico-vaginais exfoliadas (RITTER, 1988) ou a partir de material de biópsia.

Os fragmentos de DNA são separados de acordo com o seu peso molecular por eletroforese em gel, que, posteriormente desnaturado, é transferido do gel para a membrana de nitrocelulose ou de nylon transferência, chamada de "blotting" (NEUMANN, 1988). Só então a membrana vai ser hibridizada com diferentes sondas de DNA clonadas em bactérias e marcadas com isótopos radioativos. São as sondas específicas de HPV 6, 16, 18 ... (JACYNTHO, 1989).

A análise "Southern-Blotter" é segura, mas, como o procedimento consome muito tempo e é laborioso, impossibilita o seu uso na rotina diagnóstica (Mc NICOL, 1989).

A técnica de dot-blot é imprecisa devido à sua simplicidade, não requerendo extração de ácido nucleico. Células infectadas e fluidos corporais são "pingados" sobre membrana de nitrocelulose ou nylon. Esse método detecta somente a existência ou não de ácido nucleico no material (NEUMANN, 1988). Caso seja positivo, é necessária investigação com outro método de hibridização DNA para tipagem viral (WEBB, 1987).

Técnica de hibridização "in situ" é uma técnica mais rápida e menos invasiva, podendo ser adaptada como complemento ao exame de Papanicolaou (Mc NICOL, 1989). Tem uma sensibilidade de 90,4% (GARUTI, 1989). Segundo HARA (1990), existe uma correlação direta na hibridização "in situ" entre genoma do HPV e a estrutura histopatológica; o que foi impossível de demonstrar nas técnicas de Southern ou Dot blotting.

Esse método permite a detecção de sequência de ácido nucleico em células de morfologia intacta (NEUMANN, 1988) e permite a análise de uma única célula (GUPTA, 1987). Mas apresenta desvantagem quando comparada às técnicas de Southern-Blot e dot-blot, devido à taxa de detecção

de HPV, na hibridização "in situ", ser limitada pelo número de cópias do genoma viral em cada célula (MORIN, 1988), sendo necessárias 800 cópias para se detectar com sonda de rótulo-biológico pela hibridização "in situ" (MORIN, 1988), e de 100 cópias para se detectar pela técnica de hibridização "in situ" por biotinlabelled (NUOVO, 1989).

As técnicas de hibridização "in situ" podem utilizar material coletado rotineiramente para exame histopatológico, estando ele fixado em formol, embebido em parafina (AMORTEGUI, 1990) ou congelado, não necessitando o clínico de nenhum cuidado especial quando da realização da biópsia. Pode-se ainda utilizar células cervicais e vaginais exfoliadas (PENG, 1988). Empregam-se sondas radioativas, e o DNA é visualizado por auto-radiografia nuclear. As células tornam-se permeáveis pela digestão da enzima proteinase-K, dando acesso às "sondas testemunhas". As lâminas são lavadas com remoção das "sondas testemunhas" não hibridizadas para realização das auto-radiografias (JACYNTHO, 1989).

Também pode ser feita sobre filtro, não utilizando lâminas. Neste caso, utiliza-se a reação da cadeia de polimerase, que é um método rápido e semi-automático, mas não permite que se faça a diferenciação entre os tipos de HPV (TIDY, 1989). Já sobre lâmina, utiliza-se prova de DNA biotinizados, aumentando a sensibilidade do método (GARSON apud GARUTI, 1988).

As técnicas de hibridização ou reação do ácido nucleico dependem somente de conteúdo de seqüências complementares ou homólogas de DNA, sendo necessária a identificação da forma híbrida para que se faça o diagnóstico (NEUMANN, 1988), que como a cada dia se descobrem novos tipos de HPV, podemos concluir que, se uma amostra for negativa para hibridização, mesmo assim ela pode conter um tipo de HPV ainda não identificado.

IV - CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo prospectivo foi realizado em pacientes do Ambulatório de Preventivo do Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, no período de março de 1989 a janeiro de 1990. Foram selecionadas aleatoriamente 52 pacientes com colposcopia sugestiva de infecção cervical pelo HPV, que se prestaram a esta investigação.

As pacientes foram submetidas à colheita de material para citopatologia e biópsia dirigida. Os resultados dos exames foram cruzados entre si, e a confrontação dos dados constitui a nossa análise.

Na sistematização do exame das pacientes selecionadas, foi seguida a rotina do Ambulatório de Preventivo da UFRJ.

O exame colposcópico utilizou aparelho binocular com aumento óptico de 10 a 16 vezes. Os registros dos aspectos colposcópicos foram feitos em fichas padronizadas, seguindo a classificação de MEISELS (1982).

Foram realizadas colheitas tripliques em todas as pacientes e os esfregaços foram corados pelo método de Papanicolaou, após fixação em álcool 96%.

Procedeu-se a biópsia nas 52 pacientes, buscando abranger os aspectos colposcópicos mais significativos. Quando as alterações colposcópicas se localizavam na ectocérvice, utilizou-se instrumental de Baliú-Monteiro. Quando na endocérvice, fez-se uso da cureta de Novak. O material das biópsias foi fixado em formol a 10%.

O processamento do material das biópsias e das lâminas dos esfregaços foi realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

A análise da casuística foi feita correlacionando o diagnóstico colposcópico e histopatológico, tendo em vista que as pacientes foram selecionadas em função da suspeita colposcópica de infecção pelo HPV. Adicionalmente, procurou-se avaliar se o resultado da citopatologia representaria elemento modulador do diagnóstico.

V - RESULTADOS

IDADE: A idade das pacientes estudadas variou de 15 a 74 anos, com média de 32,4 anos. Destaca-se o fato de que 80,8% das pacientes tinham menos de 40 anos. A faixa etária de maior incidência foi entre 20 e 29 anos. Esses dados foram demonstrados na Tabela I.

COR DA PELE: No total de 52 pacientes, somente 7 (13,5%) tinham cor da pele negra, 21 (40,4%) eram pardas e 24 (46,1%) eram brancas.

Motivo do encaminhamento das 52 pacientes:

- Vinte e uma (40,4%) tinham citopatologia de neoplasia intra-epitelial cervical (CIN).
- Onze (21%) tinham diagnóstico citopatológico de CIN, associado com HPV.
- Dez (19,2%) foram encaminhadas por lesão acuminada ao exame físico (4 com lesão vulvar, 3 com lesão vaginal, 2 com lesões vulvares e vaginais e 1 com lesão cervical).
- Cinco (9,6%), por "macula-rubra" na ectoscopia da cérvice.
- Três (5,8%), com diagnóstico citopatológico de carcinoma invasor.
- Duas (3,9%), com diagnóstico de HPV à citopatologia.

É importante ressaltar que esses laudos citopatológicos serviram apenas como justificativa do encaminhamento, tendo sido realizados novos esfregaços de forma a uniformizá-los, de acordo com a rotina do Instituto da Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Lesões encontradas na colposcopia:

Observou-se condiloma "plano" em 41 casos (78,9%); colpíte condilomatosa, em 2 (3,8%), e aspectos associados, em 9 casos

(17,3%).

Na Tabela 2 exibem-se os aspectos colposcópicos da cérvice uterina, correlacionando-os ao tipo de infecção. O percentual de infecção subclínica foi de 98,1%, e de lesão mista (clínica + subclínica) apenas 1,9% das pacientes.

Os aspectos associados observados em 17,3% das pacientes foram os seguintes: 1,9% mostravam condiloma "plano" associado a condiloma acuminado, 9,6% apresentavam condiloma "plano" e espiculado e em 5,8% o condiloma "plano" se associava à colpíte condilomatosa.

Correlação da colposcopia e histopatologia:

Das 52 pacientes com colposcopia sugestiva de infecção pelo HPV, 27 (52%) eram positivas à histopatologia, 2 (3,8%) eram suspeitas de infecção pelo HPV e em 23 (44,2%) a histopatologia era negativa (Tabela 3).

Entre as 21 pacientes nas quais o laudo histopatológico não mostrava alteração significativa, 11 pacientes (21,2%) tinham diagnóstico de mucosa normal, 9 (17,3%) apresentavam mucosa metaplásica e 1 (1,9%) manifestava acantose.

Nas 2 pacientes com suspeita de HPV, uma (1,9%) tinha diagnóstico de suspeição de HPV e 1 (1,9%), de CIN II com suspeita de HPV.

Nos laudos histopatológicos positivos para HPV, 8 (15,4%) tinham infecção pelo HPV sem associação, 7 (13,5%) tinham HPV associada a CIN I, 8 (15,4%) HPV associada a CIN II, 3 (5,8%) HPV associada a CIN III e 1 (1,9%) HPV associada a CA invasor.

Entre os casos de CIN sem HPV, 1 (1,9%) era de CIN I e 1 (1,9%) de CIN III.

Portanto, dentro dos 23 (44,2%) casos negativos para o HPV, só 11 (21,2%) tinham laudo histopatológico completamente normal.

No diagnóstico de infecção pelo HPV, no laudo histopatológico que ocorreu em 27 pacientes (52%), 18 (34,7% do total das pacientes) tinham associação com CIN (isso correspondia a 66,7% dos casos de pacientes positivas para HPV) e 1 (1,9% do total e 3,7% dos casos de infecção pelo HPV) se associava a CA invasor.

Observa-se, portanto, que 19 (70,4%) casos de infecção pelo HPV têm associação com CIN ou câncer e só 8 (29,6%) casos de HPV não apresentam associação.

Nos 2 casos com diagnóstico suspeito de infecção pelo HPV, um tinha associação com CIN (50%) e o outro não se associava à CIN (50%). Entre os 23 casos sem HPV, só em 2 (8,7%) se observava associação a CIN.

A Tabela 4 mostra o aspecto colposcópico das lesões comparado ao diagnóstico histopatológico, em relação à infecção pelo HPV, onde o condiloma "plano" se associou a diagnóstico histopatológico de infecção pelo HPV em 38,5% dos casos, embora em 36,5% dos casos de condiloma "plano", o laudo histopatológico tenha sido negativo para HPV.

DIAGNÓSTICO CITOPATOLÓGICO:

Demonstramos na Tabela 5 o diagnóstico citopatológico nas 27 pacientes com confirmação diagnóstica para infecção pelo HPV, na histopatologia; e em 14 (51,9%) a citopatologia não detectou infecção pelo HPV, em 7 (25,9%) houve suspeita de infecção e, em somente 6 (22,2%) houve positividade.

Entre as duas pacientes com diagnóstico histopatológico suspeito de infecção pelo HPV, 1 (50%) tinha citopatologia neativa; em 1 (50%) também havia suspeita à citopatologia.

Já em 23 pacientes com laudo histopatológico negativo para infecção pelo HPV, 14 (60,9%) tinham negatividade pela citopatologia, 7 (30,4%) apresentavam suspeita de infecção, em 2 (8,7%) havia positividade à citopatologia. (Tabela 6).

Na Tabela 7, analisamos o diagnóstico citopatológico das 52 pacientes, tendo observado que 8 (15,4%) tinham diagnóstico de processo inflamatório, em 8 (15,4%) constatou-se disqueratose, em 1 (1,9%) disqueratose associada à metaplasia e em 2 casos (3,9%) diagnóstico de metaplasia.

Em cinco casos (9,6%) havia suspeita de infecção pelo HPV, 4 (7,7%) suspeitos de HPV associado a CIN I, 4 (7,7%) suspeitos de HPV associado a CIN II e 2 (3,9%) suspeitos de HPV associado à CIN III.

Quatro casos (7,7%) afirmavam infecção pelo HPV sem associação com CIN, 1 caso de HPV (1,9%) se associava a CIN I e 3 de HPV (5,6%) se associavam a CIN II.

Cinco (9,6%) eram casos de CIN I sem associação a HPV, 1 (1,9%) CIN II sem HPV, 2 (3,9%) CIN III sem HPV e 2 (3,9%) CA invasor sem HPV.

Entre os 15 (28,9%) casos de suspeição de infecção pelo HPV, 5 (9,6% do total e 33,3% dos suspeitos) não associavam a CIN, 4 (7,7% do total e 26,7% dos suspeitos) associavam-se com CIN I, 4 (7,7% do total e 36,7% dos suspeitos) associavam-se com CIN II e 2 (3,9% do total e 13,3% dos suspeitos) se associavam com CIN III.

Entre os 8 (15,4%) com positividade para o HPV à citopatologia, 4 (7,7% do total e 50% entre os positivos para HPV) não se associavam a CIN, 1 (1,9% do total e 12,5% dos positivos) se associava a CIN I e 3 (56% do total e 37,5% dos positivos) associavam HPV a CIN II.

Logo, entre os casos suspeitos de HPV na citopatologia, houve associação com CIN em 66,7% dos casos, sendo que, entre os positivos, 50% se associaram a CIN.

A Tabela 8 demonstra a correlação entre o aspecto colposcópico da lesão e o diagnóstico citopatológico. Observa-se que a imagem colposcópica de condiloma plano em 40,4% das pacientes correspondia a diagnóstico citopatológico negativo para HPV, enquanto que em 11,6% dos casos a citopatologia foi positiva.

Os 2 casos de colpíte condilomatosa foram negativos.

Para avaliação da sensibilidade usamos a fórmula seguin-

te: (Total de casos positivos/total de casos positivos somados aos casos falsos negativos) x 100 aplicando a fórmula o resultado da sensibilidade da citopatologia foi igual a 30. Para cálculo da especificidade a fórmula foi: (total de casos positivos/total de casos negativos) x 100, e aplicando à fórmula para citopatologia o número encontrado foi de 300 e à colposcopia, o número encontrado foi de 117,4.

VI - TABELAS

Tabela 1 - Idade das Pacientes

Idade	Nº de Pacientes	(%)
Menos de 20	7	13,5
20 - 29	19	36,5
30 - 39	16	30,8
40 - 49	5	9,6
Mais de 50	5	9,6
TOTAL	52	100

Tabela 2 - Aspectos Colposcópicos da Cervice x Tipo de Infecção

Aspectos	Tipo de Infecção	Nº	(%)
Condiloma Plano	Subclínica	41	78,9
Colpite Condilomatosa	Subclínica	2	3,8
Plano + Acuminado	Mista	1	1,9
Plano + Escupilado	Subclínica	5	9,6
Plano + Colpite Condilomatosa	Subclínica	3	5,8
TOTAL		52	100

Tabela 3 - Diagnóstico Histopatológico das Biópsias nas 52 Pacientes

Resultado Histopatológico	Nº de Pacientes	(%)
Mucosa Normal	11	21,2
Metaplasia	9	17,3
Acantose	1	1,9
Suspeito de HPV	1	1,9
Suspeito de HPV + CIN II	1	1,9
Infecção pelo HPV	8	15,4
HPV + CIN I	7	13,5
HPV + CIN II	8	15,4
HPV + CIN III	3	5,8
HPV + CA INVASOR	1	1,9
CIN I	1	1,9
CIN III	1	1,9
TOTAL	52	100

Tabela 4 - Correlação do Aspecto Colposcópico com Diagnóstico Histopatológico das Lesões Cervicais

Aspecto Colposcópico	Diagnóstico Histopatológico em Relação a Infecção pelo HPV		
	Positivo	Suspeito	Negativo
Condiloma "Plano"	20 (38,5%)	2 (3,8%)	19 (36,5%)
Colpite Condilomatosa	1 (1,9%)	0 (0%)	1 (1,9%)
Condiloma "Plano" + Acuminado	1 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Condiloma "Plano" + Escupilado	3 (5,8%)	0 (0%)	2 (3,8%)
Condiloma "Plano" + Colpite Condilomatosa	2 (3,9%)	0 (0%)	1 (1,9%)
TOTAL	27 (52%)	2 (3,8%)	23 (44,2%)

Tabela 5 - Diagnóstico Citopatológico nas 27 pacientes com Histopatologia Positiva para Infecção pelo HPV

Citopatologia	Nº Pacientes	(%)
Negativa	14	51,9
Suspeita	7	25,9
Positiva	6	22,2
TOTAL	27	100

Tabela 6 - Diagnóstico Citopatológico nas 23 pacientes com Histopatologia Negativa para Infecção pelo HPV

Citopatologia	Nº Pacientes	(%)
Negativa	14	60,9
Suspeita	7	30,4
Positiva	2	8,7
TOTAL	23	100

Tabela 7 - Diagnóstico Citopatológico das 52 pacientes

Resultado Citopatológico	Nº Pacientes	(%)
Inflamatório	8	15,4
Disqueratose	8	15,4
Metaplasia	2	3,9
Disqueratose + Metaplasia	1	1,9
Suspeito de HPV	5	9,6
Suspeito de HPV + CIN I	4	7,7
Suspeito de HPV + CIN II	4	7,7
Suspeito de HPV + CIN III	2	3,9
Infecção pelo HPV	4	7,7
HPV + CIN I	1	1,9
HPV + CIN II	3	5,6
CIN I	5	9,6
CIN II	1	1,9
CIN III	2	3,9
CA invasor	2	3,9
TOTAL	52	100

Tabela 8 - Correlação do Aspecto Colposcópico das Lesões Cervicais com Diagnóstico Citopatológico

Aspecto Colposcópico	Diagnóstico Citopatológico		
	Positivo	Suspeito	Negativo
Condiloma "Plano"	6 (11,6%)	14 (27%)	21 (40,4%)
Colpite Condilomatosa	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,8%)
Condiloma "Plano" + Acuminado	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)
Condiloma "Plano" + Espiculado	1 (1,9%)	1 (1,9%)	3 (5,8%)
Condiloma "Plano" + Colpite Condilomatosa	1 (1,9%)	0 (0%)	2 (3,8%)
TOTAL	8 (15,4%)	15 (28,9%)	29 (55,7%)

VII - COMENTÁRIOS

Infecção pelo HPV constitui a Doença Sexualmente Transmissível mais frequente na atualidade, atingindo principalmente os adultos jovens. Na nossa casuística a faixa etária de maior incidência foi entre 20 e 29 anos. Nessa faixa etária a troca de parceiros é mais frequente, e a atividade sexual é mais intensa.

Essa infecção incide mais em indivíduos de cor branca, e sua menor incidência se dá nos negros. Entre as nossas pacientes, somente 7 (13,5%), eram negras. A literatura descreve que é infrequente a ocorrência dessa patologia em negros.

Os métodos diagnósticos evoluíram muito, com o uso da hibridização molecular que permite afirmar a presença do vírus em tecidos contendo CIN, neoplasias ou mesmo em tecidos histologicamente sádios. Esse método não é acessível à realidade brasileira, devido ao seu alto custo, ficamos, então, limitados ao uso da citopatologia, colposcopia e histopatologia para o diagnóstico das lesões do HPV.

Nosso trabalho se prendeu apenas às alterações da cérvix uterina, na qual o diagnóstico de suspeita de infecção foi feito pela colposcopia.

Utilizamos os parâmetros colposcópicos descritos por MEISELS e col. (1982), considerando que a infecção pelo HPV pode apresentar-se como condiloma acuminado, espiculado, "plano" e colpite condilomatosa.

Em nosso estudo, condiloma "plano" estava presente em 78,9% das pacientes, colpite condilomatosa ocorreu em 3,8% das pacientes e em aproximadamente 17,3%, foi observado concomitância de aspectos colposcópicos.

Todas as pacientes que apresentavam mais de um tipo de aspecto colposcópico, apresentavam condiloma "plano". Portanto, podemos concluir que 96,2% das pacientes apresentavam condiloma "plano" na cérvix. Esse dado concorda com BERNSTEIN (1985), que observou condiloma "plano" em todas as pacientes estudadas. MALDONADO (1992) que relatou ter diagnosticado condiloma "plano" em 72,1% das suas pacientes e MEISELS e col. (1977) referiram que 70% das pacientes apresentavam lesão acetobranca na cérvix que foi diagnosticada como infecção pelo HPV.

Após análise colposcópica, foi colhido raspado para citopatologia e procedida biópsia sob visão colposcópica, para histopatologia.

A biópsia foi indispensável para a confirmação diagnóstica, visto que o mais sensível teste de evidência viral, a hibridização molecular, não foi utilizado por nós. Procedemos revisão histopatológica dos nossos 52 casos, e só consideramos o diagnóstico de positividade para HPV quando foi observado, na amostra, coilocitose com aumento da relação núcleo/citoplasma. A confirmação diagnóstica pela histopatologia só foi conseguida em 52% dos casos, o que dá a colposcopia uma especificidade baixa no nosso estudo. KIRBY (1987), alerta que, a especificidade da colposcopia, depende da habilidade do colposcopista, e que em estudo realizado por ele, foi conseguido diagnóstico correto em 76% dos casos. E BARTEN (1990), em estudo de 36 colposcopias suspeitas de infecção pelo HPV obteve comprovação histopatológica em 29 (80,5%).

Talvez isso se deva a nossa pequena experiência quando do início da pesquisa, podendo ter havido uma supervalorização da zona de transformação imatura, que adquire leve coloração acetobranca e cora-se pouco pelo lugol a colposcopia. REID (1984) afirma que é comum a supervalorização da zona de transformação imatura.

Em adição, queremos expor que, das 11 pacientes com diagnóstico de mucosa normal à histopatologia, 6 delas foram submetidas exclusivamente à curetagem de canal cervical, por suas lesões serem endocervicais, e essas amostras constituem a totalidade desse procedimento. Concluindo, portanto, que curetagem de canal não constitui método sensível ao diagnóstico de lesões endocervicais, e isso se pode dever a pequena quantidade de material retirado pelo método.

Nesse estudo, houve grande discordância entre o diagnóstico citopatológico e o histopatológico. WARD (1990) descreveu a dificuldade de correlacionar critérios citopatológicos específicos com infecção cervical pelo HPV, e concluiu que a citopatologia só pode afirmar a presença de infecção pelo HPV, quando existe coilocitose associada a discariose, e a ocorrência de coilocitose sem discariose pode apenas suspeitar da infecção. Esse foi o critério citopatológico adotado por nós, e nas amostras que apresentavam apenas queratose e/ou disqueratose, foi feito diagnóstico de processo inflamatório.

Já é notória a incapacidade da citopatologia como método único para acompanhamento de lesões cervicais (WALKER apud CHOMET, 1987). Alterações cervicais são mais facilmente diagnosticadas pela colposcopia do que pela citopatologia como método exclusivo de diagnóstico (CHOMET, 1987).

Na rotina citopatológica corada pela técnica de Papanicolaou a taxa esperada de falso negativo é em torno de 20% (WAECKERLIN, 1988).

Na nossa casuística, entre as 27 pacientes com laudo histopatológico positivo para HPV, só em 6 (22,2%) o diagnóstico citopatológico era positivo para HPV, 7 (25,9%) tinham suspeita de HPV e em 14 (51,9%) a citopatologia não concordava com a histopatologia, tendo sido negativa para HPV. Já entre os 23 casos de diagnóstico histopatológico negativo para HPV, em 60,9% (14 pacientes) a citopatologia concordava com a histopatologia, havia suspeita de HPV em 30,4% (7 pacientes), e só 8,7% (2 pacientes) discordavam da histopatologia.

Analisando esses dados concluímos que citopatologia tem baixa sensibilidade, mas tem uma razoável especificidade.

NUOVO e col. (apud NAUD, 1992) demonstraram, que cerca de 61% das pacientes com diagnóstico de infecção pelo HPV

confirmado pela biópsia, apresentavam alteração nas amostras citopatológicas. E NAUD (1992) observou essa relação em 44,7% das suas pacientes. Como, em nosso estudo, adotamos critérios rígidos para o diagnóstico de certeza da infecção pelo HPV à citopatologia, não considerando coilocitose isolada como positividade, a nossa taxa de concordância entre citopatologia e histopatologia foi de 22,2%; mas se a esses casos juntarmos os casos de suspeita à citopatologia, teremos uma taxa de 48,1, que não difere muito das encontradas por NUOVO e NAUD (apud NAUB, 1992).

Muito tem sido exposto sob a dificuldade de diferenciação histopatológica e citopatológica entre lesões de CIN e lesões de infecção pelo HPV. BERNSTEIN (1985) diferencia essas lesões pela presença ou ausência de figuras de mitose anormal. Já BERTINI (1991) diferencia as lesões pela presença ou não de coilocitose. Sendo que a grande dificuldade é de afirmar se a lesão contém só CIN, só HPV ou se existe associação entre as duas patologias.

Sabemos que é difícil afirmar a presença de HPV nas lesões mais graves de CIN e no CA invasor, porque a medida que as alterações celulares atingem todas as camadas do epitélio, as células coilocitóticas são mais raras.

REID e col. (1989) relatam a rápida migração do vírus para o núcleo celular e a sua incorporação no genoma celular. Este fato altera a morfologia da célula, tornando-a compatível com CIN, a partir daí não há mais a formação da coilocitose, o que impede a confirmação da infecção pela citopatologia e histopatologia. GARUM (1989) em amostras onde a coilocitose não era detectada, também não conseguiu confirmar a presença de DNA ou HPV.

Entre os nossos casos com histopatologia positiva para HPV (27 pacientes) 66,7% estavam associados a CIN e 3,7% associado a câncer invasor. Essa taxa de associação foi alta quando comparamos ao relatos de MEISELS e col. (1982) com taxa de 25%. Mas concorda com autores como SYRJANEN (apud MALDONADO, 1992) com taxa de 50% e MALDONADO (1992) com taxa de 54,8% de associação com CIN.

Ao analisar os métodos de diagnósticos utilizados rotineiramente na infecção pelo HPV, Mc NICOL (1989) relata que a histopatologia foi mais sensível do que a citopatologia e colposcopia, após ter comparado os resultados desses métodos com os da hibridização molecular. SUPRUM (1985) sugere que a combinação dos exames colpo-cito-histopatológico tem que ser parte integral na rotina ginecológica para prevenção do câncer cervical. MURDOCH (1988) também estabelece a necessidade de combinar o diagnóstico colposcópico e citopatológico e, quando necessário a histopatologia na identificação e seguimento dos grupos de alto risco para câncer cervical.

Já SELVAGGI (1986) relata a necessidade de acompanhamento colposcópico só em pacientes onde citopatologia evidência coilocitose.

MALDONADO (1991) relata uma sensibilidade de 96%, quando se associam colposcopia e citopatologia.

SIINGER e Mc CANCE (apud NAUD, 1992) sugeriram que o estudo colposcópico realizado cuidadosamente é capaz de reconhecer alterações subclínicas causadas pela infecção pelo HPV e, assim, prevenir a progressão de lesões para es-

tágios avançados de CIN.

Nós acreditamos que só a associação dos três métodos diagnóstico permite uma maior sensibilidade e especificidade. E que essa associação é necessária no diagnóstico e acompanhamento das pacientes consideradas de risco para HPV. E incluímos nesse grupo as pacientes com múltiplos parceiros, ou que os parceiros tenham múltiplas parceiras; pacientes com início precoce da vida sexual e a presença de lesões condilomatosas nelas ou nos seus parceiros.

É importante ressaltar que o controle deve ser feito no casal e que não só a colposcopia é necessária, mas também a vulvoscopia e anoscopia em mulheres e a peniscopia nos homens. Só com o diagnóstico e tratamento correto das lesões e a conscientização do casal para o uso de condon, até que as lesões se tenham extinguido, poderemos diminuir a incidência desse vírus em nossas pacientes. Mas não devemos esquecer que mesmo nos tecidos com colposcopia, citopatologia e histopatologia normais, o DNA do HPV pode ser diagnosticado. Portanto, todo paciente que já apresentou infecção pelo HPV deve ser acompanhado cuidadosamente.

VIII – CONCLUSÃO

* A colposcopia não serve como método único de diagnóstico nas infecções pelo HPV, devido a sua baixa especificidade.

* A citopatologia tem baixa sensibilidade e uma especificidade razoável no diagnóstico das infecções pelo HPV.

* O condiloma "plano" é o aspecto clínico mais freqüente.

* A curetagem do canal cervical não é método sensível para o diagnóstico de infecção pelo HPV.

* A colposcopia, a metaplasia pode ser confundida com lesão de HPV.

IX – RECOMENDAÇÕES

* Para melhor acompanhamento das pacientes com infecção pelo HPV, é necessária associação de colposcopia, citopatologia e histopatologia.

* Sendo a forma subclínica da infecção a mais freqüente, é necessário conscientizar a paciente da existência da infecção e orientar para a investigação do parceiro sexual.

X – BIBLIOGRAFIA

1. Amortegui, A.J.; Meyer, M.P., Mc Intire-Seltman, K. e Locker, J. Detection of Human papillomavirus DNA in cervical lesions by in situ Hybridization using biotinylated DNA Probes. *Int J gynecol Pathol*, 9(4): 306, 1990.
2. Barten, G.; Rohoe, E.; Barten, M. e Beyst, M. Kolposkopische, Zytound histologische zeichen einer Papiollom virus infektion bei vor und Fruehstadien des zervixkarzinoms. *Zent. bl. gynakol.* 112: 23, 1990.
3. Becker, T.M.; Stone, K.M. e Alexander, E.R. *Obstet gynecol clinics of North America*, 14(2): 389, 1987.
4. Bernstein, S.G.; Voet, R.L.; Cuzick, D.S.; Melancon, J.T.; Ronan-Coven, L.; Lifshitz, S. e Buschbaum, H.J. Prevalence of papillomavirus infection in colposcopically directed cervical biopsy specimens in 1972 and 1982. *Am J Obstet Gynecol*, 151(5): 577, 1985.
5. Bertini, A.M.; Haddad, M.; Nardoza, L.; Mantovani, T.M. e Camano, L. Avaliação comparativa entre a citologia, colposcopia e histopatologia das atipias coilocitóticas (HPV) na puerperalidade. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 14(2): 82, 1992.
6. British Co-Operative Clinical Group. Cervical cytology screening in sexually transmitted diseases clinics in the United Kingdom. *Gemtourin Med.* 63: 40, 1987.
7. Butler, E.B. e Stanbridge, C.M. – Lesões condilomatosas das vias genitais femininas inferiores. *Clin Obstet Gynecol*, 11: 179, 1984.
8. Campion, M.J.; Mc Cance, D.J.; Cuzick,

- J. e Singer A. - Progressive potential of mild cervical atypia: Prospective cytological, colposcopic, and virological study. *The Lancet Ltd.* 2: 237, 1986. 9. Campion, M.J. - Clinical manifestation and natural history of genital human papillomavirus infection. *Obstet and Gynecol. Clin North Am.* 14(2): 363, 1987. 10. Cavaliere, M.J.; Pereira, G.M.C.; Lima, M.A.M.; Pereira, S.M.M.; Maeda, M.Y.S. e Santos, R.T.M. - Alterações colicitóticas em esfregaços cervico-vaginais: inter-relações entre os aspectos citológico, imunocitoquímico para papilomavirus e morfométrico. *J. bras. Ginec.* 100(9): 275, 1990. 11. Chomet, J. - Screening for cervical cancer: a new scope for general practitioners? Results of the first year of colposcopy in general practice. *Br. Medical Journal*, 294: 1326, 1987. 12. Coleman, D.V. e Richaman, P.I. - Human papillomavirus infection and cancer of the uterine cervix. *Journal of Pathology*, 145: 207, 1985. 13. Coppleston, M. - Colposcopic features of papillomaviral infection and premalignancy in the female lower genital tract. *Obstet and Gynecol Clin North Am.* 14(2): 471, 1987. 14. Dyson, J.L.; Walker, P.G. e Singer, A. - Human papillomavirus infection of the uterine cervix: histological appearances in 28 cases identified by immunohistochemical techniques. *J Clin Pathol*, 37: 126, 1984. 15. Ferenczy, A.; Bergeron, C. e Richart, R.M. - Human papillomavirus DNA in fomites on objects used for the management of patients with genital human papillomavirus infections. *Obstet and Gynecol*, 74: 950, 1989. 16. Fuchs, P.G.; Girardi, F. e Pfister, H. - Human papillomavirus DNA in normal, metaplastic, preneoplastic and neoplastic epithelia of the cervix uteri. *Int. J. Cancer*, 41: 41, 1988. 17. Garuti, G.; Boselli, F.; Genazzani, A.R.; Silvestri, S. e Ratti, G. - Detection and typing of human papillomavirus in histologic specimens by in situ hybridization with biotinylated DNA Probes. *Am J Clin Pathol*, 92: 604, 1989. 18. Grubb, G.S. - Human papillomavirus and cervical neoplasia: Epidemiological considerations. *International J of Epidemiology*, 15(1): 1, 1986. 19. Gupta, J.W.; Gupta, P.K.; Rosenshein, N. e Shah, K.V. - Detection of human papillomavirus in cervical smears. A comparison of in Situ Hybridization, immunocytochemistry and cytopathology. *Acta cytologica*, 31(4): 387, 1987. 20. Hara, Y.; Tachida, S.; Makamura, T.; Yamamoto, K.; Yamagata, S.; Sugawa, T. e Minekawa, Y. - Human papillomavirus infection of the uterine cervix analyzed by nonisotopic in Situ Hybridization. *Journal of Medical Virology*, 31: 120, 1990. 21. Henderson, B.R.; Thompson, C.H.; Rose, B.R.; Cossart, Y.E. e Morris, B.J. - Detection of specific types of human papillomavirus in cervical scrapes, anal scrapes, and Anogenital Biopsies by DNA Hybridization. *Journal of Medical Virology*, 21: 381, 1987. 22. Hisecock, E. e Reece, G. - Cytological screening for cervical cancer and human papillomavirus in general practice. *Br Med J.*, 297: 724, 1988. 23. Jaenyntho, C.M. - Condiloma Genital: Importância do teste do azul toluidina na avaliação masculina. *Tese de Mestrado Apresentada no Int. Ginecol. UFRJ*, 1989. 24. Jaenyntho, C. e Canella, P. - Condiloma genital. Alguns aspectos. *Femina*, 18(9): 669, 1990. 25. Jensen, A.B.; Kurman, R.J. e Lancaster, W.D. - Tissue effects of and host response to human papillomavirus infection. *Obst and Gynecol Clinics of North America*, 14(2): 397, 1987. 26. Kataja, V.; Syrjanen, K.; Mantyjari, R.; Vayrynen, M.; Syrjanen, S.; Saarikoski, S. e col. - Prospective follow-up of cervical HPV infections: Life table analysis of histopathological, cytological and colposcopic data. *Eur. J. Epidemiol.*, 5(1): 1, 1989. 27. Kirby, P. e Corey, L. - Genital human papillomavirus infection. *Infect. Dis. Clin of North America*, 1(1): 123, 1987. 28. Kreider, J.W.; Howett, M.K.; Wolfe, S.A.; Bartletti, G.L. e Mortel, R. - Morphological transformation in vivo of human uterine cervix with papillomavirus from condylomata acuminata. *Nature*, 317: 639, 1985. 29. Lynch, P.J. - Condylomata Acuminata (Anogenital Warts). *Clinical Obstet and Gynecol*, 28(1): 142, 1985. 30. Lytle, H.; Platts, W.M. e MacLean, A.B. - Pilot study of cervical cytology screening in a sexually transmitted diseases clinic. *Genitourin Med.* 61: 330, 1985. 31. Lowell, D.M.; Livolsi, V.A. e Ludwig, M.E. - Genital condyloma virus infection following pelvic radiation therapy: Report of seven cases. *Int J Gynecol Pathol.* 2(3): 294, 1982. 32. Maldonado, P.; Christo, J.R.; Costa, C.M.; Pollastri, C.E.; Cavalcanti, R.M. e Pereira, N.A. - Infecções cervicovaginais pelo IHPV. Diagnóstico no Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro. *Femina*, 19(5): 373, 1991. 33. Maldonado, P. - Associação do papilomavirus humano com as neoplasias intra-epiteliais cervicais. *G. O.*, 1(1): 9, 1992. 34. Mc Cance, D.J.; Campion, M.J.; Clarkson, P.K.; Chester, P.M.; Jenkins, P.M. e Singer, A. - Prevalence of human papillomavirus type 16 DNA sequences in cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma of the cervix. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 92: 1101, 1985. 35. Mc Nicol, P.J.; Gujjon, F.B.; Paraskevass, M. e Brunham, R.C. - Comparison of filter in situ deoxyribonucleic acid hybridization with cytologic, colposcopic, and histopathologic examination for detection of human papillomavirus infection in women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*, 160(1): 265, 1989. 36. Meisels, A. e Fortin, R. - Condylomatous lesions of the cervix and vagina - I - Cytologic Patterns. *Acta Cytologica*, 20(6): 505, 1976. 37. Meisels, A.; Fortin, R. e Roy, M. - Condylomatous lesions of the cervix - II - Cytologic, Colposcopic and histopathologic study. *Acta Cytologica*, 21(3): 379, 1977. 38. Meisels, A. e Morini, C. - Human papillomaviruses and cancer of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.*, 12: 111, 1981. 39. Meisels, A.; Morin, C. e Casas-Cordero, M. - Human papillomavirus infection of the uterine cervix - *Int J Gynecol Pathol*, 1(1): 75, 1982. 40. Meredith, S. - Virus e Câncer. Parte I: Um caso envolvendo os vírus. *Medical News Group*, 9: 1, 1984. 41. Morin, C.; Bouchard, C.; Fortier, M.; Levesque, R. e Meisels, A. - A colposcopic lesion of the cervix frequently associated with papillomavirus type 16 as detected by in situ and Southern Blot Hybridization: A cytological correlation study. *Int. J. Cancer*, 41: 531, 1988. 42. Murdoch, J.B.; Cassidy, L.J.; Fletcher, K.; Cordiner, J.W. e Macnab, J.C.M. - Histological and cytological evidence of viral infection and human papillomavirus type 16 DNA sequences in cervical intraepithelial neoplasia and normal tissue in the west of Scotland: evaluation of treatment policy. *British Medical Journal*, 296(6): 381, 1988. 43. Naud, P.S.; Brum, S.S.; Hunsche, A.; Chov, K.H.; Valim, M.B.; Jung Blut, S. e Catalan, F. - Correlação entre citologia, colposcopia, histologia e tipagem viral em lesões precursoras de câncer de cérvix uterina na infecção pelo papilomavirus humano (IHPV). *Femina*, 20(8): 732, 1992. 44. Neumann, R. e Liedhegener, O. - Nucleic Acids as Diagnostic Tools in Medicine. *Microbiology*, 13 Dec 1987/Janero 1988. 45. Nuovo, G.J. e Richart, R.M. - A comparison of Slot Blot, Southern Blot, and in Situ Hybridization analyses for human papillomavirus DNA in genital tract lesions. *Obstetrics e Gynecology*, 74(4): 673, 1989. 46. Nyem, R.; Wilkinson, E. e Gover, L. - Condylomata acuminata of the cervix: histopathology and association. With cervical neoplasia. *Int. J. Gynecol Pathol.*, 1(3): 246, 1982. 47. Oriol, J.D. - Natural history of genital warts. *Br. J. Vener. Dis.*, 47: 1, 1971. 48. Peng, H.; Roth, P.; Caussy, D. e Rawls, W. - Comparison of the cytobrush and cotton swabs in sampling cervical cells for filter in Situ Hybridization Detection of Human Papillomavirus types 16 and 18 DNA. *Acta Cytologica*, 32(3): 311, 1988. 49. Pereyra, E. g.; Villa, L.L.; Kwang, W. e Tamashiro, M.S. - Detecção de papilomavirus humano (IHPV) em lesões condilomatosas do trato genital feminino. *Gin. Obst. Bras.*, 9(1): 41, 1986. 50. Piazza, M.J. e Carvalho, N.S. - Infecções humano por papilomavirus. *Femina*, 19(1): 50, 1991. 51. Puroola, E. e Savia, E. - Cytology of gynecologic condyloma Acuminatum. *Acta cytologica*, 21(1): 26, 1977. 52. Reid, R.; Mrcog, B.S.; Stanhope, C.R.; Herschman, B.R.; Booth, E.; Phibbs, G.D. e Smith, J.P. - Genital warts and cervical cancer - I - Evidence of an Association Between Subclinical Papillomavirus infection and cervical Malignancy. *Cancer*, 50: 377, 1982. 53. Reid, R.; Stanhope, R.; Herschman, B.; Crum, C. e Agronow, S. - Genital warts and cervical cancer - IV - A colposcopic index for differentiating subclinical papillomaviral infection from cervical intraepithelial neoplasia. *Am J. Obstet. Gynecol.*, 149: 815, 1984. 54. Reid, R.; Herchman, B.R.; Crum, C.P.; Fu, Y.S.J. e Stanhope, C.R. - Genital warts and cervical cancer - V - The tissue basis of colposcopic change. *Obstet Gynecol*, 149: 293, 1984. 55. Reid, R.; Greenberg, M.; Jensen, A.B.; Hussain, M.; Willett, J. e col. - 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. 56. Reid, R. e Campion, M.J. IHPV - Associated lesions of the cervix: Biology and colposcopic features. *Clin Obstet and Gynecol*, 32(1): 157, 1989. 57. Ritter, D.B.; Kadish, A.S.; Vermund, S.H.; Ronney, S.L.; Villari, D. e Burk, R.D. - Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in exfoliated cervicovaginal cells as a predictor of cervical neoplasia in a high-risk population. *Am. J. Gynecol.*, 159: 1517, 1988. 58. Roy, M.; Morin, C.; Casas-Cordero, M. e Meisels, A. - Human papillomavirus and cervical lesions. *Cl. Obstet. Gynecol.*, 26(4): 949, 1983. 59. Selvaggi, S.M. - Cytologic detection of condylomas and cervical intraepithelial neoplasia of the uterine cervix with histologic correlation. *Cancer*, 58: 2076, 1986. 60. Spitzer, M.; Krumholz, B.A. e Seitzer, V.L. - The Multicentric Nature of Disease Related to Human Papillomavirus Infection of the Female Lower Genital Tract. *Obstet. Gynecol.*, 73: 303, 1989. 61. Suprim, H.Z.; Schwartz, J. e Spira, H. - Cervical intraepithelial neoplasia and associated condylomatous lesions. A preliminary report on 4,764 women from Northern Israel. *Acta cytologica*, 29(3): 334, 1985. 62. Tidy, J.A.; Mason, W.P. e Farrell, P.L. - A new and sensitive method of screening for human papillomavirus infection. *Obstet. Gynecol.*, 74: 410, 1989. 63. Waacklerlin, R.W.; Potter, M.J. e Cheatham Jr, G. - Correlation of cytologic, colposcopic, and histologic studies with immunohistochemical studies of human papillomavirus structural antigens in an unselected patient population. *Am. J. Obstet Gynecol*, 158: 1394, 1988. 64. Walker, J.; Bloss, J.D.; Liao, S.; Berman, M.; Bergen, S. e Wilczynski, S.P. - Human papillomavirus genotype as a prognostic indicator in carcinoma of the uterine cervix. *Obst. e Gynecol.*, 74(5): 781, 1989. 65. Walkinshaw, S.A.; Dodgson, J.; Mc Cance, D.J. e Duncan, I.D. - Risk factors in the development of cervical intraepithelial neoplasia in women with vulvar warts. *Genitourin Med.*, 64: 316, 1988. 66. Ward, B.E.; Burkett, B.; Petersen, C.; Nuckols, M.L.; Brennan, C.; Brich, L.M.; e Crum, C.P. - Cytologic correlates of cervical papillomavirus infection. *Int J. Gynecol Pathol.* 9(4): 297, 1990. 67. Webb, D.H.; Rogers, R.E. e Fife, K.H. - A one-step method for detecting and typing human papillomavirus DNA in cervical scrape specimens from women with cervical dysplasia. *The Journal of infectious diseases*, 156(6): 912, 1987. 68. Zanine-Koslinski, R.M.; Coelho, A.; Vieira, J.V.; Bueno, J.A.; Pompeu, H. e Reda, S. - A adolescente no ciclo grávido-puerperal e a infecção pelo papilomavirus humano: A importância da avaliação colposcópica. *Femina*, 12(6): 229, 1990. 69. Zoler, M.L. - Human papillomavirus linked to cervical (and other) cancers. *Jama*, 249(22): 2997, 1983.

Sífilis Congênita

Levantamento no Berçário do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense - Período: 1990/1992

Fátima Pires de Freitas, Jacqueline Vasconcellos, Kátia Nazaré Tabosa Coutinho, Marize Lopes Verissimo de Mattos, Ronie de Oliveira Dutra, Tegnus Vinícius Depes de Gouvêa e Marco Antonio Gomes

Resumo

A presença da sífilis em mulheres férteis, pode precipitar uma elevação da sífilis congênita. A solução para prevenção, está em antecipar o diagnóstico e tratamento da sífilis nas mulheres grávidas infectadas. Uma atualização clínica é apresentada a respeito da epidemiologia, diagnóstico e tratamento da sífilis congênita e materna. O mais importante fator de risco é a falta de controle pré-natal, que deve ser iniciado no primeiro mês da gravidez e os testes para detecção de infecção pela bactéria, devem ser realizados mais de uma vez durante o pré-natal. Neste trabalho analisamos, o comportamento da sífilis congênita em nascidos vivos com VDRL reator, no período de 1990 a 1992, no HUAP-UFF, a partir de algumas variáveis selecionadas em prontuários dos pacientes atendidos em sua maternidade e berçário. Em nosso levantamento, observamos um declínio progressivo desta patologia.

Abstract

The presence of the syphilis in fertile women can precipitate the increase of congenital syphilis. A preventive solution consist of precocious diagnosis and treatment of infected pregnant. A clinical actualization is presented, relative to the epidemiology, detection and treatment of congenital and maternal syphilis. The most important risk factor is the lack of antenatal control, that must be initiated in the first month of pregnancy, and the exams for infection detection made more than one time. In this work we analysis the behaviour of congenital syphilis among living new-borns with the VDRL reator in the period of 1990-1992, in the HUAP-UFF, based on some variables, select in patients' cards of its maternity hospital. In our sample, we notice a gradual decrease of this pathology.

1. Introdução

Apesar da facilidade de diagnóstico e do tratamento barato e acessível, atualmente é grande a preocupação que ainda permanece em relação à sífilis congênita, pois esta ainda se faz presente em considerável percentagem conforme podemos avaliar durante o levantamento para a realização deste trabalho.

Estariam ocorrendo falhas no atendimento oferecido? Que dificuldades ocorrem em relação a consulta médica? Por que algumas vezes não é diagnosticada e tratada a patologia? O tratamento seria inadequado? Que dificuldades interferem no retorno das gestantes às unidades que oferecem o pré-natal?

Nossos estudos no Setor de Doenças Sexualmente

*Trabalho apresentado no Curso
de Especialização em Doenças Sexualmente
Transmissíveis - DST/UFF*

Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense, nos estimularam a pesquisar sobre a ocorrência desta patologia de fácil diagnóstico, de tratamento simples, que em geral tem garantido alto índice de cura, prevenindo suas complicações devastadoras.

Na primeira parte da monografia discutimos aspectos básicos sobre a sífilis, focalizando seu histórico, etiologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento, com base em autores conhecidos e respeitados mundialmente, cujas fontes de produção científica são acessíveis em nossa região.

A seguir analisamos, a partir de uma pesquisa de campo, a ocorrência de sífilis congênita entre os recém-nascidos vivos, com VDRL reator, nascidos na maternidade do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP-UFF) no período de janeiro de 1990 a dezembro de 1992, segundo variáveis selecionadas como: sexo, capurro, manifestações clínicas (pele, ósseas e viscerais), peso ao nascer, VDRL quantitativo de sangue colhido do cordão umbilical, FTA-Abs, índice de Apgar (vitalidade ao nascer), histologia da placenta, punção lombar e tratamento a que foram submetidos estes recém-nascidos. Também analisamos alguns dados descritivos referentes às mães destes, tais como: idade no parto, estado civil, pré-natal, paridade, número de abortos, VDRL quantitativo, número de natimortos, procedência, tratamento a que foram submetidas as mesmas e seus parceiros sexuais.

Na parte final, apresentamos comentários e conclusões sobre nossos achados, confrontando-os com os dados da bibliografia consultada.

2. Sífilis Adquirida e Congênita

2.1. Conceito e Sinônimia

Várias denominações foram dadas a sífilis durante o correr dos tempos, variando de lugar para lugar e de época para época e, no sentido de ilustrar, citaremos os exemplos mais significativos: Lues, Lues Venérea, Mal Francês ou Gálico, "pox", "bad disorder", gonorréia genebriana, lues espanhica, mal ou morbo gálico, sífilose veroli, doença britânica, peste sexual, morfêia venérea, lepra venérea, cancro duro, protosifiloma^{2,3,4,5,6}.

A sífilis é uma doença sexualmente transmissível, infecto-contagiosa, pandêmica, generalizada desde seu início, como também transmissível por via hematogênica, através de transfusões de sangue ou uso de seringas contaminadas, muitas vezes utilizadas em viciados nos dias de hoje. Geralmente, sua primeira manifestação clínica é o cancro de inoculação; e de evolução eminentemente crônica que transcorre com períodos de atividade e silêncio clínico, apresentando manifestações cutâneo-mucosa, viscerais e sistema nervoso central, de gravidade diferente, levando a invalidez e morte, caso não tratada.

A sífilis congênita é conseqüente à infecção materna pelo *Treponema pallidum*, transmitida ao feto por via transplacentária.

2.2. Histórico

A origem da doença é um capítulo muito interessante e intrigante, pois os autores não chegam a um ponto comum quanto ao seu aparecimento.

Existe um relato de HACKETT, em que o mesmo afirma haverem encontrado esqueleto com lesões sífilíticas em sítio arqueológico de idade remota, que é contestado veementemente por VIRCHOW e FOURNIER, alegando que as lesões não seriam de sífilis e muito menos o esqueleto teria a idade pretendida.

Outras informações relativas à origem das DST (Doenças Sexualmente Transmissíveis), já na era do cristianismo, contestáveis em relação a precisa patologia, são encontradas no Levítico, 15.2-13 (Bíblia):

“Todo homem que tiver corrimento no seu corpo é impuro. Escorrimento é impuro. Eis a lei da impureza: se a carne deixa correr o fluxo ou o relêm, ele é impuro. Todo o leito em que se deitar e todo móvel que se sentar serão impuros. Quem tocar na sua cama deverá lavar, e seus vestidos, lavar-se-á em água e ficará impuro até a tarde; quem se sentar sobre o móvel em que se sentou aquele que tem o fluxo, lavará os seus vestidos, banhar-se-á em água e ficará impuro até a tarde. Se o que tem fluxo cuspir sobre o homem puro este lavará os seus vestidos, banhar-se-á em água e ficará impuro até a tarde”.

Não podemos concluir pela existência concreta da sífilis, naquele tempo, mas a indicação da transmissão pela saliva, dá para se suspeitar de contágio semelhante ao desta patologia.

Segundo alguns autores a palavra sífilis originou-se de um poema chamado “Siphilides sive morbi Gallici libri tres” escrito pelo médico GIROLAMO FRACASTORO, em 1530. O protagonista do poema é um pastor (Siphilus), que amava muito mais o seu Rei do que os seus Deuses e estes, por vingança, castigaram o pastor com terríveis lesões no seu corpo, que foram descritas com precisão de detalhes indicando a real possibilidade da existência da doença naquela época.

A doença foi chamada durante muito tempo de LUES, termo latino que significa contágio, infecção, doença infecciosa.

Há autores que afirmam ser a palavra originária do grego.

SIS = porco
PHILO = amor (amor imundo)
ou
SYN = com ou junto
PHILUS - amante

Verifica-se desta forma que a cronologia de origem da doença é pouco precisa, mas tudo indica que deve remontar ao mundo antigo, pela existência de registros pouco precisos mas muito indicativos.

No Brasil, GILBERTO FREIRE, em seu livro “Casa Grande e Senzala” comenta a doença em todos os níveis sociais. Nos Senhores e nos filhos de Senhores, e nos terreiros das senzalas onde a vida sexual das escravas começava por volta dos 12 e 13 anos com os feitores, que as preparavam para os filhos dos Senhores, com sífilis e tudo.

Quando se fala desta patologia existe uma cronologia que não deve ser esquecida¹.

1903 – MITCKNOKOFF consegue a transmissão da sífilis congênita, em laboratório, usando, como cobaias chipanzés.

1905 – FRITZ SHAUDINN e ERICH HOFFMANN descobrem o agente etiológico em exsudato de úlcera sífilítica... o “TREPONEMA PALLIDUM” ou “SPIROQUETA PALLIDA”.

1906 – WASSERMANN, NEISS e BRUECK descobrem provas sorológicas para diagnóstico da doença.

1910 – ERLICH e HATA apresentam a primeira medicação à base de derivados arsenicais trivalentes – Salvarsan ou 606.

1921 – LEVADITI utiliza bismuto na terapêutica.

1932 – DOMDACK usa sulfonamida (Prontosil) para o tratamento.

Outros tratamentos aparecem, inclusive a infecção de pacientes com Plasmodium sp para contração da malária.

1933 – CHAGEM, LEIFER e HAYMAN usaram injeções de penicilina em pacientes com sífilis obtendo resultados positivos.

A partir desta época houve um declínio significativo da sífilis. Em 1960, provavelmente pela chamada “revolução sexual”, fruto do intenso uso de contraceptivos orais que, liberando a sexualidade, de uma parcela pouco informada das populações, incentivaram a promiscuidade e, por via de consequência, o recrudescimento da sífilis.

2.3. Etiologia

O agente etiológico é o *Treponema pallidum* ou *Spiroqueta pallida*, descoberta por Erick Hoffmann e Frita Shaudinn, no ano de 1906^{1,6,8}.

O *Treponema pallidum* é uma bactéria anaeróbia do tipo espiroquetideo, os quais são unicelulares de corpo helicoidal, flexível e que se reproduzem por divisão transversa a cada 33 horas.

Este germe flagelado, mede de 14 a 15 micra de comprimento e 0,2 a 0,25 micra de diâmetro, possui de 0 a 14 espiras animadas por três tipos de movimentos: um de translação (em direção ao seu eixo de translação), outro em onda e um mais lento em espiral (em seu próprio eixo).

Não possui membrana nuclear e seu DNA não está subdividido em cromossomas.

Seu envoltório externo compõe-se de três capas, sendo que a central tem predomínio de lipídeos, tornando-se translúcida em M.E. e as outras duas osmóticas e opacas, densas ao M.E..

Apresentam pequenas serras formadas de peptidoglicano, as quais preservam sua forma e defendem seu citoplasma contra ataques físicos, além de serem um filtro inerte para as moléculas maiores.

A denominação “*Treponema pallidum*” se dá, porque diante de corantes, como Giemsa, a coloração se faz muito fraca, ao contrário de quando impregnado pela prata, pela qual o germe tem grande avidez.

Outra técnica utilizada para evidenciar um treponema, é a Tinta da China. Esta traz resultados satisfatórios, porém é inadequada para que seja feita a diferenciação das espécies de espiroquetas, as quais são extremamente variadas, como por exemplo *Spirochaeta refringens*, *Spirochaeta balantidis*.

Spirochaeta plicatis, Treponema microdentium, Treponema pertenius, etc...

O *Treponema pallidum* tem o homem como seu hospedeiro natural e único, vindo a se instalar preferencialmente em lesões úmidas. É vulnerável ao calor, frio, água e sabão. Sua transmissão se dá, pela relação sexual, contato direto inter-humano, pele-mucosa, ou mucosa-mucosa, podendo também ocorrer pela transfusão sanguínea, via transplacentária ou ainda através de contato acidental com lesões infectadas, como ocorre, com frequência, entre os profissionais de saúde.

2.4. Diagnóstico Laboratorial

As reações sorológicas realizam o diagnóstico da sífilis através de métodos de pesquisas com antígenos não treponêmicos usando a cardiolipina.

A cardiolipina é uma substância derivada de tecidos (de coração de boi), que se acredita seja componente de membranas mitocondriais, estimula a produção em pacientes com sífilis, de anticorpos, os quais são denominados Wassermann ou reaginicos.

Há inúmeras variações e nomes para teste desse antígeno, sendo que o mais rápido e simples é o VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), neste é feita uma microaglutinação em lâmina escavada, onde se obtêm os dados qualitativos e quantitativos do antígeno.

Pode-se considerá-lo, no caso de ser positivo o diagnóstico de sífilis, quando a titulação é elevada ou crescente e quando há indícios clínicos óbvios de sífilis, servindo também para o acompanhamento de respostas terapêuticas.

Algumas doenças que frequentemente dão positividade às reações sorológicas inespecíficas são: outras treponematoses (pinta e boubas), hansen, doenças neoplásicas, leucoses, globulinopatias, hipergamaglobulinemia, malária, mononucleose infecciosa, hepatite e lupus eritematoso sistêmico, isso mostra a pouca especificidade do teste, porém, sua grande sensibilidade, aliada a rapidez e simplicidade, o torna muito útil em laboratórios de grande escala como é o caso do HUAP com uma enorme demanda de exames diários.

A prova específica, treponêmica, mais usada entre nós é a FTA-Abs (Absorção de Anticorpos Treponêmicos Fluorescente), na qual se usam Treponemas mortos mais conjugados de antigamaglobulina humana, com isocianato de fluoresceína (substância fluorescente). Colocando-se este material em contato com o soro em estudo, haverá, caso existam anticorpos, união entre Treponemas, conjugado fluorescente e anticorpos tornando os Treponemas visíveis à luz ultravioleta⁶.

2.5. Quadro Clínico

Podemos classificar a sífilis segundo sua forma de contágio em adquirida e congênita. Neste trabalho embora a ênfase maior na pesquisa seja dirigida a do tipo congênita, seria interessante firmar alguns aspectos da maior importância em relação aos dois tipos.

2.5.1. Sífilis adquirida

É transmitida sexualmente em 90% dos casos, ficando os

10% para os contatos acidentais ou por objetos contaminados (esta forma é menos encontrada), transfusões sanguíneas, ou por profissionais de saúde que tocaram em feridas contaminadas ou objetos contaminados^{2, 4, 5, 6, 8, 10}.

Outra forma didática é a da apresentação em etapas evolutivas da sífilis adquirida^{3, 4, 5, 6, 8, 10} em recente e tardia.

Considera-se RECENTE a doença nos três primeiros anos da evolução.

Cronologicamente encontramos ainda cinco subdivisões.

A partir do contágio, até o 21º ou 30º dia, quando surge o complexo primário, com o "cancro duro" e "adenopatia satélite" em torno de 40 dias, que vão desaparecendo.

Com 50 dias, quando encontramos sorologia positiva.

Do 60º dia (2º mês) ao 6º mês, verifica-se a fase exantemática (roséolas), papulosa da sífilis.

Do 6º mês ao 3º ano, encontramos fases de recidivas, e a partir desta época, entra-se geralmente no período de latência, ou "silêncio clínico".

A partir do 3º ano, apresenta-se a fase TARDIA, onde pode aparecer a sífilis, STRICTU SENSU, a tegumentar e a neurológica.

A sífilis congênita, que sob ponto de vista cronológica, é considerada como sífilis RECENTE, pode ser dividida em sífilis congênita recente major, sífilis congênita recente minor e a sífilis congênita tardia (2ª infância).

A sífilis, como podemos verificar, por suas fases evolutivas, é uma patologia crônica, e desde o seu início, ou seja, desde o contágio, sistêmica^{4, 6, 8}.

A úlcera, seu primeiro sinal clínico, denomina-se "cancro duro" ou "cancro sífilítico", ou ainda, "protosifilomia", é uma exulceração circular ou oval, com um a dois centímetros de diâmetro, de bordas induradas e infiltradas, fundo liso, limpo e avermelhado. A base é bastante infiltrada (de onde origina seu nome Cancro Duro), e às vezes, até com consistência cartilaginosa, sendo normalmente indolor.

Geralmente única, a úlcera se localiza, no homem no sulco bálano prepucial e na mulher, na vulva, períneo ou colo do útero (o mais freqüente).

Segundo FOURNIER (1906), em 10.000 casos observados, 93% das lesões eram genitais (7% em lábio, dedo, mamilo, pálpebra e outras localizações).

Em alguns casos, o protosifilomia pode aparecer com aspectos diferentes: vegetante, difteroides ou papuloso de fundo granuloso, porém são raros⁸.

Existe um cancro denominado "Rollet" que é misto (cancro duro + cancro mole)⁶.

A lesão desaparece no fim de um a dois meses, na grande maioria dos casos, sem deixar seqüelas, quando no máximo, persiste um eritema e/ou pequeno endurecimento.

Junto com as lesões acima descritas, encontramos alterações ganglionares que normalmente aparecem na região onde se localiza o cancro (dedo = axila; pênis = região inguinal).

São linfonodos aumentados de tamanho, endurecidos, podem até não ser dolorosos, móveis. Normalmente a pele que os recobre não apresenta sinais flogísticos^{3, 8}.

Existem casos sem adenopatias regionais e sem cancro, que são chamados de "sífilis decapitada" (iatrogênica), normalmen-

te transmitidas por transfusão sanguínea^{1,6}.

Na fase exantemática, dois a seis meses da doença, se verifica a multiplicação do *Treponema* na corrente sanguínea, aparecendo lesões de pele e da mucosa, as primeiras a surgirem são as "roséolas", que tem a aparência de máculas ovaladas, róseas, de limites imprecisos. Não apresentam descamação e nem prurido. Surgem simultaneamente no tronco, palmas e plantas dos pés, são patognomônicas e, em alguns casos, até se alastrar por todo o corpo^{2,3,5,7,10}.

Em algumas semanas, estas lesões tendem a desaparecer, dando lugar a outras lesões, tais como as "pápulas". FOLICULARES, são lesões do tamanho da cabeça de um alfinete, acuminadas, eritematosas e geralmente pruriginosas. LENTICULARES ou papulosas, ligeiramente maiores e de coloração parda avermelhada, superfície lisa e finamente descamativa ao seu redor (colar de Bielt) em geral disseminadas².

Outras lesões podem surgir neste período tais como a sífilides pápulo-crostosa, rúpia, coroa veneris (faixa de pápulas na fronte e nas margens pilosas), condiloma plano (sífilides em zona de atrito) e outras com outras denominações, dependendo da localização e aspecto clínico^{3,8}.

As lesões de mucosa são semelhantes às da pele, porém por não existir camada córnea e a umidade ser grande nestes locais, ulceram com facilidade^{2,5,8}.

São chamadas de "placas mucosas", tendo como características serem arredondadas, planas, cinza e com superfícies ulceradas repletas de treponemas.

No período de seis meses a três anos, ocorrem as fases de recidiva que consistem no aparecimento de lesões, que lembram as fases iniciais, exemplo: Cancro Redux, assemelha-se ao cancro inicial e outros aspectos clínicos da sífilides, como psoriasiforme, quando apresentam descamação; Corimbiforme, quando agrupam-se em corimbo; Impetigóide: crosta escura e espessa sobre a pápula; Tuberculóide: anulares geralmente em melanodérmico ao redor de orifícios naturais da face (centro hipererômico e bordas elevadas constituídos de pequenas pápulas)^{2,3,5,8}.

As sífilides nigricantes, que são atrofia maculosa ou com pigmentação residual, tais como o "colar de Vênus" ou "leucomelanoderma" e o coli sífilítico, consistem na hipopigmentação central e hiperpigmentação periférica na região cervical.

A queda de cabelos ou alopecia sífilítica do couro cabeludo ou no rosto (barba) e nos supercílios (sinal de Fournier), são o resultado da infiltração do folículo piloso ou invasão dos nervos simpáticos.

Nesta fase as lesões regridem todas, mas são sempre habitadas por bactérias, e conseqüentemente contagiosas⁶.

Seguindo o desenvolvimento da doença, para o estudo do período de latência, ou "fase de silêncio", assim denominada pela falta de manifestações clínicas, que alguns autores registram com desenvolvimento de até 10 anos, precede, caso não exista tratamento, a neurosífilis.

A sífilis TARDIA é um estágio mais adiantado da sífilis, e podemos subdividi-la em Tegumentar, Extrategumentar e Neurosífilis parenquimatosa^{3,8}.

É caracterizada por lesões destrutivas, deixando sempre cicatrizes, indolores, pobres em treponemas, assimétricas e geralmente cicatrizadas do centro para a periferia.

As tegumentares caracterizam-se por lesões como a goma, também destrutivas, que iniciam com nodosidade e terminam com a ulceração e fibrose. Localizam-se no esterno, tibia, fronte, palato e nasofaringe, causando por vezes, destruição óssea, em maior ou menor grau^{7,10}.

O eritema terciário ocorre, tipicamente, nesta fase, apresentando placas circinadas ou policíclicas localizadas no tronco e membros, normalmente com prurido⁸.

As lesões extrategumentares pode, ser: oculares (goma ou coriorretinite), ósseas (ostecondrite, periostite, hiperostose, nódulos justa articulares) e cardiovasculares.

A sífilis cardiovascular, reconhecida a partir do ano de 1905, por Reuter que encontrou o microrganismo na parede da aorta e considerou a lesão como quadro de sífilis tardia^{8,10}.

Pode aparecer goma no miocárdio. As lesões mais freqüentemente encontradas são: as aortites, simples (sem complicações); e as complexas (que apresentam insuficiência aórtica) e os aneurismas⁹.

Estas lesões predominam na sífilis adquirida e em indivíduos que se infectam após os 14 anos, e são mais encontradas em homens do que em mulheres, e três vezes mais freqüentes, em melanodérmicos, do que em caucázios^{3,3}.

Estes aneurismas localizam-se geralmente no ramo ascendente da aorta, seguido da *crossa*, sendo menos encontrados na parte descendente e abdominal da aorta^{8,9}.

A neurosífilis, ou sífilis nervosa, é a infecção no sistema nervoso central, apresentando síndrome que depende do grau e envolvimento do parênquima, dos vasos sanguíneos e da meninge⁸.

Não só a destruição anatômica como a reação inflamatória da bainha de mielina interferem na condição dos estímulos nervosos⁹.

Podemos então, ter neurosífilis assintomático apresentando anormalidade de *liquor raquidiano*, ou quadro clínico similar a meningite bacteriana com alterações meníngeas e vasculares, e ataques causados por doença arterioesclerótica^{7,9,10}.

A neurosífilis parenquimatosa compreende a *tabes dorsalis* (ataxia locomotriz progressiva) e a *demência paralítica* (paralisia geral)^{4,7,8,10}.

Alguns sinais de *tabes dorsalis* devem ser mencionados, como o sinal de Glacium e o Cuneum (grave perda do equilíbrio) e a prova de Romberg positivo (perda do equilíbrio com dores intensas), as pupilas Argill-Robertson (anisocoria, com pupilas não reagindo aos estímulos luminosos).

2.5.2. Sífilis congênita

A sífilis congênita é conseqüente à infecção no feto pelo *Treponema pallidum*, por via transplacentária^{3,8,9,10}. Após sua passagem transplacentária, o treponema ganha os vasos umbilicais e se multiplica rapidamente em todo o organismo fetal¹⁰.

Mesmo sendo detectado em abortos terapêuticos, nos fetos contaminados com treponema, as manifestações clínicas pré-natais só ocorrem a partir da 16ª semana de gestação. Antes dessa fase a membrana celular das vilosidades coriônicas parece

constituir obstáculo intransponível para o treponema^{1,6,10}, porém, é mais provável que o *Treponema pallidum* possa atravessar a placenta num estágio inicial antes que o feto tenha desenvolvido respostas imunes de sensibilidade retardada (celulares), suficientemente maduras para produzir lesões patológicas detectáveis.

A probabilidade de ocorrer infecção fetal depende do estágio em que se acha a doença materna e do tratamento prévio.

A sífilis fetal pode ser contraída de uma mãe cuja infecção ocorreu durante a atual gestação ou muitos anos antes e cujas gestações possam ter dado à luz recém-nascidos sem sífilis^{7,10}.

A severidade da doença depende da época da gestação em que o feto foi infectado, da quantidade de treponemas que infectam, e da virulência dos treponemas que infectam o concepto e da sua capacidade de multiplicar-se em um determinado feto, do estado de imunidade materna e de se a gestante recebeu dose suficiente de penicilina para curar ou modificar a infecção.

Os treponemas invadem diretamente a circulação fetal, acometendo inicialmente o fígado e a seguir vários órgãos, sendo especialmente importantes as lesões instaladas na pele e mucosas, esqueleto e sistema nervoso central, além do próprio fígado.

Quadros clínicos como aborto (feto macerado) ou natimorto são encontrados. Os recém-nascidos vivos, no entanto, podem apresentar forma precoce de sífilis maior (com septicemia maciça e lesões graves) ou sífilis congênita tardia ou da segunda infância^{7,8,10}.

Na Sífilis congênita Recente Maior as manifestações clássicas estão presentes em sua maioria, desde as primeiras horas ou dias de vida (anemia intensa, hemorragia, edema, icterícia). Sua forma mais grave é a septicemia maciça, com predominância das manifestações viscerais. Nestes casos a mortalidade é alta, mesmo com tratamento precoce e adequado. Geralmente, encontramos fetos prematuros e pequenos; placentas grandes; hepatoesplenomegalia; pele pálida e enrugada; vesículas íntegras e rôtas nas extremidades e orelha; derrames cavitários.

Tratando-se de Sífilis congênita Recente Menor ocorre com maior frequência caracterizando-se pela existência de: lesões cutâneo-mucosas; lesões ósseas e lesões viscerais^{7,8,10}.

* Lesões cutâneo-mucosas

O pênfigo palmo plantar consta de bolhas cercadas por halo eritematoso, contendo líquido seroso ou hemorrágico^{7,8}.

As sífilides maculosas consistem em máculas róseas arredondadas, principalmente em tronco, palma das mãos e planta dos pés.

As sífilides papulosas (papuloescamosas, pápulo erosivas ou papulocrostosas) são lesões encontradas ao nível das pregas urogenitais.

A rinite sífilítica – sintoma freqüente, geralmente, mais tardio. É intensa, com fluxo contínuo de secreção serosangüinolenta ou purulenta e com obstrução nasal que prejudica muito a respiração e a mamada.

* Lesões ósseas

São muito importantes e freqüentes.

Os ossos cartilaginosa são comprometidos, instalando-se os treponemas nas metástases e diáfises.

São difusas em geral simétricas.

As lesões aparecem entre 2 anos e 10 anos de idade. Rara-

mente após os 30 anos.

A neurosífilis é geralmente assintomática e ocorre em 35% dos casos, sendo diagnosticada unicamente com o exame do líquido céfalo raquidiano.

A osteocondrite metaepifisária é a lesão precoce, descrita em 80% dos casos de sífilis congênita do esqueleto, acompanha-se de irregularidade, serrilhamento e às vezes formação “em taça” da extremidade epifisária. Esta impotência funcional é denominada de “pseudoparalisia de Parrot” e é eventualmente confundida com lesão obstétrica do plexo braquial^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10}.

A periostite – espessamentosa cortical da diáfise com aspecto estratificado dos ossos da tíbia, fêmur e úmero.

A rarefação dos ossos longos, é encontrada em geral nas metáfises.

Podem ser encontradas lesões viscerais tais como a pneumonia alba (fibrose pulmonar), lesão esta incompatível com a vida, que consiste em fibrose intersticial com infiltrado mononuclear discreto ou ausente; Eritropoiese extramedular importante, especialmente em fígado, baço, rins^{7,10}.

Vale ressaltar alguns estigmas da Sífilis Congênita:

– nariz em sela – com ou sem perfuração nasal;

– fronte olímpica – periostite localizada nos ossos frontais e parietais;

– maxilar superior curto;

– maxilar inferior protuberante;

– palato alto e arqueado não patognomônico;

– rágades-cicatrizes lineares deixadas pelas fissuras periorificiais na face;

– tíbia em lâmina de sabre, resultado de periostite na parte anterior e média da tíbia;

– dentes de Hutchinson – os dentes incisivos superiores na dentição permanente, apresentam-se separados e mais curtos e os incisivos laterais em barril, maiores na parte gengival que na borda livre e mais grossos;

– sinais de Dubois, encurtamento do dedo mínimo.

Triade de Hutchinson considerado patognomônico da sífilis congênita que consiste de dente de Hutchinson, ceratite intersticial e surdez de VIII par craniano.

Outro achado patognomônico é o dente molar de Fournier (molares em forma de mora).

3. Material e Métodos

No período de janeiro de 1990 a dezembro de 1992, foram analisados recém-nascido vivos, com VDRL, no berçário do Hospital Universitário Antônio Pedro (Niterói - RJ), UFF. Os achados foram obtidos de acordo com protocolo previamente formulado com as variáveis selecionadas referentes a mãe e filho (APÊNDICES 1 e 2). Dos prontuários das mães foram coletados dados referentes a estado civil, renda familiar, pré-natal, paridade, abortos, VDRL quantitativo, prematuros, partos anteriores com natimortos ou neomorto, tratamento a que se submeteu no pré-natal ou pós-parto quando VDRL reator, parceiro sexual tratado, sorologia para VDRL do parceiro, bairro, município de procedência; sobre dados, referentes aos recém-nascidos, coletados dos prontuários das mães foram pesquisados o capurro, presença ou ausência de manifestações clínicas referentes a pele, visceral e ósseas, peso ao nascer, títulos do VDRL

de sangue colhido do cordão umbilical, FTA-Abs IgM e IgG, índice de Apgar, histologia da placenta, punção lombar, tratamento específico para sífilis.

Do total de 74 prontuários de mães de recém-nascidos vivos, neste período, de estudo verificou-se a Sífilis congênita em 75 crianças nascidas vivas, ocorrendo um parto gemelar. A equipe delimita então neste estudo, suas reflexões em função dos recém-nascidos que apresentavam VDRL reator nos três anos pesquisados.

Tabela 1

Idade das 74 mães em estudo		
Idade	Número	%
14	1	1
15	1	1
16	3	4
17	5	7
18	4	5
19	5	7
20	9	12
21	7	9
22	4	5
23	2	3
24	3	4
25	3	4
26	4	5
27	1	1
28	2	3
29	1	1
30	5	7
32	2	3
33	2	3
34	1	1
35	3	4
36	3	4
40	1	1
Sem registro	2	3
TOTAL	74	100

Na tabela 1, encontramos um elevado percentual (32%) de mães com sorologia positiva, na faixa etária de 17 a 20 anos de idade e também como mostramos acima com mães de idade entre 14 e 16 anos. De acordo com nossos achados e registros de

outras literaturas, o aumento da sífilis em mães muito jovens é considerável, refletindo provavelmente um ingresso precoce na vida sexual, bem como exposição às DST¹.

Tabela 2

Estado Civil		
Estado Civil	Número	%
Solteira	51	69
Casada	21	28
Viúva	1	1
Sem registro	1	1
TOTAL	74	100

Para compor o quadro de dupla entrada, a equipe analisou 74 prontuários de gestantes que deram à luz na maternidade do HUAP e de seus respectivos filhos, estas foram localizadas através do livro de controle do VDRL do berçário do HUAP-UFF. Tais prontuários se encontravam arquivados no SAME (Serviço de Arquivo Médico e Estatístico) do HUAP-UFF, local onde se realizou a coleta de cada uma das variáveis selecionadas para o levantamento. A Equipe de autores, pessoalmente organizou a coleta de dados, preenchendo o quadro. Foram geradas 18 tabelas para melhor discussão dos resultados.

O levantamento e análise documental, realizaram-se a partir de livros e teses indicados por especialistas e/ou de uso acadêmico dos autores. Consultou-se também por via fonte de Dados MEDLINE, resumos de publicações sobre Sífilis, difundidas em 1992.

Os autores elaboraram a monografia em reuniões de estudos sistemáticos após as aulas e com o uso de assessorias e consultorias especializadas, além da orientação docente.

4. Comentários

Ao longo do tempo, a sífilis foi abordada em diversos enfoques por vários autores, todavia, sabe-se que esta patologia está relacionada direta ou indiretamente com o momento vivido em cada época por nossa sociedade, e como acontece até os momentos atuais, seus portadores muitas vezes a ocultam ou simplesmente ignoram possuir tal doença.

O controle da sífilis depende de vários fatores, entre eles: conhecimento clínico dos médicos; notificação adequada dos casos às autoridades sanitárias; aplicação de medidas rigorosas de investigação epidemiológica; trabalhos sucessivos de campanhas educativas e tratamento preventivo dos parceiros sexuais de pacientes portadores de sífilis.

A maioria das mulheres com sorologia positiva que procuraram a Maternidade do HUAP, situado em Niterói, Rio de Janeiro, registram estado civil de solteira. Pensamos que essas, provavelmente, seriam mais suscetíveis à doença, porque teriam mais facilitadas a multiplicidade de parceiros sexuais, aumentando desta forma os riscos à infecção. Contudo muitas dessas mulheres, dizem-se solteiras por não terem uma situação legal-

mente oficializada, mas mantém uma ligação estável (Tabela 2).

Nossa sociedade vem sofrendo, ao longo dos anos, consideráveis transformações, incluídas as diferentes patologias, acompanhando essas mudanças e conseqüentemente fazendo ver, aos especialistas, na área das DST, que o uso indiscriminado e/ou inadequado e/ou em doses insuficientes de antibióticos, métodos anticoncepcionais, meios de transportes e comunicação, levariam conseqüentemente, ao acréscimo dessas doenças em nosso meio.

A mulher, assumindo novos papéis na sociedade, assume também novas modalidades de relacionamento, não se retratando mais como no passado, na mulher que trazia consigo, apenas o desejo de desempenhar seu papel de esposa e mãe. Nos tempos atuais, ela busca sua liberdade sócio-econômica-cultural-sexual, relacionando-se com seu parceiro de forma permanente ou não.

Tabela 3

Procedência das mães por localização de domicílio		
Procedência	Número	%
Maricá	1	1
Nova Friburgo	1	1
Niterói	53	72
Rio Bonito	1	1
Rio de Janeiro	1	1
São Gonçalo	14	19
Sem registro	3	3
TOTAL	74	100

As gestantes com sorologia positiva que deram à luz na maternidade do HUAP, possuem em sua grande maioria (72%), o domicílio localizado em Niterói, seguido por São Gonçalo, em 19%. Fato explicado por ser o HUAP, o único hospital público em Niterói com serviço de maternidade, além de no SUS, ser referenciado como nível quaternário; portanto, sendo referência para outros municípios.

Tabela 4

Registro de Etnia		
Etnia	Número	%
Branca	21	28
Não branca	45	61
Sem registro	8	11
TOTAL	74	100

Na tabela 4 que faz referência a etnia dessas mesmas gestantes, num total de 74 mães, 61% eram de cor não branca. Assim classificada pela dificuldade de determinação da raça em virtude da grande miscigenação, porém destacamos que toda população independente de classe, sexo, origem e raça,

é atingida pelas DST, disseminando-se indiscriminadamente em nosso meio¹.

Tabela 5

Frequência de comparecimento ao pré-natal		
Pré-natal	Números de Mães	%
Sim	37	50
Não	26	35
Sem registro	11	15
TOTAL	74	100

Na tabela 5 verificamos que 50% das mães receberam atendimento pré-natal (mais de duas consultas), o que não conferem com os trabalhos efetuados a uma década atrás¹, com referência ao comparecimento de 18,58% ao pré-natal. Este dado é animador, pois pode refletir o início de uma conscientização quanto a importância desse acompanhamento.

Lembramos ainda, que um bom pré-natal, contribui para o desenvolvimento de uma boa gravidez, evitando muitas doenças e/ou controlando outras. Isso é fundamental para a saúde da gestante e da criança.

Tabela 6

Sorologia das Mães (VDRL)		
Sorologia	Número de Mães	%
- 1/2	1	1
1/2	6	8
1/4	7	9
1/8	9	12
1/16	10	14
1/32	8	11
1/64	13	18
1/128	3	4
1/256	2	3
Sem registro	15	20
TOTAL	74	100

Resultados sorológicos pelo VDRL materno, registram o índice de 1/64 na proporção de 18%, porém, temos 20% sem nenhum registro, dificultando dessa maneira, o estudo comparativo entre os dados fornecidos (Tabela 6). Registramos, também, sorologia de 1/128 (4%) e 1/256 (3%), porém, apesar da titulação alta houveram poucos casos com quadro clínico exuberante.

Tabela 7

Tratamento Materno – Drogas Utilizadas

Drogas	Número de Mães	%
Ampicilina	2	3
Penicilina benzatina	34	46
Penicilina procaina	1	1
Sem registro	37	50
TOTAL	74	100

De todos os prontuários analisados, 50% não apresentavam registro de qualquer tratamento utilizado, porém, 46% das gestantes com sorologia positiva foram tratadas com penicilina G Benzatina, na dosagem de 2.400.000 UI dose única (Tabela 7).

Lembramos que algumas vezes, mesmo sendo a penicilina o tratamento adequado para sífilis, pode ocorrer impossibilidades de usá-la, ou por sua falta ou ainda, naqueles pacientes que apresentam intolerância ao medicamento, sendo nestes casos substituída por Eritromicina.

Tabela 8

Capurro dos R/N em Estudo

Capurro	Número	%
42	8	11
41	7	9
40	17	23
39	17	23
38	10	13
37	1	1
36	4	5
35	3	4
33	1	1
28	1	1
Sem registro	6	8
TOTAL	75	100

Capurro é o índice de avaliação da maturidade dos R/N. Na análise observa-se turgor da pele, mamilo, glândula mamária, região plantar, manobra do xalê, cabeça, orelha e quanto mais imaturo o R/N, menor o valor do capurro. Os valores estabelecidos são R/N a termo = 266 >> 293 dias; R/N pré-termo = < 265 dias e pós-termo = > 294 dias, dividindo-se este valor por 7, tem-se o capurro corrigido para o número de semanas.

Avaliando a idade gestacional através da escala de capurro, observamos para nossa surpresa uma escala de 79% superior a 37 semanas, porém dentro do período gestacional normal. Dessa forma, constatamos que grande parte desses conceitos não chegaram a constituir casos graves de sífilis, pois esta, em ca-

sos graves pode levar ao aborto, prematuridade e natimorto (Tabela 8).

Tabela 9

Peso de Nascimento dos R/N

Peso	Número	%
1501 a 2000g	3	4
2001 a 2500g	8	11
2501 a 3000g	22	29
3001 a 3500g	34	45
3501 a 4000g	6	8
4001 a 5000g	1	1
Sem registro	1	1
TOTAL	75	100

Contrastando com a literatura que diz que a sífilis congênita é causa de baixo peso fetal, encontramos em nosso levantamento uma situação adversa à defendida na literatura onde 83% dos R/N pesavam mais que 2.501g. Ressaltamos, porém, que a Sorologia de suas genitoras não ultrapassou 1/64 (Tabela 9).

Tabela 10

Tratamento dos parceiros sexuais

Trat.	Número de Parceiros	%
Sim	3	4
Orientado	1	1
Sem registro	70	95
TOTAL	74	100

Avaliamos o tratamento dos parceiros dessas mulheres. Tal avaliação nos surpreendeu, pois um elevadíssimo percentual (95%), não apresentou nenhum registro de tratamento, havendo apenas 4% de indivíduos tratados e 1% recebeu orientação (Tabela 10).

Este dado é preocupante, pois o tratamento deve ser bilateral, do contrário de nada adiantará tratar apenas um dos parceiros sexuais.

As autoridades em Saúde Pública recomendam o tratamento de contatos sexuais de parceiros com sífilis precoce, mesmo que clínica e sorologicamente normais, para quebrar a cadeia epidemiológica. Não é de nossa intenção traçar quaisquer normas clínicas dentro do universo hospitalar pesquisado, mas sim, alertar para a importância de se tentar quebrar a cadeia epidemiológica, tratando e/ou orientando os parceiros sexuais destas mulheres.

Portanto, precisamos estimular nossa sociedade a transpor a barreira do preconceito, levando maiores informações à população, fazendo com que esta procure atendimento médico sem constrangimentos, pois agindo assim, estaremos contribuindo para a melhoria das condições médico-sanitárias.

Tabela 11

Sexo dos R/N com VDRL Reator

Sexo	Número	%
Masculino	46	61
Feminino	29	39
TOTAL	75	100

Na tabela 11 verificamos a presença da sífilis congênita relacionada ao sexo, e observamos a predominância do sexo masculino, contudo, é sabido que estatisticamente nascem mais meninos do que meninas¹.

Lembramos oportunamente que a sífilis congênita não tem predileção por sexo, de acordo com a literatura consultada.

Tabela 12

Escala de Apgar

Apgar	Número de Crianças	%
2	1	1
1/7	1	1
3/9	1	1
4/6	1	1
4/9	1	1
4/10	1	1
5/7	1	1
5/8	2	3
5/9	2	3
6/8	1	1
6/9	1	1
7/8	2	3
7/9	3	4
8/9	10	13
8/10	3	4
9/9	13	17
9/10	19	25
10/10	2	3
Sem registro	10	13
TOTAL	75	100

Na tabela 12 que analisa a vitalidade ao nascer, verificado pelo índice de Apgar, mostrou que a maioria dos R/N teve a nota igual ou acima de 6, mostrando boa vitalidade, isto é, não necessitando maiores cuidados de assistência, além dos habituais. Na Escala de Apgar verificamos sinais tais como: frequência cardíaca, esforço respiratório, tônus muscular, atividade reflexa e cor, no primeiro minuto, no quinto minuto e depois a cada cinco minutos se houver necessidade.

Tabela 13

Títulos de VDRL dos R/N ao nascer

VDRL R/N	Número	%
- 1/2	1	1
1/2	15	20
1/4	21	28
1/6	9	12
1/16	13	17
1/32	5	7
1/64	2	3
1/128	1	1
1/256	0	0
1/512	2	3
Sem registro	6	8
TOTAL	75	100

Analisando na tabela 13 a sorologia dos RN, verificamos que o maior percentual atingiu até a diluição de 1/16, totalizando 77%, fica também caracterizada a baixa titulação da maioria das crianças ao nascer. Temos também um achado de 8% de recém-nascidos sem registro de título do VDRL no prontuário, o que dificultou nossa análise estatística.

Tabela 14

Sorologia FTA-Abs

Sorologia FTA-Abs	Número	%
Sim	17	23
Não	58	77
TOTAL	75	100

Em 23% dos RN em estudo, foi realizada a prova Treponêmica FTA-Abs e destes somente em 4% a fração IgM foi positiva. Nos 77% restantes não foi solicitada a sorologia FTA-Abs.

Tabela 15

Manifestações Clínicas nos Recém-nascidos

Manifestações clínicas nos R/N	Número	%
Com manifestações	19	25
Sem manifestações	56	75
TOTAL	75	100

Em nosso levantamento verificamos uma maioria de 75% de RN que não apresentava nenhuma manifestação clínica ao nascer, e nos 25% restantes encontramos: lesões de pele,

hepatoesplenomegalia e insuficiência respiratória (Tabela 15).

Tabela 16

Tratamento dos Recém-nascidos

Droga	Número	%
Ampicilina ampicacina	2	3
Despaciilina	2	3
Penicilina Cristalina	4	5
Penicilina Procaina	7	9
Penicilina Benzatina	32	43
Sem registro	28	37
TOTAL	75	100

As crianças receberam em sua maioria, tratamento tradicional (43%), ou seja, 50.000 UI de Penicilina G Benzatina. Em contrapartida temos 37% destes R/N com VDRL reator, que não possuem registro em prontuário de tratamento ministrado (Tabela 16), isto explicado talvez pelo fato de que um VDRL reator, não comprove sífilis congênita, exceto quando vem acompanhado de manifestações clínicas ou determinado por prova treponêmica.

Tabela 17

Histologia da Placenta

Histologia	Número	%
Sim	12	16
Não	30	40
Sem registro	33	44
TOTAL	75	100

Na tabela 17 notamos que em 40% dos casos de recém-nascidos com VDRL reator, não foi realizado o estudo histológico da placenta (macroscópico e microscópico) para surpreender alterações placentárias relacionadas à sífilis. Em 44% dos casos não há qualquer referência sobre este exame nos prontuários.

Tabela 18

Relação entre número de R/N vivos e VDRL reator

Ano	Números R/N vivos	% VDRL Reator
1990	1.626	2,15
1991	1.330	1,80
1992	1.201	1,33

De acordo com os dados da tabela 18, ocorreu declínio lento e progressivo, no período avaliado de casos de recém-nascidos vivos com VDRL reator no HUAP-UFF.

Algumas hipóteses poderiam ser formuladas para tentar ex-

plicar este declínio:

1. A maior freqüência no pré-natal, levando a maior vigilância no diagnóstico e tratamento da doença?

2. As campanhas educativas, alertando para o problema da doença, sua causa, forma de transmissão e prevenção, bem como a facilidade do tratamento?

Interrogações estas que se afirmativamente respondidas, contribuem, como é sabido, em larga escala para diminuição da doença.

5. Conclusão

– A freqüência ao pré-natal (duas ou mais consultas) ocorreu em 50% dos casos analisados.

– A titulação do VDRL variou entre 1/8 e 1/64 em 55% da população materna.

– A idade gestacional dos recém-nascidos avaliada pelo método de Capurro, mostrou que 79% dos recém-nascidos tinham idade gestacional superior a 37 semanas.

– O peso de nascimentos dos recém-nascidos foi superior a 2.501 g em 83% dos casos.

– A vitalidade ao nascer (índice de Apgar), foi de 6 ou mais, em 84% dos casos.

– O VDRL dos recém-nascidos em 77% dos casos atingiu até a titulação de 1/16.

– Em 95% dos prontuários de mães analisados, não há registro quanto ao tratamento e/ou orientação de seus parceiros.

– Houve declínio de VDRL reator nos recém-nascidos vivos, com queda progressiva nos três anos avaliados:

1990 – 1626 nascimentos – 2,15%	VDRL reator
1991 – 1330 nascimentos – 1,80%	VDRL reator
1992 – 1201 nascimentos – 1,33%	VDRL reator.

Referências Bibliográficas

- Andrade, Marco Antonio Gomes. **Sífilis Congênita**. Niterói, 1983. 108 p. Tese (Mestrado) Medicina Social – Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
- Azulay, Rubem David. **Dermatoses Específicas causadas por seres vivos**. In: _____. **Dermatologia**, 19 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1985, v. 1, Cap. 6, p. 111-173.
- Bechelli, Luis Marino. **Treponematoses**. In: _____. **Compêndio de Dermatologia**, 6. ed. São Paulo: Atheneu, 1988. Vol. 1., Cap. 9, p. 203-239.
- Belda Jr. Walter et al. **Sífilis, Sífilis Congênita e Diagnóstico Laboratorial**. In: Naud, Paulo. **Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids**. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1993, p. 57-78.
- Gatti, Juan Carlos. **Enfermedades de Transmissão Sexual & Sífilis**. In: _____. **Manual de Dermatologia**, 19 ed. Buenos Aires: Ateneo, 1986, v. 1, Cap. 3, p. 164-188.
- Passos, Mauro Romero Leal et al. **Sífilis**. In: _____. **Doenças Sexualmente Transmissíveis**, 3 ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1989, p. 47-69.
- Ramos, José Lauro Araújo et al. **Sífilis**. In: Marcondes, Eduardo. **Pediatria Básica**, 10 ed. São Paulo: Sarvier, 1978, p. 1009-1019.
- Rhodes, Arthur R. Luger, Anton. **Sífilis y otras Treponematoses**. In: Fitzpatrick, Thomas. **Dermatologia en Medicine General**, 2 ed. New York: Médica Panamericana, 1980, p. 1679-1730.
- Sparling, Paulo. **Doenças Transmitidas Sexualmente**. In: Wyngaarden & Smith. **Cecil Tratado de Medicina Interna**, 16 ed. São Paulo: Interamericana, 1984, p. 1598-1609.
- Vanhan, Valter. **Infeções Espiroquéticas**. In: _____. **Nelson Tratado de Pediatria**, 11 ed. São Paulo: Interamericana, 1983, V. 1, Cap. 17, p. 803-809.

Candidíase Vulvovaginal Recorrente

– Uma contribuição ao Diagnóstico

Alcina Frederica Nico; Tegnus Vinícius Depes de Gouvêa e Rosane Orofino Costa

Resumo

A candidíase vulvovaginal recorrente é uma doença comum de difícil tratamento. Alguns fatores predisponentes são conhecidos, contudo eles não são encontrados na totalidade das pacientes. Além disso, dados indicam que a imunidade celular tem importância considerável na patogenia desta doença. Foi realizado revisão bibliográfica sobre o assunto em seguida foi feito o levantamento de 132 prontuários de pacientes atendidas no Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense no período de Agosto/89 a Setembro/92 entre as quais 39 apresentavam infecção por *Candida*; sendo que em 14 destas pacientes a autora teve a oportunidade de aplicar a técnica de Imunoperoxidase como diagnóstico, obtendo positividade em todos os casos, com fácil visualização de elementos fúngicos ao compará-la com a técnica de Papanicolau. Na análise dos prontuários fez-se a correlação com sinais, sintomas clínicos, fatores predisponentes, bem como infecções associadas. Observou-se que 60% das pacientes apresentavam leucorréia com prurido, 30% utilizavam contraceptivo oral e 23% apresentavam história de diabetes melito na família.

Abstract

Recurrent vulvovaginal candidiasis is a common disease of difficult treatment. Some recognized predisposing factors are known, however these factors are not present in the majority of these woman. Further on cellular immunity has a considerably importance in the pathogenesis of this disease. Literature review is presented. In order to analyse the prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis, 132 records from patients were reviewed in Sexually Transmitted Diseases from Universidade Federal Fluminense were analysed in the period of august/89 to september/92, of these, 39 were infected by *Candida*; considering that in 14 of these patients, the author had an opportunity of using the immunoperoxidase staining as a diagnostic; having positivity in all cases, with easier visualization of fungic elements if compared with the Papanicolau's technique. Clinical symptoms, predisposing factors and associated infections were correlated. We noticed 66% of the patients showed leukorrhea and itching, 30% used oral contraceptives and 23% showed diabete mellitus in the family history.

1. Introdução

A candidíase vulvovaginal é uma das infecções mais frequentes nas mulheres que procuram consultório ginecológico, sendo a *C. albicans* responsável pela maior parte destas infecções.

Estima-se, que 3/4 de todas mulheres adultas do mundo inteiro apresentam candidíase vulvovaginal durante algum tempo de suas vidas e, muitas vezes, a doença é recorrente⁶⁰. Segundo

Rigg⁵², a causa da recorrência nestas mulheres continua sendo um enigma.

Já se conhecem vários fatores predisponentes, contudo, a maioria destas pacientes não os apresenta. Pouco se sabe sobre as mudanças bioquímicas e imunológicas que as hifas produzem em seu estado patógeno.

De acordo com a teoria da reincidência vaginal, após terapia local há alívio sintomático, porém, um pequeno número de microrganismos persiste na superfície cervical ou nas células da mucosa vaginal, ressurgindo a sintomatologia semanas ou meses depois¹⁵.

Alguns estudos mostraram que há deficiência da resposta imune celular, devido à interação do macrófago com o antígeno da *Candida*, ocorrendo produção de prostaglandina E₂ em excesso, que inibiria a proliferação linfocitária resultando, na multiplicação da *Candida*.

A diminuição de células *T helper* pode permitir uma proliferação descontrolada de blastoconídios e germinação da *Candida*.

Aproximadamente 25% das mulheres com sintomas de candidíase vulvovaginal não respondem à terapia inicial. Embora a *Candida albicans* seja responsável pela maioria das infecções outras espécies também podem induzir os mesmos sintomas, como a *C. tropicalis* ou *C. glabrata*, bem como outras de diferentes espécies²⁵.

Devido à relevância do tema, visto que muitos pesquisadores têm se dedicado a buscar formas de enfrentar a problemática da CVVR, ao término do II CEDST, a autora escolheu esta importante questão para refletir sobre os esforços que vêm sendo desenvolvidos. Motivou-a sobretudo a extensa bibliografia existente sobre o assunto e a oportunidade de atender pacientes portadores da referida infecção no Setor de DST da UFF, em estágio supervisionado.

Este estudo está estruturado basicamente na revisão bibliográfica atual e apreciação de uma amostra de 132 casos, sendo complementado com uma listagem bibliográfica que apoiará análise posterior.

2. Revisão Bibliográfica

2.1. Histórico

– Segundo Kwon-chung³¹, *Hippocrates*, no seu "Epidemics", descreveu a afta ou o "sapinho" em pacientes debilitados e a existência desta condição clínica tem sido reconhecida por séculos; o mesmo autor dá-nos a trajetória da candidíase, como se segue: A primeira descrição de candidíase vaginal foi feita por Wilkinson em 1849, sendo sua paciente uma mulher de 77 anos de idade, que tinha secreção vaginal intensa; a importante associação da candidíase vaginal e "sapinho" no recém-nascido foi feita por Haussmann, em 1875 demonstrando que o fungo na boca das crianças era transmitido através de lesões na vagina da mãe por ocasião do parto; em 1890, Zopf denominou o fungo da afta, como *Monilia albicans*, denominando Monilíase o nome inicial da candidíase; em 1923, Berkhout notou que as espécies

Trabalho apresentado no curso de especialização em DST/UFF

de *Monilia* diferenciavam-se fisiologicamente e estabeleceu o gênero *Candida* para acomodar *Monilia*; durante as primeiras duas décadas deste século, Castellani fez estudos extensivos em micoses causadas por leveduras, e sob sua influência, o nome *Monilia* foi amplamente usado na literatura médica e permaneceu por várias décadas; o nome genérico de *Candida* foi finalmente aceito como um "nomen conservandum" pelo 18º Congresso Botânico em Paris, 1954.

A incidência da candidíase tem crescido rapidamente desde 1940 pelo uso de antibióticos de amplo espectro, esteróides e outras drogas imunossupressoras.

A candidíase é hoje reconhecida como uma das infecções oportunistas mais frequentes nos pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS) e em outros pacientes imunodeficientes por outras causas. Em pacientes com imunodeficiência devido ao HIV, a candidíase ocorre em 80%. As principais localizações são a orofaríngea e esofágica¹⁰, contudo a maioria das pacientes com SIDA apresentam candidíase vulvovaginal antes mesmo de ser diagnosticada na região orofaríngea e esofágica.

Demonstrou-se, geneticamente, que a *C. albicans* é um organismo diplóide e tem um sistema genético parassexual. Em 1986, Kurtz e cols.³⁰ desenvolveram uma técnica baseada no sistema de DNA da *C. albicans*, cujo sucesso serviu para rápido progresso nos estudos da genética molecular de *C. albicans* e outras espécies de *Candida*.

2.2. Epidemiologia

A candidíase é uma doença de possível transmissão sexual, embora seja comum a contaminação a partir do sistema gastrointestinal. Mais raramente também pode ocorrer a transmissão pelo contágio indireto, com objetos contaminados, toalhas e roupas⁵¹.

A candidíase não tem limite geográfico ocorrendo universalmente em pacientes que são predispostos ao crescimento de sua flora leveduriforme; a maioria dos autores acredita que a *C. albicans* faz parte da flora habitual da vagina, e que sua capacidade de sobrevivência em meio ácido permite a coexistência com o bacilo de Doderlein¹². Tem sido descrita como comensal do trato gastrointestinal e geniturinário do ser humano e de vários animais de sangue quente³¹.

Em estudo recente realizado em 52 mulheres saudáveis (média de idade de 28 anos + desvio padrão de 11 anos) 73% apresentaram *C. albicans*. A frequência da levedura foi alta na boca (56%), seguida da região vulvovaginal (40%) e anorretal (24%). Metade destas apresentavam *Candida* em mais de uma das três regiões³¹. A avaliação de leveduras na vagina tem sido estudada extensivamente utilizando-se "swab". Muitos estudos mostraram que a incidência de leveduras vaginais em mulheres assintomáticas é menor do que 30%.

Pesquisas em pacientes tratadas com antibióticos, mostraram alta prevalência da infecção mesmo quando não tinham corrimento ou evidência clínica de vaginite. Odds e cols.⁴⁷ encontraram, associação significativa entre o número de hifas septadas (forma patogênica) isoladas e o sintoma e sinal de prurido e corrimento anormal. Estas investigações também mostraram que o tratamento prévio com antibióticos, uso de

contraceptivos hormonais e estágio do ciclo menstrual, tradicionalmente visto como fatores predisponentes ao crescimento da *Candida*, paradoxalmente não tinham correlação com o número de hifas de leveduras isoladas.

A vulvovaginite não parece ter associação com raça¹ e frequentemente ocorre durante a gravidez².

A *Candida albicans* encontra-se na vagina em percentagens que variam de 1-1,5% nas mulheres não grávidas e aumenta nestas até 24% ou mais. Admite-se que seja devido à elevação do teor de glicogênio da mucosa vaginal.

A presença de hifas é mais prevalente em mulheres grávidas do que não grávidas. Em muitos estudos comparativos observa-se alta prevalência de leveduras vaginais durante o terceiro trimestre da gravidez. A concentração de hifas diminui imediatamente após o parto. Isso sugere que fatores fisiológicos comuns da gravidez predispoem o epitélio vaginal à colonização por *Candida*. Mudanças em vários fatores fisiológicos durante a gravidez, como concentração de progesterona e estradiol, pH vaginal e concentração de glicogênio predispoem o epitélio vaginal à colonização por *Candida*. Nenhum destes três fatores, contudo, pode ser identificado como o único mecanismo predisponente na gravidez¹⁶.

O diabetes melito tem sido considerado como fator predisponente para candidíase vulvovaginal³².

Não parece haver correlação entre a taxa de candidíase vaginal e o número de parceiros sexuais. As hifas não são frequentemente isoladas do pênis, exceto em alguns pacientes nos quais a parceira sexual tenha candidíase vaginal¹⁰, podendo ser, por este fato, o responsável pela recorrência da infecção.

Métodos de identificação de cepas envolvendo vários marcadores diferenciais fenotípicos ou genotípicos têm sido desenvolvidos como ferramenta epidemiológica para *Candida albicans*. Os tipos de métodos baseados em fenótipos incluem marcadores bioquímicos, morfologia das colônias, isoenzimas³¹, tipos sorológicos, e "imunoblotting"^{32,33}.

Usando estes métodos, demonstrou-se, com raras exceções, que muitos indivíduos usualmente abrigam a *Candida albicans* do mesmo biotipo ou tipo em diferentes regiões anatômicas⁴¹.

O estudo da candidíase genital revelou que biotipos associados com sintomas clínicos eram estatisticamente os mesmos daqueles encontrados na vagina como comensal. Em muitos casos, as mesmas cepas eram isoladas repetidamente de pacientes com candidíase vaginal recorrente⁶⁶.

A *C. albicans* exige um nível de instabilidade fenotípica e genotípica notável⁶³.

Mudanças fenotípicas de cepas de *C. albicans* têm sido documentadas durante sucessivos episódios de vaginite recorrente^{62, 64}.

2.3. Etiopatogenia

A *Candida albicans* é a responsável pela maior parte de candidíase vulvovaginal.

O que caracteriza a infecção por *Candida*, é a presença da hifa septada com blastoconídios justa-septal. Na colonização há blastoconídios e pseudo-hifas. Vide em Anexo 3, figuras de hifa septada, blastoconídios e pseudo-hifas.

Culturas do conteúdo vaginal revelam candidíase assintomática em 40% dos casos³². A doença parece depender de alterações locais e sistêmicas do hospedeiro. A infecção se

desenvolve quando o pH vaginal diminui e aumenta a quantidade de glicogênio. A *C. albicans* é uma levedura Gram-positiva, que se desenvolve melhor em pH ácido, entre 3,9 e 5,0 e na presença de glicogênio³².

Mudanças hormonais predisõem as mulheres à candidíase vaginal. Na fase pré-menstrual, a infecção se torna clinicamente evidente havendo exacerbação dos sintomas. Aproximadamente 20% das mulheres ativas sexualmente abrigam a mesma cepa da hifa em seu trato gastrintestinal e vaginal⁴⁴. O papel dos hormônios sobre a infecção por *Candida* ainda não está bem esclarecido. Se houver alguma mudança local ou geral, e se for susceptível, a *C. albicans* pode agir como patógeno oportunista e causar doenças inflamatórias. Estudos recentes mostram que a *C. albicans* pode se ligar a eles²⁷.

Por sua vez os hormônios podem afetar o metabolismo de *C. albicans* ou podem simular componentes esteróides metabólicos envolvidos no controle metabólico, ou induzir metabólitos no hospedeiro que afetam a cepa de *C. albicans*²⁷. Parece que o crescimento das hifas pode ser estimulado pelo aumento da concentração de hormônios.

Estudo da candidíase em ratos, baseados em subculturas *in vitro* detectaram diferenças de virulência em cepas de *Candida*, sendo observada a presença de microrganismos menos virulentos. A capacidade da *Candida* de produzir hifa é um fator importante de virulência na patogenia vaginal²⁷.

Goldstein *et al*¹⁶ relataram a existência de 68 espécies de *Candida*. Das 68 espécies por eles indetificadas, a *C. albicans*, *C. glabrata* e a *C. tropicalis* são relativamente virulentas, ao passo que a *C. stellatoidea*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermandii*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis*, *C. viswanathii* e *C. zeylanoides* são fracamente virulentas. Quanto às demais a patogenicidade não foi estabelecida.

A antiga *Torulopsis glabrata*, atualmente *C. glabrata* se aproxima da *C. albicans*, patogenicamente, sendo a segunda maior causa de micose vulvovaginal.

A frequência geral de espécies isoladas é de 57% para *C. albicans*, 21% para *C. glabrata* e 6% para *C. tropicalis*³⁰.

Também foram identificados dezoito cepas de *C. albicans* e observadas diferenças de virulência entre elas. A identificação da cepa é importante para auxiliar a identificação da fonte de infecção^{45, 48, 49}.

Sobel e cols.³⁵, observaram que há uma grande aderência dos blastoconídios nas células vaginais de animais no outro ou pseudoestro *in vivo* e *in vitro*.

Segundo Meech e cols.³⁷ a manutenção da infecção só é possível quando elementos da hifa penetram na camada cornificada e conseqüentemente não são eliminados pela renovação celular; acreditam também que o microambiente, além do tipo de célula epitelial, é um importante fator no crescimento da hifa.

Certos fatores são reconhecidos como predisponentes aumentando o risco da *Candidíase* vulvovaginal, como: o uso de antibióticos de amplo espectro; contraceptivos orais, hormônios exógenos e corticosteroides, diabetes melito, deficiência de ferro e zinco¹¹, ausência anormal de lactobacilos, roupas íntimas apertadas e sintéticas, SIDA e gravidez. A colonização de hifas aumenta durante a gravidez bem como as doenças inflamatórias ou seu último trimestre³⁶.

Há uma diminuição da imunidade mediada por células durante o último trimestre da gravidez e este é provavelmente o co-fator da doença. A terapia tópica é menos efetiva neste período²⁶.

Alguns pesquisadores consideram as hifas como patogênicas quando presentes na mulher grávida e aconselham o tratamento independente da sintomatologia³⁶.

Estudos clínicos de pacientes com candidíase crônica vaginal mostraram paradoxalmente, que a erradicação das hifas e a eliminação dos fatores predisponentes conhecidos não influenciam na frequência ou intensidade da recorrência^{26, 40, 67}.

2.4. Imunopatogenia

A imunidade celular tem um papel preponderante no mecanismo de defesa da mucosa vaginal nas infecções por *Candida*².

A CVVR tem sido observada em mulheres com SIDA antes do começo da "candidíase" oral ou outras doenças oportunistas²⁸.

Diversos pesquisadores têm relatado a diminuição da blastogênese dos linfócitos *in vitro*, devido à presença do antígeno específico da *Candida* o que dá fundamento à teoria de que este antígeno na superfície do epitélio vaginal permite a evolução de surtos sintomáticos repetidos de CVV^{9, 42}. A diminuição dos linfócitos reativos ao antígeno de *Candida* se deve ao excesso de prostaglandinas E₂ produzidas pelos macrófagos, que possivelmente bloqueia a proliferação linfocitária, inibindo a produção da interleucina 2. Conseqüentemente o número reduzido das células T helper permitirá a proliferação descontrolada dos blastoconídios da *Candida*, com o desenvolvimento da vaginite sintomática^{57, 68}.

Meech³⁷, estudando 22 mulheres com candidíase recorrente, encontrou dois tipos distintos de resposta imune à infecção pelo fungo: (1) anérgica, com alto título de IgG circulante, nas mulheres em que se observam inicialmente placas esbranquiçadas na vagina e (2) imediata alérgica, possivelmente mediada por anticorpos da classe IgE presentes em mulheres nas quais observa, primeiramente, a forma vulvovaginal aguda com prurido e edema e positivada ao teste cutâneo. A imunoterapia pode ser uma forma promissora no tratamento destas mulheres. Um outro fator é que a resposta imune do paciente pode variar, na presença da candidíase vaginal, conseqüente à presença de infecção microbiana mista⁶⁹.

Em esfregaços vaginais com presença de anticorpos do tipo IgE também foram encontrados níveis elevados de prostaglandina E₂ que inibindo a resposta imune celular. A resposta vaginal alérgica pode predispor as mulheres à candidíase recorrente.

A PGE₂ (Prostaglandina E₂) é uma monocina imunossupressora que aumenta os níveis de AMP cíclico intracelular nos linfócitos e macrófagos²⁴.

Propõe-se que a PGE₂ reduz a produção do IFN- γ diminuindo, assim, a habilidade dos fagócitos e dos linfócitos citotóxicos em deter a proliferação da *Candida*. Supõe-se, também que a PGE₂ aumenta a infectividade da *Candida*, induzindo a transição de levedura em hifa septada. Sob esta forma, o microrganismo adere mais às células da mucosa do que a forma levedurofírmica, invadindo, desse modo, mais facilmente os tecidos²⁴.

Nas mulheres com imunidade celular intacta, o IFN- γ induzido pela *Candida* ativa o sistema imune e a elimina⁸.

A demonstração de que o IFN- γ também inibe diretamente a

germinação da *Candida* é um mecanismo adicional onde a resposta imune limita a patogenicidade⁵⁹.

O mecanismo pelo qual o IFN- γ inibe a germinação da *Candida* precisa ser mais esclarecido. Há a hipótese de que a *C. albicans* possui receptores específicos para IFN- γ humano e esta interação inibe a produção de AMP nestes microrganismos. Sabe-se que a *C. albicans* possui receptores específicos para progesterona humana, corticosterona³⁵ e componentes do sistema de complemento C₃d. e C₃d. e também, para fibrinogênio, albumina e transferina no quais se ligam por mecanismos ainda não determinados³³.

2.5. Quadro Clínico

O quadro clínico pode ser variável. As pacientes usualmente apresentam prurido, que pode variar de discreto a intolerável.

Algumas vezes há ardência após a relação sexual ou durante a micção. Quando a urina entra em contato com a pele inflamada produz desconforto e dor³.

Algumas pacientes se queixam de ressecamento vulvar e ausência de lubrificação durante o ato sexual, muitas vezes acompanhada de dispareunia. O exame especular pode evidenciar placas esbranquiçadas na cervix uterina e parede vaginal.

A vulva pode apresentar-se normal ou com discreto eritema. Também pode haver erosões, escoriações e edema. A anormalidade pode se estender nas áreas perineal e perianal.

Na fase crônica predominam corrimento, prurido e disúria³².

O parceiro pode sentir ardor e prurido por alguns dias após o coito.

2.6. Diagnóstico

Diagnóstico clínico:

Com o auxílio do espéculo, observam-se placas esbranquiçadas aderentes à parede vaginal e ao colo do útero, tipo "leite coalhado", com odor desagradável. Geralmente há exacerbação dos sintomas no período pré-menstrual.

É essencial uma boa anamnese e o exame físico.

Diagnóstico laboratorial:

Não se deve fazer diagnóstico definitivo apenas na história clínica e nos sinais físicos, especialmente os casos brandos, que são facilmente mal diagnosticados²⁶.

Exame micológico a fresco:

Os filamentos e os blastoconídios da *Candida* podem ser observados, em lâminas a fresco com solução de hidróxido de potássio a 10%, soro fisiológico ou esfregaços corados pelo Gram. (Gram-positivo).

O método de Papanicolau muitas vezes apresenta resultados falso negativos.

Cultura:

Segundo Kaufman²⁵, nos casos de recidivas é importante fazer cultura para identificar a espécie, visto que a infecção pode ser causada por outras espécies de *Candida*, como a *C. tropicalis* ou *C. glabrata*, que são refratárias à terapêutica usada no trata-

mento da candidíase vulvovaginal pela *C. albicans*. Este fato também foi observado por Horowitz e cols.¹⁹ que tiveram grande dificuldade no tratamento da candidíase vulvovaginal de suas pacientes.

Os meios de cultura mais utilizados são:

– *O Sabouraud* – o mais confiável para identificação de *Candida*;

– *Nickerson* – também indicado, este meio possui sensibilidade de 90%, mas há mais ou menos 30% de falso-positivos. No meio de cultura positivo, apresenta-se com grande número de pseudomicélio ou micélio verdadeiro com blastoconídios. As colônias são brancas ou cremes.

A cultura não é totalmente satisfatória, pois não distingue quando é colonização ou doença inflamatória.

Citodiagnóstico:

Siapco e cols.⁵³ estudando o citodiagnóstico de *Candida* em esfregaços cervicais, chegou à conclusão que este método pode detectar 80% destas infecções com cultura positiva, sendo um meio rápido para identificar *C. albicans* quando existem blastoconídios e pseudomicélio. Quando há hifas com gemulação ou não gemulante deve ser sugestivo de infecção por *C. glabrata*.

pH vaginal: além do exame a fresco e das técnicas de cultura, a determinação do pH vaginal é outro procedimento utilizado para avaliar o paciente com infecção vulvovaginal. De acordo com Friedrich¹¹, o uso de fitas de pH permite uma acurada determinação do pH vaginal e do diagnóstico. A maioria das infecções por *Candida* ocorre em pH variando de 3,5 a 4,0 e 4,5. O pH normal vaginal é de 3,8 a 4,2.

Teste Imunocitoquímico – Imunoperoxidase:

O diagnóstico feito através da imunoperoxidase em esfregaços citológicos é uma das técnicas mais sensíveis de detecção da *Candida*. Obtendo-se o soro específico, pode-se também fazer a tipagem da espécie causadora da infecção. Vide em Anexo 1. a descrição da técnica.

Teste de aglutinação do Látex:

Com o teste de aglutinação do látex, que detecta o antígeno solúvel da *Candida* na secreção vaginal pode-se correlacionar com maior proximidade a doença sintomática.

Alguns problemas podem ocorrer no processo diagnóstico da candidíase. A associação de *C. albicans* com *Trichomonas* ou *G. vaginalis* não é comum. A presença de *C. albicans* na área vaginal não necessariamente indica vaginite (apud Kaufman)²⁵. Merkos e cols.³⁸, em seus estudos, constataram que a *C. albicans* pode estar presente em mulheres que não apresentam prurido, corrimento ou outros sintomas correlacionados com a candidíase podendo ser encontrada na vagina de 1 entre 27 mulheres, assintomáticas.

Histopatologia:

Bykov⁵, estudou o aspecto histopatológico da candidíase vaginal de biópsias retiradas da parede da vagina e ectocervix, como diagnóstico, visto que usando os métodos usuais é impossível determinar a profundidade que a pseudohifa invade o tecido do hospedeiro, a extensão dos danos causados ou para definir

a natureza exata da resposta do hospedeiro ao patógeno. Estas informações são essenciais para a compreensão da patogênese da candidíase vaginal. Bykov⁵, observou que a superfície epitelial é coberta por uma massa aderente composta de células epiteliais descamadas e destruídas, leucócitos impregnados com fluido proteináceo, penetrado por pseudomicélio. A camada epitelial externa é caracterizada pelas mudanças distróficas e necrobióticas. O pseudomicélio penetra de 4 a 6 camadas das células epiteliais superficiais.

O diagnóstico diferencial da candidíase vulvovaginal, habitualmente é fácil de fazer. As características clínicas de outras infecções genitais podem ser muito parecidas.

O diagnóstico deve ser confirmado pela microscopia, que pode diferenciar rapidamente a candidíase de vaginites bacterianas e por trichomonas.

2.7. Tratamento e Prognóstico

Aproximadamente 25% das mulheres com sintomas de candidíase vulvovaginal não respondem à terapia inicial²⁵.

A *C. albicans* é responsável pela maior parte das infecções; a *C. tropicalis*, *C. glabrata* e muitos outros microrganismos de diferentes espécies são refratários à terapêutica utilizada no tratamento da candidíase vulvovaginal²⁵.

Durante anos, a violeta de genciana em solução aquosa a 2% foi a substância mais utilizada para o tratamento desta infecção, sendo considerado um agente eficaz, mas provoca manchas e as reações não são raras, podendo causar irritação no epitélio⁴³.

As drogas terapêuticas são principalmente em forma de drágeas e cremes aplicados topicamente.

Os dois grupos principais de antibióticos são os polienos e derivados dos imidazóis.

Antibióticos Poliênicos.

A nistatina é o principal membro do grupo dos polienos e mostrou-se um dos mais eficazes, contudo o tratamento das vulvovaginites não é completo com menos de três meses, devido as recidivas pré e pós-menstruais, provavelmente por alterações do pH vaginal. É recomendável que seja utilizado durante pelo menos três ciclos e num esquema mais rígido durante o período intermenstrual, 1 a 2 vezes por semana.

A metil-partricina é encontrado em forma de creme ou óvulo vaginal, 25.000 UI por 15 dias⁵¹.

A fungicidina³², sob a forma de creme ou óvulo (100.000 U), pode ser aplicada 2 x dia, durante 10 dias, podendo ser complementada por via oral (comprimidos de 250.000 U), 4 vezes ao dia. A clordantoína, derivada da hidantoína, sob a forma de creme vaginal, proporcionou bons resultados segundo Lacaz³².

Derivados Imidazólicos:

Miconazol: Somente na forma de creme vaginal a 2%, aplicação diária, durante quatorze dias.

Clotrimazol: Em creme ou comprimido vaginal, 0,05 a 0,1g diariamente, durante seis dias.

Econazol: Na forma de creme ou óvulo vaginal, 150mg diariamente, durante três dias.

Tioconazol: Pomada e óvulo a 6,5% em dose única ou creme a 2%, 3 vezes ao dia⁵¹.

Os derivados imidazólicos como clotrimazol, miconazol e econazol apresentam resultados semelhantes aos da nistatina, mas com menor tempo de tratamento, de 1 a 6 dias.

Fox¹³, estudando a eficácia de dose única de 500 mg de clotrimazol, encontrou concentrações do clotrimazol em secreção vaginal por vários dias após o tratamento sendo suficientes para a inibição da *C. albicans*. a adesão da *C. albicans* no epitélio celular ficar dificultado, devido à mudança do pH causado, pelo clotrimazol.

O itraconazol deve ser administrado na posologia de 200 mg pela manhã e à noite por um dia ou duas cápsulas (200 mg) uma vez ao dia durante três dias¹.

Os derivados triazólicos, são considerados tratamento oral ativo.

O ketoconazol, administrado em doses de 200 mg, 2 vezes ao dia por via oral mostrou eficácia semelhante aos tratamentos tópicos, mas tem sido associado a pequenos riscos de hepatotoxicidade, além de náuseas, dor de cabeça e até mesmo reações anafiláticas⁶⁵.

Depois de revisão da literatura, Odds⁴⁶ concluiu que a cura clínica de recorrência está relacionada com o total de doses altas e talvez longa duração da terapia.

Boag e cols.⁴ estudando o efeito da terapia vaginal antimicótica, verificou a eficácia do fluconazol 150 mg no tratamento de culturas positivas de candidíase vaginal atribuída a *C. albicans*.

A atividade antifúngica do fluconazol é devido à inibição da biossíntese do ergosterol, um esteroide essencial encontrado nas membranas celulares das hifas deste e de outros fungos.

Para pacientes com infecções recorrentes, é recomendada a terapia profilática com clotrimazol 500 mg tópico uma vez por ciclo menstrual. Alternativamente, também sugerem a aplicação de creme antimicótico na área perianal e perineal a fim de reduzir episódios sintomáticos de recolonização vaginal por *Candida*.

Witkin⁶⁹ encontrou níveis altos de IgE em secreções vaginais de mulheres com candidíase vulvovaginal, sugerindo que ocorre nestes casos uma hipersensibilidade local, talvez devido ao sêmen, espermicidas ou outros produtos químicos introduzidos na vagina ou presentes em alguns produtos como papel higiênico, sabonetes, tampão etc.

O tratamento ideal nestes casos é identificar o alérgeno causador e eliminar seu contato. Nestas pacientes o tratamento antifúngico convencional pode ser feito objetivando o controle do crescimento da *Candida albicans*, mas as pacientes continuarão suscetíveis à reinfecção.

O tratamento com anti-histaminicos traz alívio na sintomatologia e diminuição de IgE no fluido vaginal.

O valor da hiposensibilização no tratamento da CVVR ainda não foi bem estabelecido. Dependendo da melhora na metodologia e padronização, poderá torna-se a melhor terapia.

Prognóstico:

A candidíase vulvovaginal usualmente responde bem ao tratamento, mas a recorrência é comum; especialmente quando os fatores predisponentes são duplicados. Os casos crônicos podem

persistir por anos.

Os benefícios da terapia supressora devem ser avaliados devido à toxicidade dos agentes orais.

Vários estudos mostraram que a utilização da terapia oral e tópica estava associada com o ressurgimento da infecção sintomática em aproximadamente 50% das mulheres estudadas⁵⁷.

2.8. Resistência ao Tratamento

Ocasionalmente a vaginite fúngica ocorre devido à resistência de certas espécies de fungos. Este fato tem sido observado em pacientes com vulvovaginite crônica recorrente. Nestes casos, as pacientes são usualmente infectadas por *Saccharomyces cerevisiae* ou cepas *T. glabrata* ou *C. tropicalis*⁵⁷. Estes microrganismos, em geral, requerem altas doses de derivados azólicos, fluorocitosina e até mesmo anfotericina B.

Os testes de sensibilidade devem ser feitos nestes raros casos.

Os resultados dos testes de sensibilidade "in vitro" com derivados azólicos não se têm mostrado confiáveis quando correlacionados com a ação terapêutica "in vivo".

Os pacientes que apresentam resistência para um tipo de derivado azólico, nem sempre demonstram resistência cruzada com outros tipos de azólicos, incluindo os novos imidazólicos e triazólicos. Contudo, a resistência aos azólicos não está relacionada com resistência cruzada de agentes polienos e fluorocitosina, este último podendo ser de uso tópico ou sistêmico.

A aplicação tópica de fluorocitosina, pode levar à resistência da *Candida*.

– Diversos pesquisadores têm relatado sucesso no tratamento da CVVR com o uso padronizado pela imunoterapia alérgica, talvez devido à modificação da atividade da célula supressora feita pela imunoterapia da *Candida*.

Este tratamento é válido devido a possibilidade de algumas mulheres apresentarem hipersensibilidade vaginal local e não se beneficiarem com os métodos usuais de terapia.

2.9. Profilaxia, medidas de prevenção e educação em saúde

A profilaxia com baixas dosagens de ketoconazol oral, resulta em concentrações vaginais sub-inibidoras⁶¹.

Denerestein⁷ relatou a terapia com acetato de medroxi-progesterona durante 3 meses, no qual obteve redução da taxa de recorrência em 15 pacientes.

A terapia deve ser mantida na frequência suficiente para prevenir a recolonização e o crescimento vaginal da *Candida*.

A administração semanal de 500 mg de clotrimazol é tão eficaz quanto a terapia diária oral com ketoconazol na prevenção de candidíase recorrente vulvovaginal^{58, 56}.

A disponibilidade atual do fluconazol oral para o tratamento da vaginite por *Candida* tem fornecido uma outra opção como terapia profilática na prevenção da CVVR. A dose única de 150 mg obteve resultados excepcionais^{57, 54}.

Diversos estudos confirmaram o sucesso da manutenção do uso oral do Ketoconazol ou clotrimazol e miconazol tópicos, reduzindo a frequência de episódios sintomáticos como terapia profilática.

Uma outra alternativa é o uso da hipossensibilização com o preparo laboratorial do antígeno da *Candida*⁵⁷.

Têm sido frustrantes os resultados com tratamento oral utilizando antifúngicos a fim de prevenir a reinoculação do trato gastrointestinal, e o tratamento de parceiros assintomáticos é de valor duvidoso³⁹. Drogas como o ibuprofen, capazes de inibir as prostaglandinas têm sido investigadas como possíveis terapias antifúngicas convencionais em pacientes com candidíase recorrente.

Como medidas de prevenção e Educação em Saúde, baseia-se na educação em Saúde Pública em geral, esclarecendo sobre a infecção, sua transmissão e profilaxia. É importante também que a questão da sexualidade seja realmente focalizada de forma adequada pelas escolas, unidades de saúde, grupos e entidades comunitárias com estratégias que democratizem a informação e a educação inclusive de evitarem-se as doenças sexualmente transmissíveis e vivenciar sadicamente, a sexualidade.

3. Estudo de amostra de prontuários de pacientes atendidas pelo setor de doenças sexualmente transmissíveis

3.1. Metodologia adotada

Para o desenvolvimento deste estudo monográfico realizou-se:

– Revisão bibliográfica pertinente ao tema da candidíase vulvovaginal, a partir de listagem obtida no Index Medicus da Biblioteca Central da Fiocruz.

– Análise de prontuários de pacientes selecionados a partir de uma amostra do atendimento realizado no período de agosto/89 a setembro/92 no Setor de D.S.T. da UFF, com coleta de dados e organização de tabelas referente às variáveis selecionadas. Estudo comparativo entre a técnica de Imunopexidase e o método de Papanicolau como diagnóstico em 14 pacientes atendidas no Setor de DST da UFF.

– Concluindo-se, realizou-se comentários sobre os resultados obtidos neste estudo da amostra, confrontando aspectos teóricos com as variáveis estudadas na amostra.

3.2. Resultados e Discussão

Realizou-se o levantamento de 132 prontuários de pacientes do sexo feminino atendidas no Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense, no período de agosto/89 a setembro/92, sendo encontradas 39 pacientes (33%) com infecção causada por *Candida*. Destas foi feita análise a fim de correlacionar os sinais, sintomas clínicos, fatores predisponentes e infecções associadas, dispostos nas tabelas seguidamente apresentadas.

Tabela I

Registro de sinais e sintomas clínicos

Sinais/sintomas clínicos	Nº	%
Leucorréia com prurido	26	66
Leucorréia sem prurido	3	7,6
Sem leucorréia	3	7,6
Sem prurido	—	—

Fonte: Levantamento da autora - Setor DST, 1992

Obs.: em 7 (18%) houve ausência de dados clínicos anamnese o número da porcentagem é referente aos 39 casos positivo 5 pacientes apresentavam leucorréia com prurido e exacerbação na fase pré-menstrual.

Tabela II

Registro de fatores predisponentes		
Medicamentos	Nº	%
Contraceptivo oral	12	30
Antibióticos	3	7,6
História de diabete melito na família	9	23
Gravidez	4	20

Fonte: Levantamento da autora – Setor DST, 1992

Obs.: – em 15 (38%) houve ausência de dados clínicos/anamnese quanto ao uso de medicamentos
– 4 pacientes (10%) apresentavam história de diabete na família e utilizavam algum tipo de medicamentos

Tabela III

Ocorrência de Infecções Associadas		
Infecções associadas	Nº	%
Condiloma acuminado	9	23
Gardnerella vaginalis	2	5
Herpes simples	2	5
Sífilis	1	2,5
Gonorréia	1	2,5

Fonte: Levantamento da autora – Setor DST, 1992

Na mulher adulta com atividade sexual, a candidíase vulvovaginal ocorre em 16 a 20% dos casos examinados³². Das 132 pacientes examinadas no setor de DST da UFF, 33% (39 casos) apresentavam CVV.

Na fase aguda surgem ardor e prurido vulvar, com leucorréia de intensidade variável. Nós observamos que 66% das pacientes (26 casos) apresentavam leucorréia com prurido e apenas em 3 casos foi observado leucorréia sem prurido, 3 eram assintomáticas; em 7 casos não foi possível obter informações devido a ausência de dados nos prontuários examinados. Os sinais e sintomas da vulvovaginite por *Candida* é decorrente de uma micotoxina não definida.

A CVV pode estar associada a outras infecções, havendo uma prevalência em mulheres com Citomegalovírus e com Herpesvírus e em menor incidência em associação com gonorréia³. Nós encontramos uma alta prevalência da candidíase, associada com condiloma acuminado, num total de 23% (9 casos positivos) e apenas 2 casos de herpes simples, 2 de gardnerella vaginalis, 1 de sífilis e 1 caso de gonorréia entre as 39 pacientes.

Quanto a análise de fatores predisponentes, observamos um predomínio de 30% (12 casos) de pacientes que faziam uso de contraceptivo oral. Muitos autores acham controverso o fato do uso de contraceptivo oral ser considerado como fator

predisponente, visto que pacientes com CVVR que evitam o uso de contraceptivos, continuam apresentando infecção vaginal recorrente⁶⁰. A fisiopatologia da infecção pela *C. albicans* em tais condições não está ainda bem esclarecida³².

Nós observamos 7,6% (3 casos) que usavam antibióticos e 10% (4 casos) de gravidez.

Reiss Apud Lacaz³², demonstrou que o estradiol e o pregnandiol, que aumentam durante a gravidez favorecem o desenvolvimento da *C. albicans* “in vitro”. O crescimento das hifas pode ser estimulado pelo nível de hormônio; durante o último trimestre ocorre uma diminuição da imunidade celular que é o fator determinante para o aparecimento da doença sintomática²⁶.

Quanto à Diabete, é conhecida a vulvovaginite relacionada com o aumento do glicogênio vaginal³². Não foi encontrado nenhum caso de diabética entre os 39 prontuários examinados, contudo em 9 casos (23%) apresentavam história de Diabete melito na família.

Para a observação da recorrência nestas pacientes, é necessário dar continuidade ao estudo atendendo novamente todas estas pacientes que apresentavam CVV, examinando-as 3 meses após o tratamento afim de notificar o percentual das mulheres que apresentaram recorrência.

A técnica de imunoperoxidase como diagnóstico imunocitoquímico, utilizando anticorpo policlonal anti *Candida albicans*, contribuiu em todos os casos estudados para o diagnóstico da doença, devido a sua alta sensibilidade, facilitando a visualização de elementos fúngicos, mesmo comparando com a técnica convencional da coloração pelo Papanicolau, que também mostrou ser positiva em todos os casos, porém com difícil visualização de hifas devido ao aglomerado de células inflamatórias nos esfregaços examinados. O estudo realizado pela autora, mostra ser a Técnica da Imunoperoxidase, importante para o diagnóstico da candidíase, principalmente na recorrência quando é necessário identificar a espécie infectante (utilizando anticorpos específicos). Contudo é cara e requer pessoal especializado para sua padronização, não sendo portanto indicada para a rotina. Vide em Anexo 1, a metodologia da técnica de Imunoperoxidase e em Anexo 2, três exemplos, em fotografias feitas pela autora de aplicação das técnicas citadas.

4. Conclusões

Ao contrário do que Odds e Cols⁴⁷ encontraram em seus estudos, pudemos correlacionar o uso do contraceptivo oral e a presença de CVV em 30% das pacientes e 7,6% faziam uso de antibióticos. Na nossa casuística 23% tinham história familiar de diabete melito.

O maior índice de infecção associada foi com condiloma acuminado (23%). Outras associações ocasionais foram por *G. vaginalis* (5%), herpes simples (5%), sífilis (2,5%) e gonorréia (2,5%). O sintoma clínico mais encontrado foi prurido (66%). A leucorréia ocorreu em 73,6% e 7,6% das pacientes foram assintomáticas. Pudemos detectar a presença de CVV em 100% das gestantes (10% do total de pacientes) que procuraram o serviço por ocasião do trabalho.

A imunoperoxidase mostrou ser uma técnica que permite visualizar os elementos fúngicos da *Candida* mais facilmente que o Papanicolau, sendo porém de custo elevado o que inviabiliza o seu uso rotineiro, tendo sua principal aplicação nos casos de CVVR.

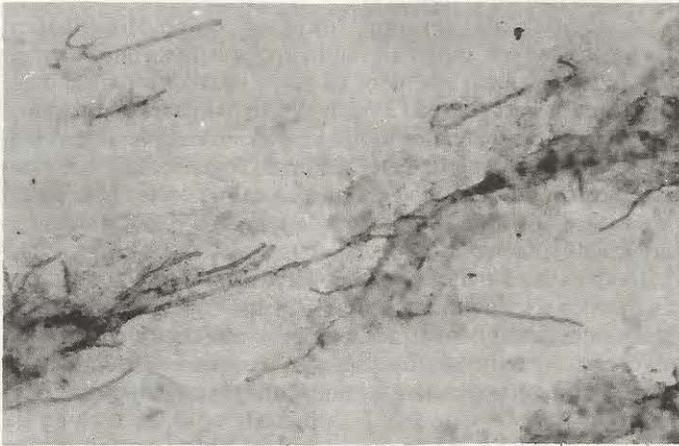
Anexos

1. Descrição da Técnica de Imunoperoxidase

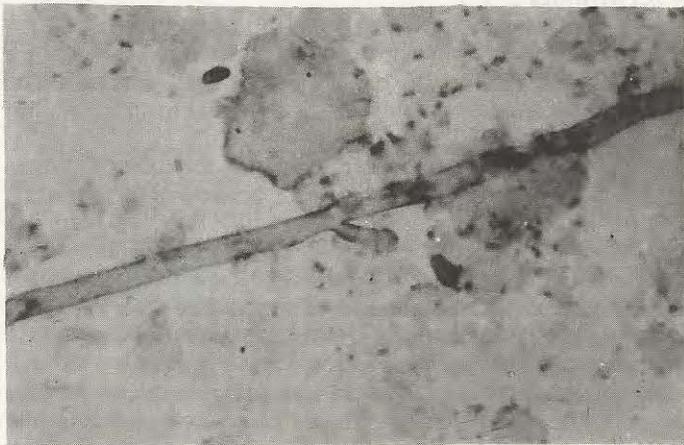
As lâminas de citologia foram lavadas em água corrente e destilada. Foi feito bloqueio da peroxidase endógena: H_2O_2 a 6% (20 vol.) diluída v/v em metanol durante 10 minutos. Lavagem em água corrente, destilada e tampão PBS (tampão fosfato salino). Incubação com soro normal de cabra (1:75); Incubação com Anticorpo policlonal obtido em coelho contra *Candida albicans* (1:2000) durante 18 horas a 4° C; lavagem em tampão PBS (3x). Incubação com o Complexo Avidina Biotina peroxidase (ABC Vector cod. PK 4000) durante 30 minutos a 37° C; lavagem em PBS e revelação com substrato cromogênico (H_2O_2 + 3 amino-9 ethylcarbazol). As lâminas foram contracoradas com hematoxilina de Harris e montadas em gelatina glicerinada.

* Todas as diluições dos soros foram feitas em tampão PBS.

2. Fotos elaboradas pela Autora, caracterizando as técnicas de diagnóstico.



Técnica de Imunoperoxidase com Anticorpo anti-*Candida albicans*. Micélio septado, hialino, delgado e blastoconídios - 40x.



Imunoperoxidase, detalhe de hifa hialina, septada, delgada e blastoconídios 100x.



Papanicolau, esfregaço evidenciando hifas de *Candida* 20x.

3. Figuras



hifa septada com blastoconídios-justa-septais (forma patagônica)



pseudo-hifas e blastoconídios (colonização)

Referências Bibliográficas

1. Almeida-Filho, G.L.; Passos, M.R.L. & Fonseca, G.C. Candidíase. *J. Bras. Doenças Sex. Transm.* 2 (2, 3, 4): 56-60, 1980. 2. Ashan, R.B. & Papadimitriou. What's new in the Mechanisms of host Resistance to Candida albicans infections. *Path Res. Pract.* 1986: 527-534, 1990. 3. Bingham, J.S. – Vulvo-vaginal candidosis an overview. *Acta Derm. Venereol. Suppl.* 121: 39-46, 1986. 4. Boag, F.C. et al. Comparison at vaginal flora after treatment with a clotrimazole 500 mg vaginal pessary or a fluconazole 150 mg capsula for vaginal candidosi. *Genitourin Med* 67: 232-234, 1991. 5. Bykov, V.L. Histopathology of human vaginal candidosis. *Mycoses* 35: 77-82, 1992. 6. Conant, N.F.; Smith, D.T.; Baker, R.D. & Callaway, J.L.W.B. Saunders Company. Cap. XI: 325-363, 1971. 7. Dennerstein G.J. Deport-Provera in the treatment of recurrent vulvovaginal candidosis. *J. Reprod Med* 31: 80-3, 1986. 8. Djeu J.Y.; Blanchard D.K.; Halkias D.; Friedman H. Growth inhibition of Candida albicans by human polymorpho nuclear neutrophils: activation by interferon-gamma and tumor necrosis factor. *J. Immunol* 137: 2980-2984, 1986. 9. Dower J.E.; Gerner R.E.; Refidi-Mengue R.N. Mannan as an antigen in cell-mediated immunity (CMI) assay and as a modulation of mannan-specific CMI. *Infect Immun* 57: 693-700, 1989. 10. Dupont, B. & Drouhet, E.: Cutaneous and ocular andosteoarticular candidiasis in heroin addicts new clinical and therapeutic aspects in 38 patients. *J. Infect. Dis.* 152: 577-591, 1985. 11. Edman J. et al. Zinc deficiency in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 155: 1082-5, 1986. 12. Esteves, J.A.; Cabrita, J.D. & Nobre, G.N. – Micologia Médica – Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa 1977. 13. Fox, G.N. – Single dose therapy for genitourinary infections. *AFP* 36/31-111-116, 1987. 14. Friedrich E.G. Vaginites. *Pract ther* 28: 238-42, 1983. 15. Garcia-Tamayo J; Castillo G; Martinez A.J. Human genital candidosis. Histochemistry scanning and transmission electron microscopy. *Acta Cytol* (Baltimore) 26: 7-14, 1982. 16. Goldstein, Z. & Ideoprich, P.P. *Infect. Dis.* 1, 372-382, 1977. 17. Hasenclever, H.F. and Mitchell, W.O. and Lowew, J. Antigenic studies of Candida II. Antigenic relation of Candida albicans group A and group B to candida stellatoidea and Candida tropicalis. *J. Bacteriol* 82: 574-577, 1961. 18. Hasenclever, H.F. & Mitchell, W.O. Antigenic studies of Candida. Observation of two antigenic groups in Candida albicans. *J. Bacteriol* 82: 570-577, 1986. 19. Horowitz B.J.; Edelstein S.W.; Lippman L. Sexual transmission of Candida. *Obstet Gynecol* 69: 883-6, 1987. 20. Horowitz B.J. Mycotic vulvovaginitis: a broad overview. *Am. J. Obstet Gynecol* 164(4): 1188-92, 1991. 21. Ideidenreich, F. & Dierch, M.D. Candida albicans and Candida stellatoidea, in contrast to other Candida species, bind i Cab. *Infect. Immun.* 50: 598-600, 1985. 22. Jansen, T.M. et al. Fungal morphology after treatment with itraconazol as a single oral dose in experimental vaginal candidosis in rats. *Am. J. Obstet Gynecol.* 165(5): pt 1: 1552-7, 1991. 23. Jovanovic, R. et al. Antifungal Agents V.S. boric acid for treating chronic Mycotic Vulvovaginitis. *J. Reprod. Med.* 36(8): 593-7, 1991. 24. Kalo-Klein, A. & Witkin, S.S., Prostaglandin E₂ enhances and gamma interferon inhibits germ tube formation in Candida albicans. *Infect. Immun.* 58: 260-2, 1990. 25. Kaufman, R.H. Establishing a correct diagnosis of vulvovaginal infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 158(4): 986-988, 1988. 26. Kinghorn, G.R. Vulvovaginal candidosis. *J. Antim. Chem.* 28 Suppl A, 59-66, 1991. 27. Kinsnam O.S. & Collard A.F. Hormonal factors in vaginal candidosis in rats. *Infect Immun* 53: 498-504, 1986. 28. Klein R.S.; Harris C.A.; Small C.B. et al.: Oral candidiasis high risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl J. Med* 311: 354, 1984. 29. Kwon-Chung, K.J. et al. Evidence that Candida stellatoidea type II is a mutant of C. albicans that does not express sterose inhibitable alfa-glucosidase. *Infect. Immun.* 58: 2804-2808, 1990. 30. Kurtz, M.B. Cortelyou, M.W. et al. Integrative transformation of Candida albicans using a cloned Candida ADI2 gene. *Mol. Cell. Biol.* 6: 142-149, 1986. 31. Kwon-Chung, K.J. Medical Mycology. Lea & Fe biger, cap. 13: 280-336, 1992. 32. Lcaez, C.S. – Candidíase – São Paulo: Ed. da Univ. de S.P.: pg. 113-120; 1980. 33. Lee J.C. & King R.D. Characterization of C. albicans adherence to human vaginal epithelial cells in vitro. *Infect Immun* 41: 1024-1030, 1983. 34. Lehman, P.F. et al.: Isoenzyme biotypes of Candida species. *J. Clin Microbiol.*, 27: 2514-2521, 1989. 35. Loose, D.S. & Feldriam D. Characterization of a unique corticosterone – binding protein in Candida albicans. *J. Biol. chem.* 257: 4925-4930, 1982. 36. Medical Mycology. – Rippon, J.W. – W.B. Saunders Company, Cap. 8: 182-183, 1974. 37. Meech, R.J.; Smith, J.M.B.; Chewt. Pathogenic mechanism in recurrent genital candidiasis in women. *NZ Med. J.* 98: 1-5, 1985. 38. Merkos, J.M.W. et al. The Procedure nature of vaginal Candidosis and the problem of Recurrence. *Obstet. Gynecol. Surv.* 40: 493-504, 1985. 39. Merkos, A.R. et al. Oral and recurrent vulvo-vaginal candidiasis (letter). *Genitourin. Med.* 68(1): 61-2, 1991. 40. Merkos, J.M. et al. Chronic vulvovaginal candidosis: the role of oral treatment. *Br. J. Pract. Symp. Suppl.* 71: 81-4, 1990. 41. Milsom, I. & Forssman, L. Repeat candidiasis: Reinfection or Recrudescence? A review. *Am. J. Obst. Gynecol.* 152: 956-9, 1985. 42. Miyake T; Takeya K; Nomoto K; Muraoka J. Cellular elements in the resistance to candida infection in mice I. Contribution of T lymphocytes and phagocytes at various stags of infection. *Microbiol. Immunol* 21: 703-725, 1977. 43. Novak, E.R. – Tratado de Ginecologia. Guanabara Rogan 9ª Edição, 1977. 44. Odds, F.C. et al.: Analysis of Candida albicans phenotypes from different geographical and anatomical sources. *J. Clin. Microbiol.* 18: 849-857, 1983. 45. Odds, F.C. & Abbot, A.B.: A simple system for the presumptive identification of Candida albicans and differentiation of strains with the species. *Sabouraudia.* 18: 301-317, 1980. 46. Odds, F.C.: Genital Candidiasis. *Clin. Exp. Dermatol.*, 7: 345-354, 1982. 47. Odds, F.C. et al.: Candida concentrations in the vagina and their association with signs and symptoms of vaginal candidosis. *J. Med. Vet. Mycol.* 26: 277-283, 1988. 48. Odds, F.C. et al. Epidemiology of Vaginal Candida infection: significance of numbers of vaginal yeasts and their biotypes. *EUR J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 25: 53-66, 1987. 49. Odds, F.C. et al.: Candida albicans strain types from the genitalia of patients with and without Candida infection. *EUR. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 15: 37-43, 1983. 50. Odds, F.C. Candida and Candidosis. Balliere Tindall, London, 1988. 51. Passos, M.R.L. – Doenças Sexualmente Transmissíveis. 3ª ed. Ed. Cultura Médica Pg. 125-1280, 1991. 52. Rigg, P. et al. Recurrent Allergic vulvaginitis: treatment with candida albicans allergen Immunotherapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 162: 332-6, 1990. 53. Siapeo B.J.; Kaplan B.J. et al. Cytodiagnosis of Candida organismos in cervical smears. *Acta Cytol* 30: 477-80, 1986. 54. Sobel, J.D. Fluconazole maintenance therapy in recurrent vulvovaginal candidiasis. *Int. J. Gynecol. Obstet.* (in press). 55. Sobel, J.D.; Muller, G. & Buckley, H.R. Critical Role of Germ tube formation in the Pathogenesis of Candidal Vaginitis. *INFECT. Immun.* 44: 576-580, 1984. 56. Sobel, J.D.; Schmitt, C.; Mreweher, C. Clotrimazole treatment of recurrent and chronic Candida vulvovaginal. *Obstet. Gynecol.* 73: 330-4, 1989. 57. Sobel, J.D. Pathogenesis and treatment of Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin. Infect. Dis.* 14 (Suppl. 1): 5148-53, 1992. 58. Sobel, J.D.: Recurrent candida vaginitis: a rational approach to therapy. *Drug Ther.* 12: 41-55, 1982. 59. Sobel, J.D. & Optiz, M. Abst. Annu. Mest. Intersei. conj. Antimicrob. Agents Chemother. Abstr. 581, p. 198, 1987. 60. Sobel, J.D.: Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 152: 924 à 935, 1985. 61. Sobel, J.D. Management of recurrent vulvovaginal candidiasis with intermittent ketoconazole prophylaxis. *Obstet. Gynecol.* 65: 435-40, 1985. 62. Soll, Galask, R.; Isley, S.; Gopala Rao T.V.; Stone D.; Hicks J.; Schmid J.; Mac K.; Hanna C. Switching of Candida albicans during successive episodes of recurrent vaginitis. *J. Clin. Microbiol.* 27: 681-690, 1989. 63. Soll, D.R.; Langtimm, C.J.; Mc-Dowell, J.; Hicks, J.; Galask, R. High-frequency switching in Candida strains isolated from vaginites. *J. Clin. Microbiol.* 25: 1611-1622, 1987. 64. Soll, D.R. High-frequency switching in Candida albicans and its relations to vaginal candidiasis. *Am. J. G. Obstet. Gynecol.* 158: 997-1001, 1988. 65. Van Dyke, G.; Veerman, F.R. & Haverkamp, H.C.H. Anaphylatic Reaction to Ketoconazole. *Br. Med. J.* 287: 1673. 66. Warnock, D.W. & Speller, D.C.E.: Epidemiological investigation of patients with vulvovaginal candidosis: application of a resistogram method for strain differentiation of Candida albicans. *Br. J. Vener. Dis.*, 55: 357-361, 1979. 67. Witkin, S.S. Immunologic factors influencing susceptibility to Recurrent candidal Vaginitis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 34(3): 662-8, 1991. 68. Witkin, S.S.; Yu, I.R.; Ledger, W.J. Inhibition of Candida albicans-induced lymphocyte proliferation by lymphocytes and sera from women with recurrent vaginitis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 147: 809, 1983. 69. Witkin, S.S.; Jeremias, J.; Ledger, W.J. A localized vaginal allergic response in women with recurrent vaginitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 81: 412-6, 1988.

Aplicações do Interferon no Tratamento das Infecções Virais Sexualmente Transmissíveis

Omar Lupe da Rosa Santos¹

Marcia Ramos e Silva²

Os interferons (IFN) são um grupo de substâncias de grande potencial terapêutico, devido às suas propriedades antivirais e anti-proliferativas em células neoplásicas, além dos profundos efeitos no sistema imunológico¹. Os IFN são o protótipo de um grupo de substâncias de funções similares, conhecidas como citocinas, capazes de regular múltiplas funções intra e intercelulares^{2,3}. Tais substâncias foram inicialmente identificadas em meios de cultura contendo células infectadas por vírus. O efeito de inibição da replicação viral gerou o termo "interferon"⁴.

Os IFN têm uma importante participação na defesa antiviral⁵, no controle da proliferação de diversos clones de células neoplásicas⁵, no controle do crescimento e diferenciação celular⁶, na expressão de moléculas de membranas e na proliferação e maturação de linfócitos⁷.

Os IFN são classificados em três subtipos básicos: IFN- α e o IFN- β estão intimamente relacionados e encontram-se agrupados no cromossomo 9. São produzidos por leucócitos, fibroblastos e células epiteliais^{2,8}. Sua função primordial é regular o crescimento das células normais e neoplásicas, controlando o processo de metastatização⁹. O IFN- γ relaciona-se ao cromossomo 12, sendo codificado por linfócitos^{2,10}. Funciona principalmente como um imunomodulador, ativando a função macrófágica, estimulando a diferenciação de linfócitos T citotóxicos e células *natural killer*, além de ativar a população de linfócitos B na produção de IgG^{9,11}.

A produção dos IFN é estritamente controlada e a expressão dos seus genes codificadores é reprimida. Os IFN podem ser detectados, no entanto, em diversos tecidos humanos mesmo na ausência de qualquer estímulo específico^{2,3}. Esta produção "fisiológica" do IFN exerce importante função na repressão da replicação viral e neoplásica, ausente em cobaias tratadas com anticorpos contra o IFN- α e o IFN- β ⁵.

INTERFERON- α

A família do IFN- α é formada por cerca de quinze diferentes proteínas, que funcionam sinergicamente. Existem diversos tipos de IFN- α recombinantes (rIFN- α) disponíveis comercialmente para uso clínico, obtidos pela estimulação de células linfoblásticas pelo vírus Sendai inativado². No Brasil, tais medicamentos encontra-se liberados apenas para a terapêutica da leucemia de células pilosas ("hairy-cell" leukemia). O roferon-A[®] é composto pelo rIFN- α 2a purificado, um subtipo de IFN dotado de destacada capacidade

antiproliferativa celular. O intron-A[®] é composto pelo subtipo rIFN- α 2b, obtido de cepas de "Escherichia coli hibridizada com um gene humano capaz de sintetizar o produto. A dosagem de IFN- α preconizada é de 2 milhões de UI/m² de superfície corporal, fracionada em três doses semanais.

Quadros de reação anafilática como urticária, angioedema e crises de broncoespasmo, já foram relatadas^{12,13}. Febre, adinamia, mialgia e cefaléia parecem ser comuns durante a terapêutica com o IFN- α , regredindo dentro das primeiras 72 horas. Dosagens superiores a 10 milhões de UI/dia associam-se com o desenvolvimento de anormalidades da função hepática, hipotensão arterial, arritmias cardíacas e parestesias^{8,14,15}.

A tabela 1 sintetiza as possíveis indicações dermatológicas do IFN- α . O uso racional dos IFN em doenças de etiologia viral baseiam-se nos seus efeitos antivirais *in vitro*. A administração subcutânea do rIFN- α acelera a regressão do quadro cutâneo de herpes simples e permite uma redução do número de recorrências¹². O uso tópico da substância proporciona resultados semelhantes¹⁶. Levin e cols.¹⁷ demonstraram, no entanto, que o IFN- α não apresentou vantagens quando comparado ao aciclovir, no tratamento da primo infecção herpética.

O IFN- α é utilizado no tratamento das infecções pelo papilomavírus humano (HPV). A administração subcutânea ou intralesional do rIFN- α produz uma remissão total das lesões cutâneas em 30% a 80% dos casos^{15,18}. A citocina parece ser especialmente útil no controle das recidivas e no tratamento das cepas de HPV com maior potencial oncogênico².

INTERFERON- β

O IFN- β é uma glicoproteína secretada, por fibroblastos, composta por 166 aminoácidos^{2,4}. As tentativas de produzir compostos recombinantes desta citocina reduziram sua ação antiproliferativa e antiviral. O frone[®] é composto pelo rIFN- β . Pode ser utilizado por via tópica ou intra-lesional, na dosagem de 2 milhões de UI/dia, por 10 dias consecutivos. Os baixos níveis séricos do IFN- β reduzem a incidência de efeitos colaterais².

A tabela 2 demonstra as múltiplas indicações desta citocina. O rIFN- β acelera a cicatrização das lesões de herpes simples, de forma similar ao rIFN- β ¹⁹. O tratamento do HPV parece ser mais vantajoso com o rIFN- β , havendo remissão completa em 81% dos casos²⁰.

INTERFERON- γ

O IFN- γ distingue-se dos demais tipos de IFN por suas propriedades físico-químicas e seus efeitos biológicos. A cadeia polipeptídica do IFN- γ é mais curta, contando com 143 aminoácidos². Liga-se a um receptor próprio, que não apresenta semelhanças estruturais com os receptores dos outros IFN. Estudos farmacocinéticos^{10,21} revelaram que a meia-vida

Trabalho realizado no Curso de Pós-Graduação em Medicina (Área: Dermatologia) - Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Faculdade de Medicina Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCCF/UFRJ)

1 Mestrando

2 Professora Adjunta

desta citocina é de 30 minutos, após sua administração endovenosa ou intramuscular.

Existem diversos estudos avaliando a resposta das dermatoviroses ao IFN-gama, com resultados contraditórios. Gross e cols.²² observaram regressão total de lesões de condiloma acuminado em 60% dos casos (Quadro 3). Diversos autores^{23,24}, no entanto, obtiveram índices de cura entre 10 e 30%, utilizando doses subcutâneas de 200 µg/dia, por três semanas. Brzoska e cols.²⁵ não observaram qualquer tipo de resposta do HPV à citocina. O herpes simples não responde ao tratamento com o IFN-γ²⁶.

A depleção da população e das funções linfocitárias na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) poderiam sugerir um efeito benéfico do IFN-γ na terapêutica da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Estudos preliminares utilizando o IFN-γ recombinante (rIFN-γ) demonstraram, no entanto, uma rápida progressão da doença e do sarcoma de Kaposi em pacientes tratados com esta citocina²⁷.

QUADRO 1

Indicações Terapêuticas do α-Interferon

<p>Infecções virais Herpes simples Herpes zoster Infecção pelo HPV</p> <p>Neoplasias cutâneas Micose fungóide Sarcoma de Kaposi associado ao vírus da imunodeficiência humana Melanoma maligno Carcinoma basocelular Carcinoma espinocelular</p> <p>Dermatoses inflamatórias Doenças de Behçet Psoríase Eczema atópico</p>

QUADRO 2

Indicações Terapêuticas do β-Interferon

<p>Infecções virais Herpes simples Infecção pelo HPV</p> <p>Neoplasias cutâneas Melanoma maligno Carcinoma espinocelular Metástases cutâneas</p>
--

QUADRO 3
Indicações Terapêuticas do γ-Interferon

<p>Infecções virais Herpes zoster Infecção pelo HPV Neoplasias cutâneas Carcinoma basocelular Micose fungóide Dermatoses inflamatórias Artrite psoriásica e psoríase vulgar Eczema atópico Doença de Behçet Colagenoses Esclerodermia Lupus eritematoso Outras infecções Hanseníase Leishmaniose tegumentar</p>
--

Referências Bibliográficas

1. Krikwood, J.M.; Ernstoff, M.S. Interferons in the treatment of human cancer. *J. Clin. Oncol.* 2: 336-339, 1984. 2. Stadler, R.; Ruszczak, Z. Interferons - New additions and indications for use. *Derm. Clin.*, 11(1): 187-199, 1993. 3. Luger, T.A.; Schwarz, T. Evidence for epidermal cytokine network. *J. Invest. Dermatol.*, 95: 100-105, 1990. 4. Landlov, R.K. The interferons - a clinician's view. *Derm. Clin.*, 6(4): 569-574, 1988. 5. Greenway, H.T.; Cornell, R.C.; Tanner, D.J.; et al. Treatment of basal cell carcinoma with intralesional interferon. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 15: 437-439, 1986. 6. Granstein, R.D.; Flotte, J.J.; Amento, E.P. Interferons and collagen production. *J. Invest. Dermatol.*, 95: 75-80, 1990. 7. Ruszczak, Z.; Detmar, M.; Imke, E.; et al. Effects of rIFN alpha, beta and gamma on the morphology, proliferation and cell surface antigen expression of human dermal microvascular endothelial cells in vitro. *J. Invest. Dermatol.*, 95: 693-698, 1990. 8. Galbraith, G.M.P. Therapeutic immunomodulation. *Derm. Clin.*, 6(4): 561-568, 1988. 9. Ruszczak, Z.; Detmar, M.; Imke, E.; et al. rIFN-beta and rIFN-gamma induce immunophenotypic and ultrastructural alterations in human dermal microvascular endothelial cells in vitro. *J. Invest. Dermatol.*, 95: 486-488, 1990. 10. Balkwill, F.R. Interferons. *Lancet*, 1: 1060-1065, 1989. 11. Krasagakis, K.; Garbe, C.; Krüger, S.; et al. Effects of interferons on cultured human melanocytes in vitro: interferon-beta but not alpha or gamma inhibit proliferation and all interferons significantly modulate the cell phenotype. *J. Invest. Dermatol.*, 97: 364-367, 1991. 12. Pazin, G.J.; Hanger, J.H.; Armstrong, J.A.; et al. Leukocyte interferon for treating first episode of genital herpes in women. *J. Infect. Dis.*, 156: 891-895, 1987. 13. Duschet, P.; Schwarz, T.; Soyer, P.; et al. Treatment of herpes zoster. Recombinant alpha interferon versus acyclovir. *Int. J. Dermatol.*, 27: 4-10, 1988. 14. Lassus, A.; Bergelin, I.; Paloranta, A.; et al. Efficacy of interferon and placebo in the treatment of the recurrent genital herpes: a double blind trial. *Sex. Transm. Dis.*, 14: 185-189, 1987. 15. Vance, J.C.; Bart, B.J.; Hansen, R.C.; et al. Intralesional recombinant alpha-2 interferon for the treatment of patients with condylomata acuminata or verruca plantaris. *Arch. Dermatol.*, 122: 272-275, 1986. 16. Glezerman, M.; Lunenfeld, E.; Cohen, V.; et al. Placebo controlled trial of topical interferon in labial and genital herpes. *Lancet*, 1: 150-155, 1988. 17. Levin, M.J.; Judson, F.N.; Eron, L.; et al. Comparison of intramuscular recombinant alpha interferon (rINF-2a) with topical acyclovir for the treatment of first-episode herpes genitalis and prevention of recurrences. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33: 649-652, 1989. 18. Reichman, R.C.; Oakes, D.; Bonnez, A.; et al. Treatment of condylomata acuminatum with three different interferons administered intralesionally. *Ann. Intern. Med.*, 108: 675-677, 1988. 19. Uyeno, K.; Yasuno, H.; Niimura, M.; et al. Clinical trial of rIFN-beta on herpes zoster in immunocompromised patients. *J. Invest. Dermatol.*, 93: 583-585, 1989. 20. Niimura, M. Application of beta-interferon in virus-induced papillomas. *J. Invest. Dermatol.*, 95: 149-151, 1990. 21. Mahrle, G.; Schultze, H.J. Recombinant interferon gamma (rIFN-gamma) in dermatology. *J. Invest. Dermatol.*, 95: 132-139, 1990. 22. Gross, G.; Roussaki, A.; Pfister, H. Low doses of systemically administered recombinant interferon gamma effective in the treatment of genital warts. *J. Invest. Dermatol.*, 90: 242-245, 1988. 23. Zachariae, H.; Thestrup-Pedersten, K. Interferon alpha and etretinate combination treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Invest. Dermatol.*, 95: 206-210, 1990. 24. Zouboulis, C.C.; Stadler, R.; Ikenberg, H. Systemic recombinant interferon-gamma for the treatment of condylomata acuminata. *J. Invest. Dermatol.*, 93: 586-589, 1989. 25. Brzoska, J.; Obert, H.J. Immunomodulatory functions of interferon gamma in the therapy of rheumatoid arthritis and genital warts. *J. Interf. Res.*, 9: 213-216, 1989. 26. Gross, G.; Roussaki, A.; Papendick, U. Efficiency of interferons on Bowenoid papulosis and other precancerous lesions. *J. Invest. Dermatol.*, 95: 152-155, 1990. 27. Ganser, A.; Brücher, W.; Brodt, H.R.; et al. Treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma with recombinant gamma interferon. *Onkologie*, 9: 163-166, 1986.

Endereço para correspondência:

Omar Lupi da Rosa Santos - Rua Botucatu, 71 - Grajaú
20541-340 - Rio de Janeiro - RJ

Antibióticos

Nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos: recentes avanços

Cícero Carlos de Freitas¹ Alexandre Gil de Freitas²

Tendo em vista a indiscutível importância clínica dos aminoglicosídeos, resolvemos passar para os leitores de DST a essência do Artigo: *Aminoglycoside nephrotoxicity: recent developments*, de Robert Walker (University of Otago Medical School, Dunedin), publicado em *New Zealand Medical Journal*, 107: 54-57, 1994, no qual o autor nos dá uma visão atualizada de um dos dois efeitos colaterais mais frequentes na terapia com estes antibióticos: a nefrotoxicidade; o outro é a ototoxicidade.

Os aminoglicosídeos permanecem como antibióticos de escolha na terapia de septicemias provocadas por bactérias gram-negativas, apesar de seu potencial indutor de nefrotoxicidade e ototoxicidade. Estes antibióticos apresentam atividade bactericida dose-dependente¹ e exercem nítido efeito pós-antibiótico, mesmo em concentração abaixo da mínima inibitória, isto é, a cultura bacteriana se recupera lentamente, depois que a droga é retirada¹. A velocidade de captação dos aminoglicosídeos pelas células da córtex renal é saturável e o acúmulo destes antibióticos é menor quando eles são ministrados em dose única de alta concentração, do que em pequenas doses, aplicadas em curtos intervalos². Em experiências com animais, o regime de uma única dose alta diária resulta em menos nefrotoxicidade. De modo semelhante, foi demonstrado, em humanos, que infusão única de curta duração, de gentamicina (4,5mg/kg) ou de netilmicina (5,0mg/kg), resultou em níveis significativamente mais baixos no tecido renal, do que aqueles obtidos com infusão contínua (da mesma concentração) por mais de 24 horas². Com este critério, tentativas clínicas têm sido realizadas, comparando a eficácia e o potencial de toxicidade de uma única dose alta diária, com regimes de múltiplas doses de baixa concentração. É oportuno, portanto, rever o nosso corrente entendimento sobre a nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos e o efetivo benefício que o regime de dose única diária em mais alta concentração possa trazer à diminuição da nefrotoxicidade produzida por estes antibióticos.

Os aminoglicosídeos causam alterações estruturais, funcionais e metabólicas, nas células dos túbulos proximais. É possível que a nefrotoxicidade seja o resultado da combinação dessas alterações, que comprometem a integridade estrutural e funcional destas células³.

Os aminoglicosídeos consistem, quimicamente, de dois ou mais açúcares aminados, unidos (através de ligações glicosídicas) a uma hexose (núcleo). Em pH fisiológico, eles são polícatíons, com um alto grau de polaridade, elevada solubilidade em água e com insignificante interação com as proteínas plasmáticas. Não há conhecimento de qualquer desdobramento metabólico dos aminoglicosídeos. A excreção, pela filtração glomerular, é, quantitativamente, a principal via de eliminação destes antibióticos. Apenas uma pequena percentagem (cerca de 5%) do aminoglicosídeo filtrado é absorvida pelas células dos túbulos proximais, com acúmulo seletivo nos segmentos S1 e S2⁴. A

absorção de aminoglicosídeo pelas membranas de bordas em escovas é dose-saturável, nas concentrações alcançadas clinicamente². A taxa de ligação dos aminoglicosídeos aos fosfolípidos das membranas é afetada pela dose administrada, pela concentração luminal tubular e pela velocidade do fluxo da urina. A maior parte da absorção renal de aminoglicosídeos ocorre por meio de transporte ativo, nas células dos túbulos proximais, seguindo-se a ligação às membranas luminiais⁵. Uma pequena porção é absorvida através das membranas basolaterais e pode contribuir para a toxicidade celular, quando em contato com organelas tais como mitocôndrias e microsossomos⁶.

Os aminoglicosídeos (catiônicos) se ligam aos fosfolípidos (aniônicos) na membrana de bordas em escova⁵. O complexo droga-receptor sofre pinocitose, com a consequente interação com os lisossomos. O pH mais ácido dos lisossomos aumenta a afinidade dos aminoglicosídeos com os fosfolípidos^{7,8,9}. O grau da ligação com os fosfolípidos, particularmente com relação à quebra da ligação éster pelas fosfolipases, é tido como um fator crítico na inibição do metabolismo dos fosfolípidos¹⁰. As interações eletrostáticas dos aminoglicosídeos com os fosfolípidos das membranas são, provavelmente, muito importantes em manobras experimentais, para evitar nefrotoxicidade, como é descrito a seguir. Os aminoglicosídeos também inibem a atividade da proteína-quinase C renal¹¹, fato que pode estar associado, também, com a inibição na liberação de trifosfato de inositol¹¹. O efeito resultante é um comprometimento da cascata de fosfoinositol e da via de segundo mensageiro. Adicionalmente, alterações na transdução do sinal intracelular pode explicar a inibição induzida pelos aminoglicosídeos da síntese de proteína microsomal¹². Estas alterações resultam, muito possivelmente, em modificação das funções de transportes das membranas basolaterais e apicais. Isto envolve diminuição dos transportes de cálcio, de ácido orgânico e de base orgânica e das atividades das enzimas Na/K-ATPase e adenil-ciclase. Estas modificações podem comprometer o controle normal da integridade celular e, finalmente, produzir necrose das células¹³.

Em modelos agudos, subagudos e crônicos de nefrotoxicidade induzida por gentamicina em ratos, a coadministração de ácido poliaspártico reduziu os fenômenos, através da prevenção da fosfolipidose lisossomal induzida pelo aminoglicosídeo: diminuiu o "turnover" celular e bloqueou o aumento (induzido pelo antibiótico) do conteúdo de fosfolípidos renais^{14,15}. Evidências experimentais sugerem que o ácido poliaspártico exerce o seu efeito protetor pela formação de complexo eletrostático com o aminoglicosídeo: ácido poliaspártico (polianiónico) x aminoglicosídeo (catiônico); evitando, assim, a inibição (induzida pelo aminoglicosídeo) da lipase lisossomal^{14,15}. Enquanto a prevenção da fosfolipidose lisossomal (provocada por aminoglicosídeo) é atribuída ao ácido poliaspártico, o seu envolvimento com outros componentes da resposta nefrotóxica ainda não foi elucidado^{14,15}. Esta prevenção experimental da nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos ainda não foi testada em situação clínica, mas oferece uma excitante perspectiva, na tentativa de reduzir o impacto deste efeito colateral da antibioticoterapia com esses antibióticos.

1 - Laboratório de Antibióticos, Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense (UFF), 24.001-970, RJ.

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

Paralelamente aos efeitos sobre as vias dos fosfolípidos, os aminoglicosídeos estimulam a geração de peróxido de hidrogênio e, possivelmente, de outras espécies de oxigênio reativo, por mitocôndrias, *in vitro*¹⁶. Os radicais oxigênio livre podem interagir com numerosos processos intracelulares e causar peroxidação de fosfolípidos de membranas, fato demonstrado em nefrototoxicidade induzida por aminoglicosídeos¹⁷. Entretanto, o uso de antioxidantes (vitamina E e difenilfenilenediamina), que impedem a peroxidação de lipídeos induzida pela gentamicina, não evitou o desenvolvimento de deficiência renal aguda¹⁸. Estes resultados sugerem que a peroxidação de lipídeos é uma consequência da toxicidade e não a causa.

Administração crônica de baixa dose de gentamicina em ratos, durante 6 meses, produziu uma branda nefrite tubulointersticial crônica, com deficiência renal progressiva¹⁹. Isto sugere que a nefrototoxicidade induzida por aminoglicosídeos é uma consequência inevitável de sua administração, mas que somente é detectada em casos severos, em que as lesões das células renais são suficientemente intensas para afetar os índices clínicos (de baixa sensibilidade) das funções renais¹⁹.

As primeiras manifestações patofisiológicas da nefrototoxicidade induzida por aminoglicosídeos incluem proteinúria e enzimúria de origem tubular²⁰, alterações no transporte das células dos túbulos proximais²¹, diminuição do controle de ácidos e do íon amônio²² e modificação do controle da osmolaridade da urina²³. Estas trocas não são evidentes por, pelo menos, 48 horas após o início da lesão celular. A depressão da taxa de filtração glomerular, com consequentes variações da creatinina plasmática, é uma manifestação relativamente tardia da nefrototoxicidade.

Há alguns fatores de riscos, bem conhecidos, que aumentam o potencial para o desenvolvimento da nefrototoxicidade induzida pelos aminoglicosídeos. Entre estes fatores estão os seguintes: a) a alta dosagem da droga (sem modificação no intervalo de sua administração) e o prolongado tempo da terapia, que são responsáveis pelos elevados níveis do antibiótico na córtex renal; b) aminoglicosídeo terapia recente; c) idade avançada e deficiência renal pré-existente; d) toxicidade sinérgica com outras drogas nefrotóxicas; e) depleção do volume urinário e trapia com diuréticos, que contribuem para os altos níveis de aminoglicosídeos no túbulo proximal; e f) hipocloremia, que pode, também, causar lesões tubulares. Especial atenção com esses fatores de risco pode minimizar o desenvolvimento da nefrototoxicidade.

Com o objetivo de reduzir o potencial da nefrototoxicidade dos aminoglicosídeos, tentativas clínicas recentes consistem em comparar o regime de dose única diária com o de doses diárias múltiplas, usando uma variedade de aminoglicosídeos. Os resultados destes estudos foram revistos em dois trabalhos recém-publicados^{1, 24}. Estes estudos clínicos têm demonstrado um grau similar de toxicidade ou uma redução da nefrototoxicidade, com igual eficácia antibacteriana^{1, 3, 24, 25, 26}. É difícil fazer comparações entre esses estudos, em virtude da variedade de aminoglicosídeos utilizados (frequentemente em combinações com outros antibióticos) e porque os protocolos dos estudos variaram consideravelmente. A maior parte envolveu pequenos números; alguns foram usados para tratamento de infecções específicas do trato urinário; enquanto outros tiveram por objetivo o combate a infecções sérias mais generalizadas. Na maioria dos estudos, pacientes com lesões renais significativas foram exclu-

ídos e a terapia (com um único glicosídeo) durou, em média, menos de 8 dias. Também deve ser lembrado que a insuficiência renal somente era definida quando a creatinina plasmática atingia valores > 45 µmol/l, durante ou depois da terapia. Modificações na creatinina plasmática são manifestações relativamente tardias e somente se tornam evidentes diante de significativas lesões renais. Lamentavelmente, não dispomos, rotineiramente, de marcadores mais sensíveis das funções renais, que permitam diagnosticar melhor e mais precocemente uma disfunção renal. Entretanto, apesar destas limitações, estes estudos são importantes, porque demonstram um potencial aperfeiçoamento na segurança do uso dos aminoglicosídeos, sem comprometer a eficácia terapêutica destes antibióticos.

Até que estudos de perspectivas mais amplas sejam realizados, o regime de uma única dose alta diária do aminoglicosídeo deve ser seguido, sob cuidadosa supervisão e monitoramento terapêutico. É importante que a terapia com aminoglicosídeos seja feita sob a orientação e o acompanhamento de um clínico, através de programas especializados, que permitam a dosagem dos níveis sistêmicos desses valiosos agentes antibacterianos, os quais, desde que usados em dose racional, têm um relevante papel no combate às infecções bacterianas. Esta racionalização se faz indispensável, não apenas para minimizar os efeitos colaterais dos aminoglicosídeos, mas, também, para diminuir os riscos de seleção de cepas de bactérias resistentes a estes antibióticos²⁷.

Referências Bibliográficas

- Nodstrom, L., Lerner S.A. Single daily dose therapy with aminoglycosides. *J. Hosp. Infect.*, **18**(Suppl A): 117-129, 1991.
- Verpooten, G.A., Giuliano, R.A., Verbist, L., Estermans, G., De Broe, M.E. Once daily dosing decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **45**: 22-27, 1989.
- Kaloyanides, G.J. Renal pharmacology of aminoglycoside antibiotics. *Contrib. Nephrol.*, **42**: 148-167, 1984.
- Morin, J.P., Viotte, G., Vandervalle, A., Van Hoof, F., Tulkens, P., Fillastre, J.P. Gentamicin-induced nephrotoxicity: a cell biology approach. *Kidney Int.*, **18**: 582-590, 1980.
- Sastrasinh, M., Krauss, T.C., Weinberg, J.M., Humes, H.D. Identification of the aminoglycoside binding site in rat renal brush border membranes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **222**: 350-358, 1982.
- Bennett, W.M. Mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **16**: 1-6, 1989.
- De Broe, M.E., Paulus, G.J., Verpooten, G.A. Early effects of gentamicin, tobramycin and amikacin on the human kidney. *Kidney Int.*, **25**: 643-652, 1984.
- Marche, P., Olier, B., Girard, A., Fillastre, J.P., Morin, J.P. Aminoglycoside-induced alterations in phosphoinositide metabolism. *Kidney Int.*, **31**: 59-64, 1987.
- Ramsammy, L.S., Josepovitz, C., Lane, B., Kaloyanides, G.J. Effect of gentamicin on phospholipid metabolism in cultured rabbit proximal tubular cells. *Am. J. Physiol.*, **256**: C204-C213, 1989.
- Brassner, R., Carlier, M.B., Laurent, B. Interaction of streptomycin and streptomycin derivative with negatively charged lipid bilayers. *Biochem. Pharmacol.*, **34**: 1035-1047, 1985.
- Ramsammy, L., Josepovitz, C., Lane, B., Kaloyanides, G.J. Polyaspartic acid inhibits gentamicin-induced perturbations of phospholipid metabolism. *Am. J. Physiol.*, **258**: C111-C119, 1990.
- Bennett, W.M., Mela-Riker, L.M., Houghton, D.C., Gilbert, D.N., Buss, W.C. Microsomal protein synthesis inhibitor: an early manifestation of gentamicin nephrotoxicity. *Am. J. Physiol.*, **255**: F25-F269, 1988.
- Weinberg, J.M. Aminoglycoside nephrotoxicity: the role of cell calcium overload in nephrotoxic renal tubular cell injury. *Am. J. Kidney Dis.*, **8**: 284-291, 1986.
- Kishore, B.K., Ibrahim, S., Lambrecht, P., Laurent, G., Amidiagne, R., Tulken, P.M. Comparative assessment of poly-aspartic and poly-L-glutamic acids as protectants against gentamicin-induced renal lysosomal phospholipidosis, phospholipiduria and cell proliferation in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **262**: 424-432, 1992.
- Swan, S.K., Kohlheep, S.J., Kohlen, P.W., Gilbert, D.N., Bennett, W.M. Long term protection of polyaspartic acid in experimental gentamicin toxicity. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **35**: 2591-2595, 1991.
- Walker, P.D., Shah, S.V. Gentamicin enhanced production of hydrogen peroxide by renal cortical mitochondria. *Am. J. Physiol.*, **253**: C495-C499, 1987.
- Ramsammy, L.S., Josepovitz, C., Lang, B., Kaloyanides, G.J. Effects of diphenylphenylenediamine on gentamicin-induced lipid peroxidation and toxicity in rat cortex. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **238**: 83-88, 1986.
- Ramsammy, L.S., Josepovitz, C., Ling, K.Y., Lang, B., Kaloyanides, G.J. Failure of inhibition of lipid peroxidation by vitamin E to protect against gentamicin nephrotoxicity in the rat. *Biochem. Pharmacol.*, **31**: 2125-2132, 1987.
- Houghton, D.C., English, J., Bennett, W.M. Chronic tubulointerstitial nephritis and renal insufficiency associated with long term subtherapeutic gentamicin. *J. Lab. Clin. Med.*, **112**: 694-673, 1988.
- Cojocel, C., Docu, N., Maia, K., Sleight, S.D., Hook, J.B. Effects of aminoglycosides on glomerular permeability, tubular reabsorption and intracellular catabolism of the low molecular weight protein lysozyme. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **68**: 96-109, 1983.
- Bennett, W.M., Plamp, C.E., Parker, R.A., Gilbert, D.N., Houghton, D.C., Porter, G.A. Alterations in organic ion transport by gentamicin nephrotoxicity in the rat. *J. Lab. Clin. Med.*, **95**: 32-39, 1980.
- Costa Silva, V.L., Zaladek, G., Nascimento, G., Cavan, M.F. Effect of gentamicin on urinary acidification in the rat. *Renal Physiol.*, **9**: 204-212, 1986.
- Gordon, J.A., Dillingham, M.A., Guggenheim, S.J., Grossfield, P.D., Anderson, R.J. The renal concentrating defect after gentamicin administration in the rat. *J. Lab. Clin. Med.*, **101**: 903-910, 1983.
- Zhanel, G.G., Ariano, R.E. Once daily aminoglycoside dosing maintaining efficacy with reduced nephrotoxicity. *Renal Failure*, **14**: 1-9, 1992.
- Ter Braak, E.W., De Vries, P.J., Bouter, K.P. Once-daily dosing regimen for aminoglycoside plus beta-lactam therapy for serious bacterial infections: comparative trial with netilmicin and ceftriaxone. *Am. J. Med.*, **89**: 58-66, 1990.
- Prins, J.M., Buller, H.R., Kuyper, E.J., Tange, R.A., Speelman, P. Once versus three daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet*, **341**: 335-339, 1993.
- Bryan, L.E. General mechanisms of resistance to antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.*, **22**(Suppl. 2): S261-S266, 1983.

Infecção pelo Papilomavirus Humano (HPV) em Homens de uma Unidade Militar

Claudio Raymundo Calhau de Castro, Tegnus Vinicius Depes de Gouvêa e Mauro Romero Leal Passos

Resumo

Foi realizada no período de dezembro de 1992 a fevereiro de 1993, uma investigação clínica a fim de se detectar lesões de infecção por Papilomavirus humano (HPV) numa amostra de 40 militares do sexo masculino de uma unidade militar sediada no Rio de Janeiro. Para tanto, estes foram submetidos à peniscopia após aplicação de ácido acético a 5%. Ao final da investigação observamos 14 casos (35%) com suspeita de infecção por HPV devido à presença de lesões "acetobranças". Não foram encontradas lesões exofíticas (condilomas). Os quatorze pacientes foram encaminhados ao Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis/UFF para serem biopsiados e, portanto, confirmar o diagnóstico. Destes, nove compareceram ao Setor, foram examinados e biopsiados; todos os resultados histopatológicos foram positivos para infecção por HPV, confirmando a suspeita clínica desta moléstia sexualmente transmissível. Nesses nove pacientes está sendo feito acompanhamento específico (tratamento). Palestras que visam Educação e Saúde em Doenças Sexualmente Transmissíveis foram realizadas para todo e efetivo da Unidade Militar em questão.

Summary

With the purpose of detecting lesions due to contamination by Human Papilomavirus a clinical investigation was carried on a military base in the city of R.J. from Dec. 92 through Feb. 93.

A sample of 40 male soldiers was taken to a clinical exam which consisted of a peniscopy and after that the application of acetic acid at 5%. Among those 40 patients 14 (35%) presented white-acetic lesion which provided clinical suspicion of HPV contamination and none of them presented external lesions (condiloma).

The 14 patients were instructed to undergo a histopathological biopsy; only 9 among 14 soldiers presented them-selves at the Sexually Transmitted Diseases Sector/UFF for the biopsy and all of them proved to be contaminated by the human HPV.

All of the 9 patients whose contamination was confirmed are having the specific treatment and it is good to stress that none of them presented visible lesions.

As part of this program the military effective has had lectures about Health Education in Sexually Transmitted Diseases.

1. Introdução

O aumento da incidência das doenças sexualmente transmissíveis (DST) nos dias atuais é comprovado pelos gráficos estatísticos epidemiológicos dos serviços médicos especializados no tratamento e diagnóstico destas moléstias. Tal incremento continua a ocorrer na população considerada de maior atividade sexual, ou seja, nos adolescentes e adultos jovens^{11, 12, 13}.

Monografia apresentado no II Curso de Especialização em Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense.

Com o conhecimento atual da disseminação destas patologias, o problema médico social vem assumindo proporções relevantes, tornando-se um desafio árduo para os serviços de Saúde Pública, realçando-se *sobremaneira* nos países em desenvolvimento¹³.

Em recentes trabalhos científicos, publicados na literatura médica pertinentes às Doenças Sexualmente Transmissíveis, tem-se destacado a *infecção pelo Papilomavirus humano (HPV)* pela sua alta prevalência na população em geral, tanto em homens quanto em *mulheres*, sendo considerada na atualidade uma das mais importantes doenças de transmissão sexual; sobretudo, pela sua implicação na *gênese* de lesões malignas e pré-malignas da *cérvice, vagina, vulva, pênis e ânus*¹⁴. Entretanto, alguns autores não acreditam ser o HPV um cofator, existindo outros fatores desconhecidos (*outros vírus, anticoncepcionais, fumo, e outros*) também considerados cofatores que seriam responsáveis pela *ativação oncogênica da própria célula*. Todas as células dos *mamíferos tem oncogen que é controlado pelo sistema imunológico* e uma queda deste sistema, associada aos cofatores, seriam responsáveis pelo *clone, levando ao câncer*¹⁴.

Tanto a *regressão* como a possível conversão maligna das lesões *condilomatosas*, apontam no sentido de que outros fatores estão em *jogo, tais como infecções (herpes viral, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis, e outros)* traumatismos locais, *nutricional e resposta imunológica do hospedeiro*, seriam os principais, *influenciando a gênese e a evolução da infecção pelo Papilomavirus humano*.

Portanto as *formas clínicas atípicas e recidivantes da vulva, pênis e cervix uterina causadas pelo HPV* devem ser encaradas com o potencial de *transformação maligna*, devendo ser feito controle rígido destes *pacientes, dependendo do sorotipo de HPV envolvido na lesão*¹⁴.

Em virtude dos fatos *acima mencionados*, despertou-nos o interesse de *pesquisar a existência de lesões clínicas e/ou subclínicas de infecção pelo HPV na genitália externa de uma população do sexo masculino de uma unidade militar sabidamente em plena atividade sexual*. Pela experiência clínica e convívio com a *referida população há mais de seis anos como médico, pode observar que o uso de preservativos nas relações sexuais e especialmente nas extraconjugais é esporádico, esquecendo-se que os mesmos são usados como medida de segurança e prevenção contra as DST*.

O interesse pela *investigação de infecção pelo HPV, principalmente das lesões subclínicas em nossos servidores militares, prende-se ao fato da alta prevalência desse tipo de infecção na população em geral e seu potencial oncogênico*.

Após o levantamento da incidência dessas lesões clínicas e/ou subclínicas sugestivas de infecção por HPV na genitália externa masculina, os casos positivos receberam tratamento específico e todo o efetivo da unidade militar participou de palestras informativas, reforçando-se a importância do uso dos preservativos nas relações sexuais e do risco da multiplicidade de parceiros sexuais.

2. Infecção por Papilomavirus humano (HPV)

Durante muitos anos, as verrugas genitais foram consideradas como manifestações clínicas da sífilis; sendo no final do século XVIII tal crença abandonada e associada à gonorréia. No século XIX vigorou a "Teoria do Irritante não-específico", segundo a qual se imaginava que as verrugas genitais poderiam ser determinadas por irritação da pele por corrimentos e higiene genital precária. No final do mesmo século, devido às semelhanças histológicas, as verrugas genitais e cutâneas teriam uma origem comum e virótica – "Teoria Unitária".

Barret, Silbar e McGinley¹ foram os primeiros a relacionarem as verrugas genitais com a transmissão sexual, ao examinarem mulheres portadoras de verrugas vulgares, esposas de soldados que retornaram do Oriente, onde haviam mantido relações sexuais com mulheres nativas e apresentaram verrugas penianas e não possuíam indícios de verrugas cutâneas.

Oriel¹⁰ verificou mais tarde que as verrugas genitais são de transmissão sexual provável, e que as verrugas genitais e cutâneas não têm relação entre si, com exceção de um pequeno grupo de verrugas genitais semelhantes à "verruga vulgaris", que podem estar relacionadas com as verrugas cutâneas.

Com descrição posterior de Meisels e colaboradores⁴ dos padrões citológicos do condiloma cérvico-vaginal e o relato do condiloma plano, manifestou-se renovado interesse pelo assunto, principalmente com relação às características citológicas, colposcópicas e histológicas sendo a maior preocupação dos estudos a relação entre as verrugas genitais e o câncer genital.

O encontro cada vez mais freqüente de lesões clínicas diferentes umas das outras, faz com que se prefira atualmente a denominação de "Infecção por Papilomavirus humano", onde estaria incluído o condiloma acuminado^{2,3,14}.

2.1. Agente Etiológico

A infecção é causada por um DNA vírus, pertencente à família dos Papovavírus, gênero Papilomavirus, de dupla hélice, com capsídeo de simetria icosaédrica, não tendo envoltório, o que lhe confere razoável resistência fora da célula. Tem como principais características: o potencial de induzir à formação de neoplasias, e amplo espectro de hospedeiros.

Os Papovavírus são capazes de infectar uma infinidade de espécies, desde os invertebrados até os vertebrados superiores (homem); porém são altamente espécies-específicos.

O HPV (Papilomavirus humano) não infecta animais de laboratório e sendo parasita intracelular obrigatório (só se multiplicando em células humanas) tem seu estudo bastante dificultado.

A infecção e duplicação viral se dá ao nível da epiderme da pele e mucosas, produzindo infecção localizada sem induzir reações sorológicas detectáveis, por técnicas sorológicas de rotina.

Em 1970 com o desenvolvimento da Biologia molecular, foi possível classificar os Papilomavirus pela técnica de Hibridização Molecular. Portanto, foi possível mostrar a existência de mais de 70 soro-tipos diferentes de HPV com uma variedade enorme de manifestações clínicas verrucóides, e dos quais, mais de 20 são específicos da área genital do homem¹⁵. No Quadro 1, em

seguida apresentado, encontra-se a distribuição dos soro-tipos do HPV:

Quadro 1

Manifestações Clínicas Relacionadas aos Tipos de HPV (Através do DNA)

Estas manifestações são Clinicamente indistinguíveis:

Verrugas plantares	1,2
Verrugas plantares e palmares do tipo hiperqueratótico	4
Verrugas comuns	2, 4, 29
Verrugas filiformes	2
Verrugas do palato	2
Verrugas planas	3, 10
Verrugas das mãos do açougueiro	7
Epidermiodisplasia verruciforme maligna	3, 5, 8, 12, 14, 17, 21, 22, 23, 24, 25, 29, 36, 47, 47, 50
Epidermiodisplasia verruciforme maligna	5, 8, 14, 15, 17, 20
Condiloma Acuminado	6, 11, 16, 18, 54
Neoplasia intraepitelial cervical (displasia)	6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 57, 58, 59
Neoplasia intrepitelial vaginal	6, 16, 18
Neoplasia intrepitelial peniana	40
Tumor de Buschke-Löwenstein	6
Papilomatose Bowenóide	16, 18, 33, 39, 42, 55
Doença de Bowen	34
Papiloma Laringeano	6, 11
Carcinoma de Cervice	16, 18, 31, 33, 35, 51
Carcinoma de Pênis	16, 18 e outros
Carcinoma de anal	16 e outros

FONTE: "Doenças Sexualmente Transmissíveis: Ação Preventiva em Niterói - RJ; Limites e Possibilidades", NASCIMENTO, AVS e outros. Monografia do 1º Curso de Especialização em DST/UFF, Niterói, 1992.

Principalmente os tipos 6, 11, 16, 18 associam-se à transmissão sexual, sendo que esta forma de transmissão não é tão freqüente em relação aos demais tipos¹⁰.

Os tipos 16, 18, 31 e 33 são ditos de alto risco, pois são encontrados modificando o genoma celular, determinando o aparecimento de células anárquicas, metaplásicas; os tipos 6 e 11 são ditos de baixo risco, pois pensa-se que não evoluem para neoplasias malignas. Atualmente alguns autores não aceitam esta classificação de alto e baixo risco, pois determinados subtipos ditos de baixo risco, foram correlacionados a neoplasias malignas⁵.

2.2. Patogenia

A transmissão se faz freqüentemente por contato direto (sexual) sendo rara a auto-inoculação. Trabalhos científicos sugerem a transmissão indireta tentando explicar as infecções onde se nega a relação sexual. Mesmo que não haja relação sexual, a

forma mais comum de contágio é a direta¹².

O vírus penetra por uma lesão de continuidade da pele na mucosa. As únicas células do corpo humano que têm receptores para os vírus são as da camada basal da epiderme e mucosas.

O vírus penetra nas células germinativas da camada basal, e ocorrendo a diferenciação celular é levado no interior das células às camadas mais superficiais onde se multiplica. A camada basal é dita não permissiva, não ocorrendo nela a multiplicação viral, devido a duplicação do DNA celular se fazer rapidamente. Até aqui o indivíduo não é infectante.

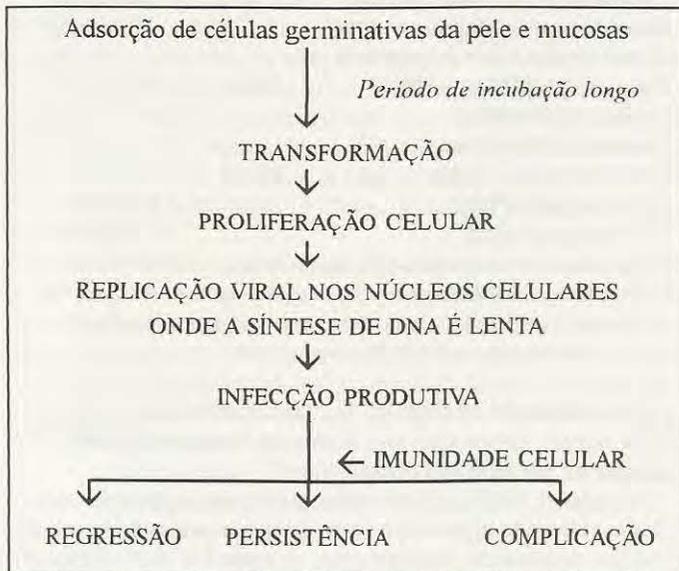
A replicação viral ocorre próximo à camada de queratinização, onde a síntese de DNA celular é mais lenta. Aqui o indivíduo passa a transmitir o vírus. Com a replicação viral, o vírus provoca a transformação celular com formação de lesões vegetantes e acaba por promover a morte da célula.

Após certo tempo, ocorre resposta da imunidade celular que pode determinar a regressão espontânea das lesões. Entretanto, a infecção pode permanecer subclínica, latente ou atingir grandes tamanhos ou mesmo, provocar a formação de neoplasias malignas^{4, 6, 7, 9}.

As células infectadas sofrem transformações, mostrando algumas características principais: DISCERATOSE e COILOCITOSE.

Quadro 2

Patogenia do HPV



FONTE: Doenças Sexualmente Transmissíveis: Ação Preventiva em Niterói - RJ: Limites e Possibilidades, NASCIMENTO, AVS, e outros. Monografia do 1º Curso de Especialização em DST/UFF, Niterói, 1992.

2.3. Quadro clínico

No homem, a glândula, o prepúcio, freio, sulco balanoprepucial, meato uretral e bolsa escrotal são as localizações mais comuns.

Lesões da Genitália Externa: podem assim ser classificadas:

– Lesões clínicas: mais comuns na vulva e pênis; e diagnosticadas à vista desarmada.

– Lesões subclínicas: necessitam de artifícios para serem diagnosticadas.

– Lesões latentes: só diagnosticadas pela biologia molecular.

Quanto à morfologia, as lesões clínicas e subclínicas podem ser:

a) Lesões clínicas:

– Condiloma Acuminado: lesões verrucosas localizadas geralmente na região vulvar e pênis, podendo estender-se até a região anal e perianal. Não é comum na raiz das coxas ou nádegas¹⁴.

– Condiloma Gigante: benigno; responde bem a cirurgia. Bastante extenso. Deve ser diferenciado do tumor de Buschke Löwenstein causado pelo HPV 6 e 11, que é bastante invasivo, destrutivo e não responde à Podofilina. Tratamento indicado: cirurgia.

– Lesões planas: pouco infectantes. Podem localizar-se na raiz das coxas e no clitóris⁴.

– Lesões Papulares

– Lesões de aspecto circinado

– Lesões descamativas

– Lesões hipocrômicas (lembrando o vitiligo)

– Lesões leucoplásicas

b) Lesões Subclínicas:

Só diagnosticadas através da peniscopia alargada.

– Papilas Vestibulares: devendo ser diferenciadas das papilas funcionais.

– Epitélio Acetobranco: somente visto após aplicação de ácido acético 5%.

– Papilas Isoladas: possuem potencial oncogênico.

2.4. Métodos de diagnóstico

a) Clínico:

Anamnese e Exame Físico:

– Condiloma exofítico acuminado

– Papilar, micropapilar

– Condiloma plano

– Condiloma endofítico ou invertido

– Formas difusas.

b) Citologia:

No homem: Citologia de Fosseta Navicular da uretra.

Quando positiva, a citologia evidencia células coilocitóticas (patognomônicas), células disceratóticas, bem como binucleação, multinucleação, cromatina grosseira, hiperchromatismo, alongamento nuclear, etc.^{2, 4}.

Como a associação com outras doenças sexualmente transmissíveis é freqüente, na mulher realizamos citologia a fresco e corada; no homem, bacterioscopia de esfregaço uretral. Em ambos sorologia para sífilis.

c) Histopatologia:

É de caráter obrigatório nas lesões subclínicas e nas lesões com aspecto atípico¹².

– Lesões Exofíticas (Acuminada): acentuada acantose e fenômenos hiperkeratóticos.

– Lesões planas: contidas na espessura do epitélio com presença de coilocitos nas camadas mais superficiais e respeitando a polaridade das camadas mais profundas.

– Lesões endofíticas (Pontilhado invertido): hiperplasia epitelial de células basais.

d) Escopias: Peniscopia alargada.

Procede-se usando o ácido acético 5% e o Azul de Toluidina 1%.

O uso do ácido acético 5%, após remoção das secreções, pode facilitar a visualização das lesões suspeitas ou pouco evidentes (lesões acetobranças)^{3,8}.

O Azul de Toluidina a 1% (teste de Collins) impregna-se nas lesões suspeitas ao ser limpo com ácido acético a 2%. As lesões ulceradas podem reter o corante e serem confundidas com o HPV (ex.: candidíase)^{3,8}.

e) Biologia Molecular:

Baseia-se na combinação do DNA viral com sondas marcadas de DNA padrão. Podemos ter:

- Hibridização molecular
- PCR (Reação em Cadeia da Polimerase).

f) Imunocitoquímica (Imunoperoxidase):

Detecta a proteína do capsídeo viral, sendo mais sensível quando há partícula viral infectante.

g) Microscopia Eletrônica de Transmissão.

2.5. Terapêutica

Dados importantes devem ser lembrados:

– 40% das lesões regridem espontaneamente, dependendo do estado imunológico do paciente.

– As recidivas parecem ser lesões subclínicas ou latentes que se tornam clínicas.

– Alguns autores só admitem a cura completa quando todo o arsenal diagnóstico for negativo.

O arsenal terapêutico disponível atualmente torna facilmente tratáveis os condilomas genitais. Entretanto, as constantes recidivas ou persistências das lesões dificultam, prolongam e tornam o tratamento cansativo e desanimador para o paciente e o médico. Por outro lado, o relato do condiloma plano cervical e sua associação com o CIN e o carcinoma invasor e o conhecimento do papiloma da laringe do recém-nascido obrigam-se a repensar e atualizar a terapêutica¹¹.

Medidas adjuvantes devem ser observadas no intuito de melhorar os resultados obtidos com o tratamento específico, quais sejam: ênfase a higiene geral e genital, tratamento de patologias associadas, investigação e tratamento do parceiro sexual e proibição de relações sexuais durante o tratamento¹¹.

Tratamentos utilizados:

a) Sustâncias Cásticas:

– Ácido tricloroacético (ATCA) 40% a 90% de escolha nas lesões queratinizadas devido à descamação que provoca. Não tem contra-indicação na gravidez devido sua ação ser restrito à pele.

– Solução oleosa de Podofilina 25%. Em solução alcoólica é mais cáustica e mais tóxica. Não deve ser usada durante a gravidez. De uso tópico, 2-3 vezes por semana protegendo a pele, ao redor da lesão, com vaselina.

Há autores que recomendam o uso das duas substâncias cáusticas simultaneamente, aplicando-se primeiro a ATCA e depois a podofilina 25%¹¹.

b) Quimioterapia:

Atualmente usa-se o 5-fluoro-uracil 5% sob a forma de creme. Não deve ser usado na gravidez, estando indicado principalmente nas lesões uretrais e vesicais, em 2-3 aplicações tópicas semanais. Quando ocorre recidiva com o uso de 5-fluoro-uracil 5%, alguns autores estão usando injeções lesionais de 0,1CC de bleomicina, repetindo após uma semana¹¹.

c) Tratamento cirúrgico:

- Cirurgia Ablativa (com indicações específicas);
- Laser (muito caro, cicatrizes muito grandes);
- Criocauterização (melhor que existe para genitália masculina);
- Eletrocaterização (tratamento bastante eficaz, de baixo custo e praticamente sem risco).

d) Imunoterapia:

O intuito deste tratamento é estimular a resposta imunológica celular do hospedeiro que se encontra naquele momento e em determinado local defeituosa. São utilizados BCG (200 mg) – 6 doses com intervalo de 15/15 dias; inosiplex e levamisole também são utilizados. É discutido o uso de vacínias autógenas nesses pacientes¹¹.

Tem-se usado com relativo sucesso a aplicação subcutânea (abdome) de interferon α 2b, com 10 milhões de Unidades divididas em 6 doses em 2/2 dias de 2,5 milhões U. Os efeitos colaterais são: cefaléia, febre, mal-estar geral (tipo estado gripal) que podem ser prevenidos com o uso de um comprimido V.O. de 500 mg AAS, 30 minutos antes das aplicações. A remissão das lesões é esperada entre 2 a 4 semanas após o tratamento¹¹.

e) Tratamento Homeopático:

Pode-se usar Thuya C-12 (3 gotas em jejum via oral) diariamente e tintura mãe de Thuya (uso tópico), durante um período mínimo de 30 dias, com resultados contraditórios¹¹. Nenhum risco de efeito científico.

Dado que deve ser destacado é que o plasma seminal possui certo grau de imunossupressão local, sendo aconselhável que, pelo menos durante dois meses após o tratamento o parceiro da paciente utilize preservativo durante as relações sexuais.

3. Material e Métodos

O objetivo da pesquisa foi o de detectar a frequência de lesões clínicas e/ou subclínicas de infecção por Papilomavirus humano (HPV) numa população do sexo masculino, sabidamente em plena atividade sexual, de uma comunidade militar localizada no Rio de Janeiro.

Após realização de palestras elucidativas sobre os mecanis-

mos de prevenção das principais Doenças Sexualmente Transmissíveis, dando ênfase a infecção por HPV, num dos esquadrões de uma Unidade Militar no Rio de Janeiro (com efetivo de 200 homens), compareceram espontaneamente para o exame no período de dezembro de 1992 à fevereiro de 1993, quarenta militares do sexo masculino de vários postos de hierarquia militar, todos motivados pelas palestras de prevenção e sem queixas de verrugas na genitália externa.

Ainda fazendo parte do estudo, os pacientes antes de serem examinados (peniscopia) responderam durante a consulta médica um questionário referentes a dados pessoais relevantes para a epidemiologia das doenças sexualmente transmissíveis, a fim de que pudéssemos extrair dados a serem comparados com os da literatura médica sobre infecção por HPV.

O exame clínico (escopia genital masculina) consistiu na aplicação de gaze embebida em ácido acético a 5% por 3.5 minutos na genitália externa, realizado durante a consulta marcada.

Após a remoção da gaze, e com o auxílio de uma lupa (2,6x), procurou-se a presença de lesões acetobranças sugestivas de infecção por HPV.

Havendo suspeita de infecção por HPV, os pacientes eram encaminhados ao setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis/UFF para novo exame e biópsia das lesões a fim de detectar-se alterações compatíveis com infecção por HPV. Além da análise histopatológica, realizada no Departamento de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP-UFF) em Niterói-RJ, foi encaminhado também material para o laboratório de Virologia do Departamento de Microbiologia e Parasitologia da UFF, aos cuidados da Profª Ledy dos Santos do Horto Oliveira, para a hibridização molecular de DNA.

4. Discussão dos Resultados Obtidos

Conforme os dados obtidos do questionário respondido pelos 40 indivíduos do sexo masculino que participaram da amostra, 20 (60%) eram da cor branca e 16 (40%) eram pardos, não havendo a participação de indivíduos da cor negra.

Quando a faixa etária dos participantes, conforme ilustra a Tabela 1:

Tabela 1

Distribuição da amostra por faixa etária

Idade em Anos	Nº	%
15-20	4	10
20-25	8	20
25-30	10	25
30-35	9	22,5
35-40	3	7,5
40-45	3	7,5
45-50	3	7,5
TOTAL	40	100

Vinte e cinco por cento dos mesmos tinham entre 25-30 anos. Somando-se a faixa etária dos 20-25 anos, teremos 77,5% da amostra, o que é bastante significativo para avaliarmos os resultados da amostra.

Tabela 2

Distribuição da amostra segundo estado civil

Estado Civil	Nº	%
Solteiro	15	37,5
Casado	20	50,0
Separado	02	5,0
Solteiro c/companheira	03	7,5
Vitúvo	00	0
TOTAL	40	100

A Tabela 2 mostra-nos a porcentagem dos indivíduos quanto o estado civil. Destacamos que 50% dos mesmos eram casados e estes os mais interessados em informações preventivas, durante a entrevista, contra as Doenças Sexualmente Transmissíveis.

Quanto ao nível de escolaridade, 45% respondeu ter o 2º Grau completo; portanto ficamos com um percentual satisfatório de participantes com certo grau cultural. O que não nos surpreende quanto ao dado sobre critério de informação referente ao grau de conhecimento sobre medidas de prevenção contra as DST, pois 60% dos entrevistados respondeu ter boa informação profilática (Tabela 3).

Tabela 3

Distribuição da amostra segundo critérios pessoais sobre o conhecimento de medidas de prevenção contra DST – Educação Sexual

Educação Sexual	Nº	%
Nenhuma	01	2,5
Pouca	02	5,0
Média	13	32,5
Boa	24	60,0
TOTAL	40	100

Durante a entrevista, foi perguntado aos participantes a idade de início das atividades sexuais e 25% respondeu entre 15-17 anos, sendo que 01 respondeu ter iniciado aos 10 anos de idade. E outro, aos 25 anos de idade, respondeu não ter tido ainda relação sexual. Em ambos a peniscopia após aplicação com ácido acético foi negativa.

O Gráfico 1 mostra a distribuição da população quanto a sua preferência sexual, pois somente 02 indivíduos (5%) responderam ser bissexuais e 38 (95%) heterossexuais. Acreditamos ter sido uma proporção falha em virtude da pesquisa ter sido realizada no ambiente militar, mesmo com orientação prévia que os questionários não estavam sendo identificados. Porém, permaneceu a dúvida e muitos deles alegaram não querer responder este quesito. Após várias abordagens e explicações, os mesmos marcavam a lacuna de heterossexualidade. Contudo, baseado nas respostas dos questionários, encontramos 5% de bissexuais. Outro fato interessante foi quanto ao relato do número de parceiras(os) sexuais nos últimos 12 meses. A média aritmética foi de 03 parceiras sexuais. Entretanto, houve casos de não ter havido ne-

nhuma parceira sexual e outro que respondeu ter tido mais de 20 parceiras sexuais nos últimos 12 meses.

GRÁFICO 1

Distribuição da amostra estudada segundo sua opção sexual:

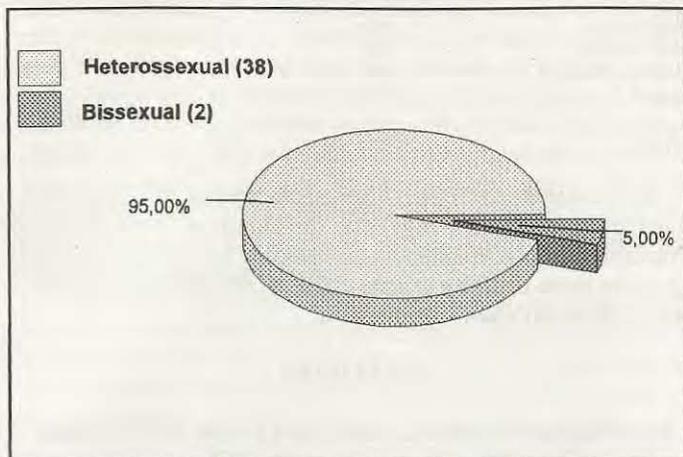


Tabela 4

Distribuição da amostra segundo o tipo de prática sexual

Prática sexual	Nº	%
Oral/Vaginal	16	40
Anal/Vaginal	01	2,5
Oral/Anal/Vaginal	16	40
Vaginal	07	17,5
Sem relação sexual	01	0,0
TOTAL	40	100

A distribuição da amostra segundo a prática sexual realizada com as suas/seus parceiras(os), no estudo revela que 40% respondeu fazer além do coito vaginal, o coito oral e 40% o coito oral e anal concomitantemente. Se somarmos os percentuais de pessoas da amostra que praticam sexo sem ser exclusivamente o vaginal, encontramos 82,5% o que é bastante significativo para um grupo de pessoas que exercem atividades sexuais com parceiras(os) não-exclusivas. Tais depoimentos destacam, em consequência, a questão do uso adequado dos preservativos, pelo grupo.

Tabela 5

Distribuição da amostra segundo o uso de preservativo durante relações sexuais

Uso do Preservativo	Nº	%
Sempre	05	12,5
Às vezes	20	50
Nunca	15	37,5
TOTAL	40	100

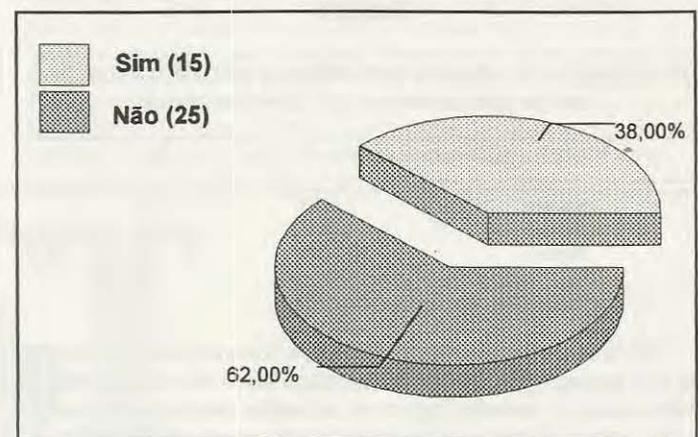
Verificamos que 50% dos entrevistados usam esporadicamente o preservativo, nas suas relações sexuais, e 37,5% nunca usaram. Entretanto, somente 15 (38%) responderam ter tido alguma doença sexualmente transmissível progressiva.

De toda a amostra encontramos 14 (35%) pacientes com lesões acetobranças após peniscopia com aplicação de ácido acético a 5% por 3-5 minutos, sugerindo infecção por HPV. Em nenhum caso foi verificada a existência de lesões macroscópicas de infecção por HPV. Consideramos um número bastante significativo (35%), o que já era esperado, em virtude da frequência de relações sexuais com múltiplas(os) parceiras(os), e a falta de uso sistemático de condom. Destes quatorze pacientes com peniscopia sugestiva de infecção por HPV, somente nove pacientes compareceram ao Serviço de DST/UFF a fim de serem biopsiados para confirmar o diagnóstico preventivo, a todos os nove os resultados foram positivos.

O Gráfico 2 ilustra quanto à história progressiva de Doenças Sexualmente Transmissíveis, na amostra estudada:

GRÁFICO 2

Distribuição da amostra conforme história progressiva de DST:



Estudo específico da amostra com lesões de infecção por HPV

Dessa mesma amostra, os indivíduos com lesões de infecção por HPV, 50% eram solteiros e 50% casados. Quanto a distribuição por faixa etária, houve quase uma proporção homogênea, havendo discreto predomínio da faixa etária entre 21-25 anos (Tabela 6).

Tabela 6

Distribuição da amostra por infecção por HPV, por faixa etária

Idade em anos	Nº	%
15 20	02	22
20 25	03	34
25 30	02	22
30 35	02	22
35 40	00	00
TOTAL	09	100

Tabela 7

Distribuição da amostra com infecção por HPV segundo critérios pessoais de prevenção contra DST – Educação Sexual

Educação Sexual	Nº	%
Nenhuma	00	0
Pouca	00	0
Média	01	12
Boa	08	88
TOTAL	09	100

Constatamos, pelas respostas, que 88% da amostra com infecção por HPV respondeu ter boas informações sobre prevenção contra as DST.

Dentro dessa mesma amostra encontramos 22% de bissexuais (Gráfico 3). Aqui a média aritmética do número de parceiras(os) sexuais foi de quatro nos últimos 12 meses. Fato preocupante é que desses, 67% afirmam nunca ter usado preservativos nas suas relações sexuais, o que favorece, portanto, o contágio de uma doença sexualmente transmissível (Tabela 8).

Tabela 8

Distribuição da amostra com infecção por HPV segundo o uso de preservativos nas relações sexuais

Uso do Preservativo	Nº	%
Sempre	00	0
Às vezes	03	33
Nunca	06	67
TOTAL	09	100

Durante a relação sexual, 32% dos entrevistados se referem ao uso de preservativos de forma esporádica na relação sexual, 50% coloca o mesmo logo após a ereção peniana e os outros 50% refere já ter havido penetração vaginal/anal nas(os) parceiras(os) antes de colocar o preservativo. E, 67% afirmam manter nas relações sexuais o coito oral e anal. (Tabela 9).

GRÁFICO 3

Distribuição da amostra com infecção por HPV segundo sua opção sexual:

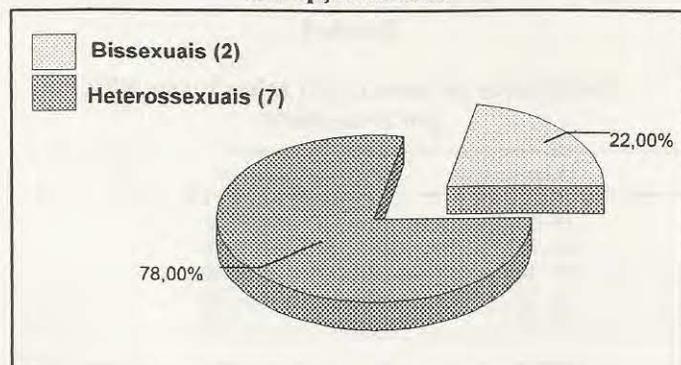


Tabela 9

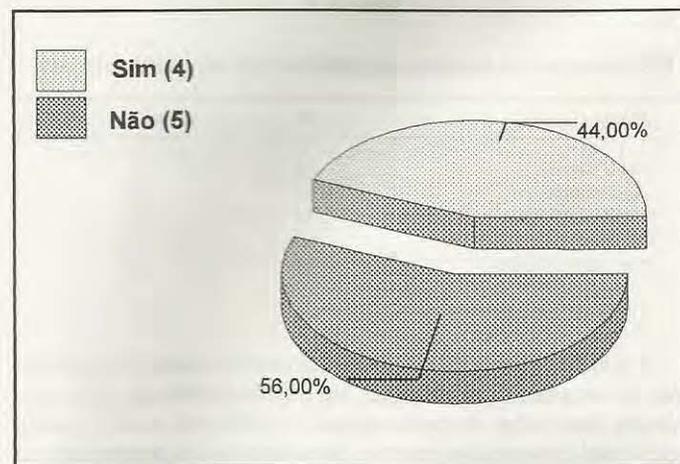
Distribuição da amostra com infecção por HPV segundo a prática sexual

Distribuição Sexual	Nº	%
Oral/Vaginal	02	22
Anal/Vaginal	00	0
Oral/Anal/Vaginal	06	67
Vaginal	01	11
TOTAL	09	100

E, finalmente, o Gráfico 4 apresenta apenas 44% dos indivíduos com história progressiva de Doenças Sexualmente Transmissíveis. A frequência de relações sexuais por semana, girou em torno de 04 e a grande maioria com parceiras(os) sexuais não fixas ou não-exclusivas.

GRÁFICO 4

Distribuição da amostra com infecção por HPV segundo história progressiva de DST:



5. Conclusões

O estudo da amostra, de caráter exploratório, possibilitou-nos algumas conclusões preliminares, dos pacientes, relevantes para a epidemiologia das doenças sexualmente transmissíveis. Destacamos dois pontos importantes a nível de Saúde Pública. O primeiro, conforme referido na literatura médica mundial, a alta prevalência da infecção na genitália, aqui a masculina, pelo Papilomavirus humano na população em geral, sobretudo, das formas ditas subclínicas. Tais lesões são inaparentes e não acarretam sinais clínicos e o portador continua tendo relações sexuais infectando suas(seus) parceiras(os). O segundo ponto a ser destacado é o descaso por parte dos entrevistados quanto ao uso de preservativos durante as suas relações sexuais com parceiras(os) não exclusivas. Apesar do nível de escolaridade predominante da amostra (2º Grau completo) e das respostas afirmativas sobre boa informação quanto aos mecanismos de

prevenção contra as Doenças Sexualmente Transmissíveis (60% da amostra global e 57% da amostra sugestiva da infecção por HPV) a porcentagem encontrada de indivíduos com lesões acetobranças sugestivas de infecção por HPV foi significativa (35%) e 22,5% da amostra com diagnóstico confirmado através de histopatologia o que nos leva a crer que tais informações não foram assimiladas. A maioria absoluta que fez uso mesmo esporádico do preservativo, o fez depois de já ter tido penetração anal e/ou vaginal com as suas/seus parceiras(os). Fatos importante que precisa ser esclarecido à população é quanto à importância do uso dos mesmos (preservativos) tão logo ocorra a ereção peniana, sem que tenha havido anteriormente penetração anal e/ou vaginal. Tais desinformações foram verificadas nas várias faixas etárias e sobretudo nos indivíduos casados, pois muitos deles com tais medidas, desprotegiam suas esposas de contrair Doenças Sexualmente Transmissíveis.

Diante dos fatos mencionados, denotamos um campo aberto às pesquisas epidemiológicas para caracterizarmos situações de comportamento de risco para as infecções sexualmente transmissíveis, com indicação de aprofundamento de estratégia de investigação e de intervenção em educação em saúde.

Na tentativa de minimizar o problema, foram realizados para o contingente da referida Unidade Militar, palestras de cunho informativo, esclarecendo a importância do uso do preservativo nas relações sexuais com parceiras(os) não-exclusivas, bem como estimulando a ida a um serviço médico especializado para possível diagnóstico e/ou tratamento das moléstias de transmissão sexual.

Referências bibliográficas

1. Barret, T.J.; Silbar, J.D. & McGinley, J.P. - Genital Warts a verrucal disease. *J. Anner. Med. Ass.*, 154: 33, 1954.
2. Castro, P.L.M.B.; Bonfim, P.R.; Santos, D.C.; Barbosa, A.J.C. - Peniscopia no Diagnóstico do HPV, *Anais do 44º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetria*, São Paulo, 1991.
3. Jacyntho, C.; França, J.R.P. - Avaliação Peniscópica de 21 pacientes de baixo risco para Papilomavírus. *Anais do 44º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetria*, São Paulo, 1991.
4. Niesels, A.; Fortin, R. & Roy, M. - Condylomatons lesions of the Cervix and vagina. I. Cytologic Patterns. *Acta Cytol.*, 20: 505, 1976.
5. Nicholas, H.; Jonathan, G.; Patricia, G.; Judith, P.; Jonathan, B. - Prevalence of HPV Cervical Infection in a Family Planning Clinic Determined by Polymerase Chain Reaction and Dot Blot Hybridisation. *Journal of Medical Virology* (34): 154-158, 1991.
6. Nicola, S.M.; Stavale, J.N.; Lima, G.R.; Ribalta, J.C.L.; Ferraz, P.E. - Importância do ácido acético e do azul de Toluidina na Peniscopia para o diagnóstico de Infecção por Papilomavírus Humano (HPV). *Anais do 44º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetria*, São Paulo, 1991.
7. Nicolau, S.M.; Stavale, J.N.; Lina, G.R.; Ferraz, P.E.; Focchi, J. - Valor do Teste de Schiller no diagnóstico da Infecção da uretra masculina por HPV. *Anais do 44º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetria*, São Paulo, 1991.
8. Nicolay, S.M.; Stavale, J.N.; Lima, G.R.; Ferraz, P.E.; Ribalta, J.C.; Eluf, J. - A Peniscopia e Histopatologia no diagnóstico da Neoplasia Intraepitelial Peniana. *Anais do 44º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetria*, São Paulo, 1991.
9. Nicolau, S.M.; Stavale, J.N.; Martins, N.V.; Ferraz, P.E.; Lima, G.R. - Importância da Colposcopia, Citologia oncológica e Histopatologia no diagnóstico da infecção do pênis pelo Papilomavírus Humano. *Anais do 44º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetria*, São Paulo, 1991.
10. Oriol, J.D. - Natural history of genital warts. *Brint, J. Vener.*, 373. 1971.
11. Passos, M.R.L. - *Doenças Sexualmente Transmissíveis*. 3a. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1989.
12. Passos, M.R.L.; Fonseca, C.G. - Epidemiologia das Doenças Sexualmente Transmissíveis. *J. Bras. Doenças Sexualmente Transmissíveis*: 2(2, 3, 4): 37-47, 1990.
13. Rouquayrol, Z. - *Epidemiologia e Saúde*. 3a. edição, Rio de Janeiro, Medisi, 1988.
14. Syrjanen, K.J. - Epidemiology of Human Papillomavirus (HPV) Infections and their Associations with genital squamous cell cancer, *APMIS*, 97: 957-970, 1989.

DST

Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis

Instruções aos Autores

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

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

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

Estrutura do Artigo

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

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

Tabelas e ilustrações - devem ser enumeradas em arábico e preparadas, inclusive legendas, ilustrações não são aceitas em negativo. Fotos

coloridas serão cobradas do autor. No verso de cada uma das ilustrações devem constar as palavras "para cima" e "para baixo" e o número referentes das figuras.

Referências - devem incluir apenas publicações referidas no texto. Podem ser distribuídas por ordem alfabética ou na ordem de citação no texto.

a) - Artigos publicados em periódicos - 1. Sobrenome dos autores seguido das iniciais do primeiro nome ("et al" ou "e cols." não bastam); 2. Título completo do artigo; 3. Abreviatura do periódico seguida de vírgula; 4. Volume em arábicos; 5. Número do fascículo entre parênteses seguido de dois pontos; 6. Primeira e última páginas seguidas de vírgula; 7. Ano de publicação seguido de ponto.

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

Endereço dos autores: endereço postal exato e completo do autor sênior, ou mais de um, se necessário.

Unitermos: em inglês e português, de acordo com publicação-padrão do index Medicus.

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

Sugestões para leitura

Actualización sobre *Trichomonas Vaginalis* y Tricomoniasis. II.

F. Vásquez Valdés^{1,2}, S. Vásquez Garcia³, V. Palacio López³

Laboratório de Microbiologia del Hospital "Monte Naranco" de Oviedo¹. Departamento de Biología Funcional (Area de Microbiología) de la Facultad de Medicina Oviedo². Unidad de ETS del Hospital "Monte Naranco" de Oviedo³.

Resumen

Los autores hacen una muy completa revisión de la problemática actual de las tricomoniasis por lo que, en esta segunda parte, después de un breve estudio anatomopatológico revisan los métodos de diagnóstico microbiológico, tanto en examen fresco como en tinciones o cultivos así como los nuevos métodos que intentan evitar dichos cultivos y la serología para seguir con la sintomatología clínica, tanto en la mujer como en el hombre e incluso en el niño y terminar con los diferentes tratamientos, especialmente el mecanismo de acción, la farmacocinética y las resistencias al metronidazol, estableciendo las pautas terapéuticas y los efectos adversos, revisando otros nitroimidazoles y fármacos alternativos, para terminar con comentarios sobre la posible vacuna. Las más de 264 referencias bibliográficas actualizadas reafirman el intento de actualización del problema. (Enf. Trans. Sex. 1993; 7: 363-377).

Papel del Hipoclorito de Sodio en el tratamiento de diferentes microorganismos implicados en infección vaginal

M. Romero Leal, N. Araujo Barreto, T. Vinicius Depes, A. Vieira Nascimento, L. Gómez da Rocha, R. de Avelar Goulart, R. Diogo Machado.

Resumen

Por este estudio comparativo, hecho al azar, dobleciego, fueron estudiadas 85 mujeres en etapa reproductiva que consultaron el sector de Enfermedades de Transmisión Sexual (MIP/CBM/CCM) de la Universidad Federal Fluminense, con quejas de secreción vaginal.

En el trabajo se trató un grupo de 43 pacientes con agua bidestilada (placebo) y otro grupo de 42 con solución estabilizada a 750 ppm (750 mgrs/L ó 0,075%) de hipoclorito de sodio. En ambos grupos las soluciones fueron utilizadas por aplicación de 250 ml de cada solución por ducha vaginal diaria, antes de acostarse, por un período de 10 días.

Se hicieron análisis microbiológicos, colpocitológicos, colposcópicos, dosageplasmático de electrolitos (sodio, cloro y potasio) entre otros análisis antes y después del tratamiento.

Como parte de los resultados encontrados destacamos que 4,66% (2/42) de las pacientes del grupo placebo tuvieron acentuada mejoría de las sintomatología y, en el grupo hipoclorito,

el resultado excelente ocurrió en 76,19% (32/42). (Enf. Trans. Sex. 1993; 7: 379-390).

Radiología del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Parte I - Neurorradiología

J. Escribano Vera, P. Ramos López, J. Díaz Concepción.

Resumen

Al cada vez más acuciante problema de incidencia y prevalencia del SIDA hay que añadir la multidisciplinaridad de sus manifestaciones, siendo las más importantes, además de las muco-cutáneas, las neurológicas, puesto que alrededor del 80% de las autopsias evidencian lesiones en el sistema nervioso y durante la evolución de la enfermedad entre el 50% y 60% presentan signos y síntomas neurológicos, entre los que el 10% son la primera manifestación clínica. Con estos porcentajes los estudios neurorradiológicos se hacen indispensables en la valoración de los pacientes afectados de SIDA, por lo que hacemos una revisión de las indicaciones más frecuentes de la tomografía computadorizada o de la resonancia magnética, especialmente en la atrofia cerebral, en la presencia de masas, infecciosas o neoplásicas, en enfermedades de la sustancia blanca o de las leptomeninges y las mielopatías. (Enf. Trans. Sex. 1993; 7: 391-399).

Aportación del movimiento ciudadano a los afectados por el VIH-SIDA

P. López de Munáin

Resumen

Las organizaciones sociales desvinculadas orgánicamente del poder son de lo más variadas, pero tienen de común la ausencia de lucro y carácter de vinculación con el Estado, aunque, dado el entramado de las sociedades industrializadas, es muy difícil poner frontera entre lo privado y lo público, porque los que disponen de los recursos económicos tienen poder frente a quienes no los tienen y los necesitan.

Tras una breve historia de las Organizaciones No Gubernamentales (O.N.G.) se describen los objetivos y actividades que vienen desarrollando, especialmente en cuanto a informar, concienciar y prestar apoyo a los enfermos o posibles enfermos de SIDA, a las Asociaciones y distintos Comités y Comisiones Ciudadanas anti-SIDA, así como en la formación del personal que presta sus servicios en estos Comités y Comisiones.

Entre los principales problemas de los afectados por el SIDA y de los que trabajan en el Movimiento Ciudadano (M.C.) se destacan la marginación y rechazo, la financiación, el voluntariado y la organización, por lo que es urgente clarificar como conjugar el altruismo con el mutualismo, encontrar

vias de financiación que garanticen la independencia, articular el entendimiento y coordinación con las instituciones sanitarias y encauzar las reivindicaciones de los afectados.

A modo de conclusión, el M.C. es totalmente independiente de todas las instituciones, tanto públicas como privadas; los propios afectados-infectados del M.C. son los que de forma voluntaria o semi-voluntaria están al frente de estas Organizaciones; el M.C. está haciendo una labor a pie de calle con rigor científico y alta calidad y desarrolla una gran imaginación y valentía para llevar los mensajes y materiales de prevención a los grupos o personas que realmente interesa, los que mantienen o están en peligro de sustentar prácticas de riesgo. (Enf. Trans. Sex. 1993; 7: 403-408)

Necrobiosis lipoidica en el pene sobre cicatriz de chancro sifilítico

MC. Fariña, M. Olivares, E. Piqué, ML. Espinel, A. Barat*, L. Martín, L. Requena.

Resumen

Presentamos un caso de necrobiosis lipoidica (NL) localizada en el cuerpo del pene sobre una cicatriz de un chancro sifilítico, en un varón no diabético de 52 años. La importancia de este caso radica en su inusual localización, así como en la posible influencia de un fenómeno de Koebner, que explicaría la aparición de la placa de necrobiosis lipoidica sobre la cicatriz de un chancro sifilítico previo. (Enf. Trans. Sex. 1993; 7: 409-412)

Current Publications

Selected titles from recent reports published worldwide are arranged in the following sections:

Gonorrhoeae
Chlamydia
Pelvic inflammatory disease
Candidiasis
Bacterial vaginosis
Syphilis and other treponematoses
Herpes
Human papillomavirus infection

Gonorrhoeae

Single dose azithromycin treatment of gonorrhoea and infections caused by *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum* in men.

L. STEINGRIMSSON, JH OLAFSSON, H THORANRINSSON, RW RYAN, RB JOHNSON, RC TILTON. *Sex Transm Dis* 1994; 21: 43.

Interpretive criteria for cefodizime in vitro susceptibility tests with *Neisseria gonorrhoeae*.

MS BARRETT, RN JONES, ME ERWIN. *Diag Microbiol Infect Dis* 1993; 17: 243.

Chlamydia

Age and clinical immunity to infections with *Chlamydia trachomatis*.

JN ARNO, BP KATZ, R McBRIDE, GA CARTY, BE BATTEIGER, VA CAINE, RB JONES. *Sex Transm Dis* 1994; 21: 47.

Detection of *Chlamydia trachomatis* in first catch urine samples from symptomatic and asymptomatic males.

J MONCADA, J SCHACTER, MA SHAFER, E WILLIAMS, L GOURLAY, B LAVINI, G BOLAN. *Sex Transm Dis* 1994; 21: 8.

Improved performance of PACE 2 with modified collection system in combination with probe competition assay for detection of *Chlamydia trachomatis* in urethral specimens from males.

JAJW KLUYTMANS, WHF GOESSENS, JH VANRIJSOORTVOS, HGM NIESTERS, E STOLZ. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 568.

Evaluation of the Gen-Probe PACE 2 and the Microtrak enzyme immunoassay for diagnosis of *Chlamydia trachomatis* in urogenital samples.

A STARY, L TEODOROWICZ, I HORTINGMULLER, S NERAD, M STORCH. *Sex Transm Dis* 1994; 21: 26.

Improved PCR sensitivity for direct genotyping of *Chlamydia trachomatis* serovars by using a nested PCR.

J LAN, JM OSSEWAARDE, JMM WALBOOMERS, CJLMA MEIJER, ALC VANDENBRULE. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 528.

Purification of *Chlamydia trachomatis* strains in mixed infection by monoclonal antibody neutralization.

MF LAMPE, WE STAMM. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 533.

Mimicry of a neutralizing epitope of the major outer membrane protein of *Chlamydia trachomatis* by anti-idiotypic antibodies.

L BROSSAY, Z VILLENEUVE, G PARADIS, L COTE, WMOURAD, J HEBERT. *Infect Immun* 1994; 62: 341.

Partial protection against genital reinfection by immunization of guinea-pigs with isolated outer-membrane proteins of the chlamydial agent of guinea-pig inclusion conjunctivitis.

BE BATTEIGER, RG RANK, PM BAVOLI, LSF SODERBERG. *J Gen Microbiol* 1993; 139: 2965.

Pelvic Inflammatory Disease

Piperacillin and tazobactam versus clindamycin and gentamicin in the treatment of hospitalized women with pelvic infection.

RL SWEET, S ROY, S FARO, et al. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 280.

Candidiasis

Candida albicans estrogen-binding protein gene encodes an oxidoreductase that is inhibited by estradiol.

ND MADANI, PJ MALLOY, P RODRIGUESPOMBO, AV KRISHNAN, D FELDMAN. *Proc Nat Acad Sci USA* 1994; 91: 922.

Modulation of cell surface-associated mannoprotein antigen expression in experimental candidal vaginitis.

F DEBERNARDIS, A MOLINARI, M BOCCANERA, et al. *Infect Immun* 1994; 62: 509.

Bacterial vaginosis

Abnormal bacterial colonization of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage.

PE HAY, RF LAMONT, D TAYLOR ROBINSON, DJ MORGAN, C ISON, J PEARSON. *BMJ* 1994; 308: 295.

Syphilis and other treponematoses

Congenital syphilis-clinical manifestations in premature infants.

CC LJU, WCM SO, CH LIN, TF YEH. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 741.

Occult congenital syphilis in macerated stillborn fetuses.

SA YOUNG, DW CROCKER. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 44.

Syphilitic osteitis in a patient with secondary syphilis and concurrent human immunodeficiency virus infection.

RJ KASTNER, JL MALONE, CF DECKER. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 250.

Herpes

Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure - June 1, 1984 - June 30, 1993.

R ELDRIDGE, E ANDEWS, H TILSON, G DAVIS, B HURN, ER ALEXANDER. *Arch Dermatol* 1994; 130: 153.

A randomized, double-blind, comparative trial comparing high - and standard-dose oral acyclovir for first episode genital herpes infections.

A WALD, J BENEDETTI, G DAVIS, M REMINGTON, C WINTER, L COREY. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 174.

New antiherpes drugs in development.

JM CAMERON. *Rev Med Virol* 1993; 3: 225.

"The end of innocence" revisited; resistance of herpes viruses to antiviral drugs.

AK FIELD, KK BIRON. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7: 1.

A rapid and reliable assay for testing acyclovir sensitivity of clinical herpes simplex virus isolated independent of virus dose and reading time.

JP KRUPPENBACHER, R KLASS, HJ EGGERS. *Antiviral Res* 1994; 23: 11.

In situ polymerase chain reaction: localization of HSV-2 DNA sequences in infections of the nervous system.

P GRESSENS, JR MARTIN. *J Virol Meth* 1994; 46: 61.

Human papillomavirus infection

Natural history of cervical human papillomavirus infection with human papillomaviruses.

EAB MORRISON. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 172.

Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women.

A HILDESHAM, MH SCHIFFMAN, PE GRAVIT, et al. *J Infect Dis* 1994; 169: 235.

Role of human immunodeficiency virus infection in the pathogenesis of human papillomavirus-associated cervical neoplasia.

L BRAUN. *Am J Pathol* 1994; 144: 209.

Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women.

M Y OKOYAMA, J TSUTSUMI, A PATER, MM PATER. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 205.

Anal human papillomavirus infection and squamous neoplasia in patients with invasive vulvar cancer.

OA OGUNBIYI, JH SCHOLEFIELD, G ROMBERTSON, JHF SMITH, F SHARP, K ROGERS. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 212.

Human papillomavirus type 18 and intraepithelial lesions of the cervix.

CM McLACHLIN, JE TATE, JC ZITZ, EE SHEETS, CP CRUM. *Am J Pathol* 1994; 144: 141.

Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high grade cervical intraepithelial neoplasia.

J CUZICK, G TERRY, L HO, T HOLLONGWORTH, M ANDERSON. *Br J Cancer* 1994; 69: 167.

Cell abnormalities associated with human papillomavirus-induced squamous intraepithelial cervical lesions - multivariate data analysis.

V MAYELO, P GARAUD, L RENJARD, et al. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 13.

Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil.

J ELUFNETO, M BOOTH, N MUNOZ, FX BOSCH, CJLM MEIJER, JMM WALBOOMERS. *Br J Cancer* 1994; 69: 114.