

SUMÁRIO – SUMMARY

EDITORIAL

- DIA NACIONAL DE COMBATE À SÍFILIS: CAMINHANDO PARA A ELIMINAÇÃO DA SÍFILIS CONGÊNITA5
Mauro RL Passos

ARTIGOS

- O PAPEL DA PENICILINA NA MEDICINA MODERNA7
The Role of Penicillin in Modern Medicine
Anete S Grumach & Natasha R Ferraroni
- REATIVIDADE DO TESTE VDRL EM BOLSAS DE SANGUE DA FUNDAÇÃO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAZONAS-HEMOAM, OS CUSTOS DECORRENTES DO DESCARTE E A ESTIMATIVA DE PREVALÊNCIA DE SÍFILIS EM DOADORES DE SANGUE DO ESTADO DO AMAZONAS14
Reactivity of VDRL Test in Blood Bags of The Amazon Hematology and Hemotherapy Foundation-HEMOAM , the Decurrent Costs of Discharge and Estimative of Syphilis Prevalence in Blood Donors of The Amazon State
Cristina M Ferreira, William A Ferreira, Cecília L Motta, Felicien G Vasquez, Alaney F Pinto
- PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO HIV, SÍFILIS E HEPATITES EM HOMENS COM SINAIS E SINTOMAS DE DST18
Prevalence of HIV Infection, Syphilis and Hepatitis in Men with STI Symptoms
*Angélica E Miranda, Marcelo F Carvalho, Luciana TR Lara, Fabio Moherdaui, Draurio Barreira, *GE-DST/Aids-IAL*
- EFETIVIDADE DA CAPTURA HÍBRIDA PARA HPV NO RASTREAMENTO PRIMÁRIO DE LESÕES CERVICAIS NA ROTINA DE SERVIÇOS DE SAÚDE23
Effectiveness of HPV Hybrid Capture in Primary Screening of Cervical Lesions on Routine Public Health Care
Tânia Maria CW Veras, Francisco Holanda Junior, Maria Zélia Lins, José Túlio Gomes, Francisco O Lima, João Batista Silva, Adhemar Longatto-Filho, Aduino Castelo
- EDUCAÇÃO E PROMOÇÃO À SAÚDE: COMPORTAMENTO E CONHECIMENTO DE ADOLESCENTES DE COLÉGIO PÚBLICO E PARTICULAR EM RELAÇÃO AO PAPILOMAVÍRUS HUMANO30
Education and Promotont to The Health: Behavior and Knowledge of Adolescents of Public And Particular College in Relation to the Human Papillomavirus
Francieli S Conti, Silvia Bortolin, Irene Clemes Külkamp
- CONTRIBUIÇÃO DA CITOLOGIA DE PAPANICOLAOU PARA O DIAGNÓSTICO DE LEVEDURAS EM SECREÇÃO VAGINAL36
Contribution of the Cytology of Papanicolaou for the Diagnosis of Yeasts in Vaginal Secretion
Soraia S Carneiro, Rosane M Peralta, Terezinha IE Svidzinski, Marcia EL Consolaro
- CAMPANHAS EDUCATIVAS DE PREVENÇÃO AO HIV/AIDS: COMO A EPIDEMIOLOGIA ESTÁ INSERIDA EM SUAS ESCOLHAS41
Educational Campaigns of Prevention of HIV/Aids: How Epidemiology is Inserted in Its Choices
Aline R Feitoza, Ana DA Moura, Maria GT Barros, Neiva FC Vieira
- A INFLUÊNCIA DO ESTIGMA NA REDE SOCIAL DO PORTADOR DE AIDS49
The Stigma Influence in the Aids Hearer Acquaintance Net
Edilene AA Silveira & Ana MP Carvalho
- A PARCERIA SEXUAL NA VISÃO DE MULHERES PORTADORAS DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA – HIV53
Sexual Partnership According to Women with The Human Immunodeficiency Virus
Elucir Gir, Silvia RMS Canini, Milton J Carvalho, Marinésia AP Palos, Renata K Reis, Geraldo Duarte
- PAPILOMAVÍRUS HUMANO E NEOPLASIA CERVICAL: A PRODUÇÃO CIENTÍFICA DOS PAÍSES DA AMÉRICA LATINA E CARIBE NOS ÚLTIMOS ANOS58
Human Papillomavirus and Cervical Neoplasia: Scientific Production of the Countries of Latin America and Caribbean in Last Years
Mônica Cecília TU Guanilo, Roudom F Moura, Crizelide A Conceição, Lucia YI Nichiata

MARCADORES IMUNOISTOQUÍMICOS DE LESÕES PRECURSORAS DO CÂNCER DO COLO UTERINO ASSOCIADAS AO HPV: O PAPEL DA PROTEÍNA DE SUPRESSÃO TUMORAL p ^{INKA}62
<i>Immunohistochemistry Markers for Lesions Preceding HPV-Induced Cervical Cancer: The Role of Tumoral Suppression pinka Protein</i> José Eleutério Junior, Paulo C Giraldo, Ana K Gonçalves	
CORRELAÇÃO CLÍNICO-TERAPÊUTICA E ASPECTOS MOLECULARES DA INFECÇÃO PELO HIV EM PACIENTES PEDIÁTRICOS: EM BUSCA DE MELHOR QUALIDADE DE VIDA66
<i>Physician-Therapeutical Correlation and Molecular Aspects of the Infection for the HIV in Pediatric Patients: In Search of the Better Quality of Life</i> Juliènne C Martins, Danielle B Vequi, Denise G Silva, Rosiangela S Knupp, Paula BM Mello, Philippe Godefroy, Daniela D Gardioli, Dennis C Ferreira, Giogo Mirela	
INFECÇÕES CAUSADAS PELOS PAPILOMAVÍRUS HUMANOS: ATUALIZAÇÃO SOBRE ASPECTOS VIROLÓGICOS, EPIDEMIOLÓGICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO73
<i>Human Papillomavirus Infection: Recent Data on Virological and Epidemiological Aspects, Diagnosis and Treatment</i> Sílvia MB Cavalcanti & Fernanda N Carestiato	

RELATO DE CASO

PRESENÇA DE CONDILOMA LATA EM CRIANÇAS COM SÍFILIS80
<i>Presence of Condyloma Lata In Children with Syphilis</i> Sandra F Moreira-Silva, Diana O Frauches, Patricia A Prebianchi, Cláudia S B Riccio, Grasielly R Andreato, Clarissa M Oliveira, Paulo Sérgio Emerich, Ana Paula NB Lima	
ÚLCERA GENITAL, NEM SEMPRE UMA CLÁSSICA DST: RELATO DE UM CASO DE TUBERCULOSE VULVAR84
<i>Genital Ulcer, nor Always a Classic DST: Case Report of a Tuberculosis Vulvar</i> Antônio C Filho, Priscila C Rabelo, Thiago Martinelli, Carlos de Faria, Ricardo B de Rezende	

INFORME TÉCNICO

PORTARIA Nº 156/GM DE 19 DE JANEIRO DE 2006. UTILIZAÇÃO DA PENICILINA NAS UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE89
NORMAS DE PUBLICAÇÃO/INSTRUÇÕES AOS AUTORES92



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

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

www.dstbrasil.org.br

DIRETORIA SBDST (2004 - 06)

Presidente:

Maria Luiza Bezerra Menezes (PE)

1º Vice-Presidente:

Geraldo Duarte (SP)

2º Vice-Presidente:

Newton Sergio de Carvalho (PR)

1º Secretário:

Adele Schwartz Benzaken (AM)

2º Secretário:

Paulo César Giraldo (SP)

1º Tesoureiro:

Carlos Alberto Sá Marques (PE)

2º Tesoureiro:

Mariângela Silveira (RS)

Diretor Científico:

Mauro Romero Leal Passos (RJ)

REGIONAL ALAGOAS

Presidente: Cledna Bezerra de Melo

REGIONAL AMAZONAS

Presidente: João Catarino Dutra Júnior

REGIONAL BAHIA

Presidente: Roberto Dias Fontes

REGIONAL CEARÁ

Presidente: Ivo Castelo Branco Coêlho

REGIONAL ESPÍRITO SANTO

Presidente: Angélica Espinosa Miranda

REGIONAL GOIÁS

Presidente: Rosane Ribeiro Figueiredo Alves

REGIONAL PARANÁ

Presidente: Newton Sergio de Carvalho

REGIONAL PERNAMBUCO

Presidente: Carlos Alberto Sá Marques

REGIONAL RIO DE JANEIRO

Presidente: Mauro Romero Leal Passos

REGIONAL RIO GRANDE DO NORTE

Presidente: Jair Maciel de Figueiredo

REGIONAL RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Mariângela Silveira

REGIONAL RONDÔNIA

Presidente: Alberto Saraiva Tibúrcio

REGIONAL SÃO PAULO

Presidente: Paulo César Giraldo



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

Presidente: Adele Schwartz Benzaken (Brasil)

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

2º Vice Presidente: Alicia Farinati (Argentina)

3º Vice Presidente: Aníbal H. Pinochet (Chile)

4º Vice Presidente: Mauro Cunha Ramos (Brasil)

1º Secretário: Mauro Romero Leal Passos (Brasil)

2º Secretário: Freddy T. Guzman (Bolívia)

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

2º Tesoureiro: Miguel Tilli (Argentina)

Diretor Científico: Paulo César Giraldo (Brasil)

Diretor Científico Adjunto: Newton Carvalho (Brasil)

Diretor Científico Adjunto: Patrícia J. Garcia (Peru)

Conselho Fiscal: Maria Luiza Bezerra Menezes (Brasil)

Renata de Queiroz Varella (Brasil)

Vandira Maria dos S. Pinheiro (Brasil)

Filiado a
Associação Brasileira
de Editores Científicos



**CONSELHO EDITORIAL
Editor Chefe:**

Mauro Romero Leal Passos (RJ)

Co-Editores:

Maria Luiza Bezerra Menezes (PE)

Vandira Maria dos Santos Pinheiro (RJ)

Comissão Editorial:

Adele Schwartz Benzaken (AM)

Geraldo Duarte (SP)

Gesmar Volga Haddad Herdy (RJ)

Gutemberg Leão de Almeida Filho (RJ)

Iara Moreno Linhares (SP)

José Antônio Simões (SP)

Ledy do Horto dos Santos Oliveira (RJ)

Luiz Carlos Moreira (RJ)

Ivo Castelo Branco Coêlho (CE)

Mauro Cunha Ramos (RS)

Newton Sérgio de Carvalho (PR)

Paulo Canella (RJ)

Paulo César Giraldo (SP)

René Garrido Neves (RJ)

Tomaz Barbosa Isolan (RS)

Walter Tavares (RJ)

Comissão Editorial Internacional:

Alicia Farinati (Argentina)

Enrique Galbán García (Cuba)

Peter Piot (UNAIDS-Suíça)

Rui Bastos (Moçambique)

Steven Witkin (EUA)

**ÓRGÃO OFICIAL DO SETOR
DE DOENÇAS SEXUALMENTE
TRANSMISSÍVEIS**

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

Outeiro de S. João Batista, s/nº
Campus do Valonguinho - Centro
Niterói - RJ - 24210-150 - Brasil
Tel.: 55 (21) 2629-2495 - 2629-2494

Fax.: 55 (21) 2629-2507

E-mail: dst@vm.uff.br

www.uff.br/dst

Reitor da UFF:

Roberto de Souza Salles

Chefe do Setor do DST:

Mauro Romero Leal Passos

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Ministro

José Agenor Alvares da Silva

**PROGRAMA NACIONAL
DE DST E AIDS**

Mariângela Batista Galvão Simão



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

Presidente:

James Bingham

Secretário Geral:

Ron Ballard

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

Direcionamento e Distribuição:

DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis é direcionado aos sócios da SBDST, assinantes, bibliotecas, centros de referência, ginecologistas, urologistas, infectologistas, dermatologistas, clínicos, programas saúde da família e entidades com convênio. É trimestral com tiragem de 3.000.

**Pede-se permuta - Exchange requested
On prie l'échange - Se solicita ei caxzje
Mau bitet nu Austausch - Si prega lo escambo**

**INDEXADA: LILACS - Literatura Latino
Americana em Ciências da Saúde,
Library of the Congress - WC- 140**

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

APOIO



**Projeto - Atividade 532/03
Ministério da Saúde/PN DST/Aids**



Editorial

Dia Nacional de Combate à Sífilis: Caminhando para a Eliminação da Sífilis Congênita

21 de outubro de 2006

Em 1905, pesquisadores alemães, **Fritz Richard Schaudinn** e **Paul Erich Hoffmann** descreveram o *Treponema pallidum* como o agente causador da sífilis.

Em 1906, o bacteriologista **August Paul von Wassermann** desenvolveu a primeira sorologia para sífilis (Lues).

Embora essas descobertas sejam altamente efetivas e muito usadas na prática médica e que o tratamento da sífilis seja uma realidade há pelo menos 50 anos, a doença se mantém como um sério problema de saúde pública em todo o mundo.

A sífilis congênita (SC) tem representado um grande desafio à saúde pública, no Brasil, pela sua elevada prevalência e graves seqüelas perinatais.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera que a doença é eliminada quando existe a ocorrência de menos de um caso para cada 1.000 nascidos vivos.

A maioria dos municípios brasileiros está muito longe dessa meta.

O governo brasileiro assinou um protocolo junto à OMS, em 1992, comprometendo-se a eliminar a SC, até o ano 2.000.

A SC é uma doença sentinela. Isto quer dizer que, quando ela está presente, e sem controle, a saúde pública tem sérios erros estruturais.

A SC é o resultado da transmissão da sífilis, da gestante infectada não tratada ou inadequadamente tratada, para o seu bebê, através da placenta. Sabe-se que a transmissão vertical (da mãe para o filho) da doença pode ocorrer em qualquer fase da gestação.

Nas gestantes, com sífilis recente não tratadas, a taxa de transmissão vertical é de 70% a 100%, e na tardia de 30% a 40%, podendo ocorrer abortamento, natimorto ou morte perinatal em aproximadamente 40% das crianças infectadas.

Mais de 50% das crianças infectadas não apresentam sintomas ao nascer, porém pode levar a graves seqüelas, daí a importância da triagem sorológica da mãe na gravidez e parto.

No Brasil a taxa de prevalência de sífilis em gestantes é 1,6%. Com essa prevalência, em três milhões de partos realizados a cada ano calculam-se cerca de 48.000 gestantes com sífilis e a ocorrência de 12.000 casos de SC. Apesar de ser um agravamento notificação compulsória, apenas 30% desses são notificados por ano no Brasil.

O exame para sífilis é um direito da mulher durante o pré-natal e no parto, assegurado pelas portarias ministeriais 569/00 e 766/04, porém a maioria das mulheres desconhece esse direito.

No Brasil, no período de 2000 a 2005 houve 24.761 crianças internadas por SC, o que custou ao País mais de R\$ 10 milhões, gastos esses que poderiam ter sido minimizados.

Em janeiro deste ano nova portaria (GM 156 de 19/01/06) determina a utilização da penicilina pelas Unidades Básicas de Saúde e demais unidades do SUS.

A despeito de tudo que foi descrito, o controle da SC continua sendo um desafio para os gestores e profissionais de saúde.

Em suma, são necessárias ações para o fortalecimento do **Dia Nacional de Combate à Sífilis Congênita: caminhando para a eliminação da sífilis congênita**, porque:

Apesar de:

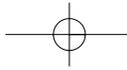
- existir protocolo para o manejo clínico laboratorial da doença,
- ser uma doença de fácil diagnóstico,
- existir a disponibilidade do diagnóstico na rede pública de saúde,
- ser uma doença curável com tratamento eficaz e de baixo custo,
- a medicação específica está disponível na rede pública de saúde,
- o pré-natal tem cobertura de mais de 90% no país,

Ainda:

- existe a invisibilidade da sífilis como um problema de saúde pública,
- a população desconhece sinais e sintomas da sífilis,
- a população desconhece a gravidade e complicações da infecção para a criança,
- os profissionais nem sempre cumprem os protocolos estabelecidos,
- uma parcela considerável de gestores não mantém uma qualidade da atenção ao pré natal com fluxos de acesso a exames, resultados e tratamentos burocratizados, lentos ou inexistentes.

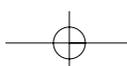
Essa data será oficializada no VI Congresso da SBDST e II Congresso Brasileiro de Aids a se realizar de 17 a 20/09/06, em Santos, e ficará acordado que ocorrerá em todo 3º. sábado de outubro, neste ano no dia 21 e pretende-se com ela que se amplie o debate nos vários segmentos da sociedade, diminuindo o estigma em relação às DST, a sífilis se torne mais visível, como um problema para a população e que isso contribua para o alcance da **eliminação da sífilis congênita no Brasil – Eliminasífilis**.

A programação geral em cada cidade que aderir, tendo o apoio do Programa Nacional, Estaduais e Municipais de DST/Aids, passa por:



- Uma atividade para profissionais de saúde (palestra, simpósio, seminário sobre sífilis e SC);
- Uma atividade para estudantes do ensino fundamental (8ª série) e/ou para ensino médio;
- Uma atividade para a população em geral (passeata, distribuição de folhetos, tendas na praça, em estações rodoviárias, ferroviárias, metrô...)
- Apoio e divulgação pela mídia.

Sociedade Brasileira de DST, Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, Sociedade Brasileira de Dermatologia, Sociedade Brasileira de Urologia, Programa Nacional de DST/AIDS-MS, Programa Nacional de Saúde da Criança-MS, Programa Nacional de Saúde da Mulher-MS, Departamento de Atenção Básica-MS e Eliminasífilis



O PAPEL DA PENICILINA NA MEDICINA MODERNA

THE ROLE OF PENICILLIN IN MODERN MEDICINE

Anete S Grumach¹ & Natasha R Ferraroni²

RESUMO

A penicilina foi o primeiro antibiótico descrito na literatura na década de 1940 e ainda tem o seu papel na medicina moderna. O uso deste medicamento ampliou-se desde sua descrição e atualmente continua a ser a indicação de escolha para algumas doenças. Este trabalho tem como objetivo descrever a importância da penicilina no contexto atual, além de explicitar o mecanismo imunológico de reação adversa às drogas incluindo a alergia à penicilina, mostrando que a reação anafilática é uma situação incomum e frequentemente diagnosticada pelos médicos e profissionais da área da saúde de forma equivocada. Tal erro leva a uma substituição desta droga, que, apesar de antiga, continua relevante para o tratamento da sífilis.

Palavras-chave: penicilina, sífilis, alergia à droga

ABSTRACT

Penicillin was the first antibiotic described in the literature in the 1940's, and it still has a role in the modern medicine. The use of this drug has been amplified since its description, and nowadays, it continues to be the treatment of choice in some diseases. This paper has the objective to describe the importance of penicillin on the actual context, and further, explain the immune mechanisms of adverse reaction to drugs, including penicillin allergy. It is also presented that the anaphylactic reaction is uncommon and it is frequently mistaken diagnosed by doctors and health staff. Such mistake leads to the substitution of this drug, that even described long time ago continues relevant to the treatment of syphilis.

Keywords: penicillin, syphilis, drug allergy

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 18(1):7-13, 2006

Histórico da penicilina

Em 1875, o físico John Tyndall observou que a penicilina inibia o crescimento bacteriano limitando-se a expressar, de uma forma poética, que “o *Penicillium* é particularmente belo”.¹ Ernest Duchesne, em 1897, publicou um ensaio sobre o efeito do *Penicillium glaucum* sobre as bactérias.² Contudo, a história da penicilina realmente começa quando Alexander Fleming, pesquisador da Universidade de Cambridge, descobriu a atividade antimicrobiana da penicilina em 1928. Fleming notou, acidentalmente, que uma placa com variantes de *Staphylococcus* próxima a uma janela aberta havia se contaminado com um fungo – *Penicillium* – que resultara na morte da cultura de *Staphylococcus spp.*: era o efeito bactericida do *Penicillium*.³ A substância foi isolada em 1940 por Chain & Florey, que comprovaram sua capacidade antibiótica em ratos infectados, assim como a ausência de toxicidade.⁴ Estes resultados foram demonstrados em seres humanos a seguir. Como apresentava a cor amarela, a penicilina

recebeu o nome de “Mágica amarela”.⁵ Devido à relevância da descoberta, Fleming, Florey e Chain compartilharam o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1945.⁶

Indicações da penicilina

O advento da penicilina assinalou inúmeras possibilidades para o tratamento de doenças infecciosas em todo o mundo, a começar pelas doenças dos soldados na Primeira Guerra Mundial, época que coincidiu com o seu descobrimento.

As penicilinas passaram a representar uma opção terapêutica no tratamento e na prevenção de diferentes processos infecciosos e de suas complicações. Constituem antibióticos de elevada eficácia e, atualmente, de baixo custo, sendo opção definida nas infecções por *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus pneumoniae* que se mantêm sensíveis a estes antibióticos, na sífilis (neurossifilis, sífilis congênita, sífilis na gestação, em associação ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), nas profilaxias primária e secundária da febre reumática e na glomerulonefrite pós-estreptocócica).⁷⁻¹⁴ Desta forma, a exclusão destes antibióticos das opções de tratamento deve ser criteriosa, analisando-se inclusive a possibilidade de indução de resistência a antibióticos de maior espectro.¹⁵ Há ainda outras indicações do uso de penicilina descritos no **Quadro 1**.

¹Doutora em Pediatria. Médica do Ambulatório de Imunodeficiências Primárias e Pesquisadora do Laboratório de Dermatopatologia e Imunodeficiências do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

²Especialista em Alergia e Imunologia pela Universidade Estadual de Campinas, Pós-graduanda do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Quadro 1 – Indicações do uso de penicilina

- Abscesso cerebral
- Actinomicose
- Antraz
- Contextos pós-esplenectomia (durante 3 anos)
- Difteria
- Endocardite enterocócica bacteriana
- Gangrena gasosa
- Infecções de tecidos moles: erisipela, impetigo
- Infecções do trato respiratório superior: amigdalites, faringites, otites etc.
- Meningite bacteriana

Alergia à penicilina

As penicilinas foram os antibióticos mais estudados e por este motivo a sua imun química é bem conhecida. Todas as penicilinas contêm anéis β -lactâmicos e tiazolidina. Além disso, cada grupo pode ser reconhecido pela natureza de sua cadeia lateral R. A penicilina é extrinsecamente reativa devido à instabilidade do seu anel β -lactâmico. Em condições fisiológicas, este anel rapidamente se abre, permitindo que o grupo carbonil forme ligações com grupo amino de resíduos de lisina em proteínas próximas. Constitui-se, portanto, um hapteno (antígeno incompleto), não precisando ser metabolizado para ter capacidade antigênica, a exemplo das sulfonamidas.¹⁹ Como aproximadamente 95% das moléculas de penicilina se ligam a proteínas desta forma, o determinante antigênico formado, benzilpeniciloil, foi denominado de determinante principal. Após a sua identificação, determinantes peniciloil foram ligados a um carreador polilisina, fracamente imunogênico, para formar a peniciloil polilisina, disponível comercialmente para a realização dos testes alérgicos. Além do determinante peniciloil, vários outros determinantes menores são formados e também foram associados a respostas imunológicas mediadas por imunoglobulina E (IgE).

As reações adversas a drogas, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) constituem todas as conseqüências não-terapêuticas do uso de uma medicação/droga, exceto a falência terapêutica, envenenamento acidental ou intencional e abuso de drogas. Tais reações são didaticamente divididas em duas grandes categorias: 1) reações previsíveis e 2) reações não-previsíveis²⁰ (**Quadro 2**).

1. *Reações previsíveis*: cerca de 75% a 80% das reações adversas às drogas são previsíveis, e baseiam-se nas propriedades farmacológicas da droga. Superdosagem ou toxicidade pode ocorrer devido à indução de determinadas isoformas do citocromo P450. Na toxicidade pelo acetaminofeno, este sofre N-hidroxilação seguida de desidratação espontânea, formando o N-acetil-p-benzoquinona, que é o metabólito responsável pela toxicidade hepática. Efeito colateral é muito comum com várias drogas, um exemplo típico é a presença de sedação com anti-histamínicos de primeira geração. Efeitos secundários podem estar relacionados com a própria droga ou com a droga e doenças associadas. O desenvolvimento de infecções fúngi-

Quadro 2 – Classificação das reações adversas às drogas

Tipo de reação	Exemplos
• Reações previsíveis	
o Superdosagem	Acetaminofeno: necrose hepática
o Efeito colateral	Albuterol: tremor
o Efeito secundário	Clindamicina: colite pseudomembranosa por <i>Clostridium difficile</i>
o Interação medicamentosa	Eritromicina e fluconazol
• Reações não-previsíveis	
o Intolerância	Aspirina: <i>tinnitus</i> (com doses usuais)
o Idiosincrasia	Dapsona: anemia hemolítica em paciente com deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase)
o Alérgica	Penicilina: anafilaxia
o Pseudo-alérgica	Contraste radiológico: reação anafilactóide

cas após o tratamento com antibiótico é comum devido à alteração da microbiota intestinal. Geralmente, reações adversas se associam a determinadas doenças como, por exemplo, *rashes* morbiliformes associados ao uso de ampicilina em pacientes com mononucleose aguda. Um exemplo típico de reação adversa resultante da interação entre drogas é a toxicidade da teofilina quando do uso concomitante da eritromicina.

2. *Reações não-previsíveis*: correspondem a 25% de todas as reações adversas às drogas. Hipersensibilidade corresponde a uma reação imunologicamente mediada no paciente previamente sensibilizado; a idiosincrasia se caracteriza pelo efeito não esperado sem relação à ação farmacológica do medicamento, pode ser reproduzida após a readministração. Um exemplo comum é a anemia hemolítica induzida por primaquina ou dapsona em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase. A intolerância é o efeito indesejado que ocorre com doses pequenas ou terapêuticas de um medicamento, sem alterações do metabolismo, excreção ou biodisponibilidade da droga, como o *tinnitus* induzido pela aspirina. As reações pseudo-alérgicas ou anafilactóides são reações sistêmicas imediatas com quadro clínico semelhante ao da anafilaxia, porém não são mediadas por IgE, como as reações por contraste iodado.

Reações alérgicas são também denominadas reações de hipersensibilidade, e correspondem a 6% a 10% de todas as reações adversas.²¹ Algumas reações alérgicas não são classificáveis devido ao desconhecimento do mecanismo imunológico envolvido, não se incluindo nas classificações existentes. Exemplos destas reações incluem: síndrome de Stevens-Johnsons, necrólise epidérmica tóxica, nefrite intersticial, febre por drogas, vasculite e hepatite.¹⁹

As reações de hipersensibilidade à penicilina dependem do uso ou contato prévio (sensibilização) com a medicação. As reações de hipersensibilidade às penicilinas podem ser divididas em:

a) *Reações imediatas*: ocorrem em até 20 minutos após a administração de penicilina por via parenteral e em até 1 hora,

quando por via oral. Constituem-se de urticária, prurido difuso, rubor cutâneo e, em menor frequência, as mais graves: edema laríngeo, arritmia cardíaca e choque. São reações mediadas por IgE e, em cerca de 95% dos casos, dirigidas contra os determinantes antigênicos menores da penicilina. É importante lembrar que a erupção cutânea, que é o principal marcador de alergia para a maioria das pessoas, pode estar associada a manifestações da doença tratada ou de outra subjacente (virose etc.); bem como ser efeito direto de outro medicamento recebido concomitantemente.

b) *Reações aceleradas*: ocorrem entre 1 e 72 horas após a administração de penicilina e traduzem-se por urticária ou angioedema, edema laríngeo e, em raras ocasiões, hipotensão e morte. Ocorrem em 95% dos casos devido aos anticorpos contra os determinantes antigênicos principais da penicilina.

c) *Reações tardias*: são as mais comuns, ocorrendo após 72 horas e observam-se erupções cutâneas benignas, morbiliformes e de boa evolução e, menos freqüentemente, reações não-cutâneas como febre, doença do soro-símile, anemia hemolítica imune, trombocitopenia, nefrite intersticial aguda, infiltrado pulmonar com eosinofilia e vasculite de hipersensibilidade. O mecanismo fisiopatológico desse processo ainda não é totalmente conhecido.

Alguns fatores individuais têm sido relacionados com o desenvolvimento de reações de hipersensibilidade à penicilina, como a ligação do hapteno à proteína do hospedeiro, o mecanismo de regulação da resposta das células T e B na produção de anticorpos e a maior frequência de reações cutâneas em mulheres do que em homens. A história de atopia não predispõe os indivíduos à alergia à penicilina, porém, os atópicos sensíveis à penicilina apresentam maior risco de reações anafiláticas graves.

A infecção pelo vírus HIV, Epstein-Barr (EBV) e pelo citomegalovírus (CMV) e a leucemia linfóide aguda aumentam o risco de exantema máculo-papular induzido pela penicilina.²² As reações à penicilina ocorrem menos freqüentemente em indivíduos idosos que em adultos jovens (20 a 49 anos de idade). A queda mais rápida de títulos de anticorpos IgE antipenicilina em crianças do que em adultos pode explicar seu menor risco de reações alérgicas às drogas. Pacientes com reação prévia à penicilina apresentam maior risco de reação às penicilinas. A sensibilização às penicilinas pode ocorrer em conseqüência a outros tipos de exposição, como ingestão de leite ou carne contaminados por penicilina natural, inalação de partículas de penicilina em suspensão no ar, ou ainda infecções fúngicas cujos produtos induzem reações cruzadas com as penicilinas.²³

Manejo da alergia à penicilina

As reações anafiláticas ocorrem em um número muito reduzido de pessoas, com frequência estimada de 0,04% a 0,2%, e taxa de letalidade ao redor de 0,001% (1 em cada 50.000 a 100.000 tratamentos). Constituem emergência médica que requer a instituição de um tratamento adequado.^{8,24-26} O tratamento da anafilaxia é direcionado para as manifestações cutâneas (angioedema, urticárias); as dificuldades respiratórias (estridor, laringoe-

Quadro 3 – Fatores que aumentam o risco de reações de hipersensibilidade às drogas

- Fatores genéticos (atopia; sexo feminino > masculino)
- Doença associada (imunodeficiências; infecções pelo vírus Epstein-Barr, citomegalovírus e na leucemia linfóide aguda)
- Via de exposição à droga (parenteral > oral)
- Idade entre 20 e 49 anos
- Reação alérgica prévia à penicilina

dema, laringoespasma e broncoespasma) e a hipotensão. A epinefrina (adrenalina) é a droga mais importante e inicial no manejo da anafilaxia e deve ser administrada por via intramuscular a todos os pacientes com manifestações sistêmicas de anafilaxia, tais como dificuldade respiratória e hipotensão (solução de epinefrina 1: 1.000, 0,3 a 0,5 mL em adultos e 0,01 mL/kg até o máximo de 0,3 mL em crianças, com intervalos de 15 a 20 minutos entre as doses, com um máximo de 3 doses). Os anti-histamínicos, antagonistas H₁ e H₂ têm papel adjuvante no tratamento da anafilaxia, especialmente quando estão presentes hipotensão, distúrbios cardíacos, obstrução de vias aéreas superiores, urticária, angioedema e hipersecreção brônquica (prometazina injetável: 0,25 a 1,00 mg/kg a cada 12 horas, intramuscular ou endovenoso (diluído a 25 mg/min). Os corticosteróides, por sua vez, podem produzir o risco de recorrência ou de prolongamento da anafilaxia. Suprimem a progressão da urticária e do angioedema associados à anafilaxia, mas o estabelecimento da ação se dá após 4 a 6 horas da primeira dose.⁷

Se o paciente apresentar hipotensão deve ser imediatamente colocado em posição deitada com as pernas elevadas. Caso o problema dominante seja dificuldade respiratória, deve ser assegurada uma adequada oxigenação, mantendo o paciente em decúbito dorsal, com o pescoço em extensão. Deve ser administrado oxigênio úmido por máscara (100% - 4 a 6 L/min), com a finalidade de manter boa oxigenação tissular, prevenindo assim a fibrilação ventricular e o sofrimento cerebral. Se houver sintomas de asma, deve ser utilizada solução de cloreto de sódio 0,9% (3 mL) e fenoterol (solução para inalação 0,5 - 1 gota/5 kg de peso, máximo de 8 gotas), repetir até duas vezes, com intervalo de 20 a 30 minutos.

A epinefrina (1:1.000, 2,5 a 5 mL em adulto ou 0,1 mg/kg em crianças diluídos para nebulização) é uma alternativa à epinefrina intramuscular em edema laríngeo leve a moderado.

Se os medicamentos da terapêutica inicial não forem efetivos para o choque, fluidos intravenosos devem ser utilizados para restaurar a perda de líquido para o espaço extravascular: cloreto de sódio 0,9% ou Ringer lactato endovenoso 1.000 – 2.000 mL.

Toda reação leve/moderada à penicilina deve ser manejada pelos serviços de atenção básica que devem dispor de pessoal capacitado para o diagnóstico, tratamento, bem como de material necessário à sua abordagem. Os casos mais graves de anafilaxia à penicilina deverão ser diagnosticados pelas unidades de saúde da Atenção Básica e, após as medidas iniciais, serem encaminhados para os serviços de referência estabelecidos. Salienta-se que, além

da penicilina, as Unidades Básicas de Saúde administram medicamentos capazes de causar reação anafilática, tais como vacinas e antitérmicos, e ainda atendem a situações como crises asmáticas ou reações alérgicas alimentares ou a picadas de insetos.

Opções terapêuticas

A principal opção terapêutica na alergia à penicilina é o estearato de eritromicina, exceto nos casos de sífilis.

Situação especial: sífilis na gestante

A sífilis, causada pela bactéria espiroqueta *Treponema pallidum*, é uma doença de elevada magnitude nos países em desenvolvimento.²⁷⁻³⁰ A análise dos dados referentes à sífilis congênita, resultado da transmissão do *T. pallidum* presente no sangue da gestante infectada (não tratada ou inadequadamente tratada) para o feto por via transplacentária, representa um importante indicador da qualidade da atenção materno-infantil.³¹⁻³³ Apesar do reconhecimento do agente etiológico há mais de um século, da história natural da doença definida, da existência de métodos diagnósticos disponíveis e de baixo custo e da existência de tratamento efetivo desde os anos 1950,¹¹ o contexto atual no Brasil revela ainda um grave problema de saúde pública,^{8,9} com um cenário pior que o da transmissão vertical do HIV.^{34,35}

Em estudo realizado no Brasil em 2004, em uma amostra representativa de parturientes de 15 a 49 anos de idade (aproximadamente 20.000 mulheres), observou-se um coeficiente de prevalência de 1,6% para sífilis ativa (e de 0,42% para a infecção pelo HIV), com uma estimativa de cerca de 50 mil parturientes com sífilis ativa e de 12 mil nascidos vivos com sífilis congênita por ano (considerando uma taxa de transmissão vertical de aproximadamente 25%).³⁶ Essa prevalência variou de 1,9% na região Nordeste a 1,3% na região Centro-Oeste, como um reflexo da estruturação das ações de assistência, vigilância, prevenção e controle.

Outro fator que eleva a carga dessa doença é a ocorrência de aborto espontâneo, natimorto e morte perinatal em 40% de crianças infectadas por *T. pallidum* a partir de mães não tratadas.³⁴⁻³⁷ Quando o diagnóstico não é feito, seqüelas como cegueira, surdez, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor e deformidades físicas podem ser observadas.^{8,16,28,38-40}

Desta forma, quando a sífilis é detectada em uma gestante, o tratamento deve ser iniciado de imediato com penicilina.^{14,41-43} É importante que os parceiros sejam também tratados, principalmente para evitar uma possível reinfecção da gestante. Destaca-se a indicação da penicilina para o tratamento da sífilis, pois alternativas não apresentam eficácia comprovada no que se refere à sífilis congênita.^{17,28,34,41-45} Portanto, o tratamento inadequado da sífilis materna é definido como a aplicação de qualquer terapia que não tenha a penicilina como princípio ativo. A terapia com penicilina incompleta e o estabelecimento de tratamento dentro dos 30 dias anteriores ao parto são também considerados ineficazes.¹⁴

Existe uma clara evidência científica de que o tratamento da sífilis materna com penicilina é efetivo na prevenção da sífilis congênita, apesar das diferentes recomendações em termos do uso da penicilina G benzatina ou procaína.^{30,46} a questão mais complexa se refere às potenciais opções terapêuticas para o tratamento.^{17,32} Embora a eritromicina seja recomendada em situações específicas,³⁰ sua efetividade é questionável⁴⁷ considerando-se a sua limitada passagem pela barreira transplacentária,^{43,48} da mesma forma como a azitromicina,⁴⁹ mas também com evidências em estudos de identificação de *T. pallidum* com diferentes graus de resistência a essa classe de antibióticos.^{50,51} O fato é que a prevalência da infecção pelo *T. pallidum* em gestantes e o risco de transmissão dessa bactéria da mãe infectada para o conceito ultrapassa em muito o risco de reação anafilática em gestantes pelo uso da penicilina.^{11,28}

Dentre os casos notificados em 2004, 78,8% das mães que realizaram pré-natal, e destas, 57,7% tiveram o diagnóstico de sífilis durante a gravidez, com apenas 14,1% de seus parceiros tratados.⁵² Ainda, sem considerar o percentual de informações ignoradas, tais indicadores refletem a baixa qualidade do pré-natal no país e/ou a pouca importância que os profissionais de saúde, sejam gestores ou diretamente envolvidos no atendimento, têm dado ao diagnóstico e ao tratamento da sífilis, principalmente na gravidez. Em 2005 houve a inclusão da sífilis na gestação como evento de notificação compulsória,⁵³ justificada por seu elevado coeficiente de prevalência e sua elevada taxa de transmissão vertical, em média de 25% sem o tratamento ou com tratamento inadequado.⁸

Tomando como justificativa a ocorrência de eventos adversos, principalmente de reação anafilática relacionada com o uso da penicilina, em muitos locais no Brasil a aplicação da penicilina não vem sendo realizada.^{10,12,54} Os argumentos são de que a rede de atenção, principalmente a rede de atenção básica, não tem condições técnicas de manejar anafilaxias. Como consequência, propaga-se na rede a prática do receio da administração parenteral desse antibiótico.⁸

Na maioria das vezes, as reações adversas referem-se a distúrbios neurovegetativos ou reações vasovagais, caracterizados por ansiedade, medo, sudorese, associados à dor ou à possibilidade de sensação dolorosa frente à administração de quaisquer medicamentos parenterais ou de outros procedimentos médicos esses episódios são corriqueira e erroneamente interpretados como reações anafiláticas.⁵⁵ Em estudos internacionais, embora 5% a 20% dos pacientes possam se considerar como tendo alergia à penicilina, muitas dessas reações são na realidade erupções cutâneas localizadas. Além disso, a erupção cutânea, o principal marcador de alergia para a maioria das pessoas, pode estar associada a manifestações da doença tratada ou de outra doença subjacente (como por exemplo, infecções por vírus); bem como ser efeito direto de outro medicamento utilizado de forma concomitante.⁵⁵ A reação febril de Jarisch-Herxheimer, com exacerbação de lesões cutâneas e evolução espontânea em 12 a 48 horas, pode ser erroneamente diagnosticada como alérgica. Geralmente exige apenas cuidado sintomático e não se justifica a interrupção do esquema terapêutico.

Essa situação é potencializada pela estratégia de *marketing* da indústria farmacêutica com novas e potentes “opções” terapêuticas mais “seguras” e menos “dolorosas”, bem como pela fragilidade da formação técnica dos profissionais de saúde no manejo de emergências, dentre elas as anafilaxias. Outros estudos apontam que a frequência das reações de hipersensibilidade à penicilina varia de 0,7% a 10% dos pacientes tratados com esta droga.⁵⁶⁻⁵⁸

O resultado desse cenário é que em alguns locais no Brasil são adotadas recomendações técnicas pouco realistas e que acabam limitando a indicação da penicilina, como o encaminhamento de todos os indivíduos que necessitam desse medicamento para unidades hospitalares que tenham serviço de emergência. Diante da dificuldade de acesso a esses serviços, muitas pessoas com indicação de tratamento com penicilina intramuscular acabam não realizando o tratamento ou procurando espaços alternativos para aplicação, como as farmácias.

Aliado a essas iniciativas, a ampla discussão sobre os riscos relacionados ao uso da penicilina e a relativização de sua importância frente a outras condições indutoras de anafilaxia em maior frequência, como por exemplo, picadas de insetos e outros medicamentos⁷ deve ser estimulada.

Tratamento da sífilis durante a gestação

Com o objetivo de estabelecer um roteiro adequado para o tratamento da sífilis durante a gestação, recomenda-se a seguinte rotina assistencial:^{7,59,60}

1. Identificar a gestante com sífilis: avaliar história de reação à penicilina.
2. Se a gestante não apresentar reação prévia à penicilina: indicar tratamento com penicilina. Aplicar o medicamento e manter a paciente em observação por cerca de 30 a 60 minutos.

Quadro 4 – Testes de sensibilidade à penicilina

Teste	Técnica de aplicação*	Interpretação	Conduta
Teste de puntura (Prick-test)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Realizar anti-sepsia com algodão embebido com um pouco de álcool 2. Aspirar em seringa de 1 mL a solução diária (penicilina cristalina a 1:10.000 UI) e em outra seringa a solução controle (soro fisiológico) 3. Pingar 1 gota do reagente e do soro fisiológico em espaços com distância mínima de 2 cm na pele íntegra da face anterior do antebraço 4. Para proceder à puntura, há possibilidade de utilizar seringa com agulha ou puntor descartável: 5. • utilizando agulha 13 × 4 ou similar, segurar a mesma quase paralelamente à pele com o bisel para cima, realizar uma pequena pressão através da gota e, a seguir, elevar ligeiramente a ponta da agulha sem provocar sangramento 6. • utilizando puntor descartável, segurar o mesmo num ângulo de 90° em relação à pele e realizar movimento de rotação 7. Aguardar junto ao paciente 15 a 20 minutos 8. Enxugar a gota com algodão ou papel absorvente, tendo o cuidado para não encostar as soluções 9. Proceder à leitura 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Teste de puntura negativo:</i> quando não houver alteração no local da aplicação, quanto à cor da pele, ao prurido ou qualquer outro sinal • <i>Teste de puntura positivo:</i> quando ocorrer pápula, eritema e/ou prurido na área onde foi colocada a solução de penicilina G 1:10.000 UI de maior intensidade que a lesão observada do teste controle (solução com soro fisiológico) 	
Teste intradérmico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Utilizar o mesmo material do teste de puntura 2. Injetar 0,01 a 0,02 mL do soro fisiológico (controle) e da solução de penicilina G a 1:10.000 UI via intradérmica, utilizando agulha 13 × 4 ou similar na face anterior do antebraço, também em locais com distância mínima de 2 cm de cada solução haverá a formação de pápula com característica de “casca de laranja” 3. Aguardar 15 a 20 minutos para proceder à leitura 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Teste intradérmico negativo:</i> quando não houver alteração no local da aplicação, quanto à cor da pele, ao prurido ou a qualquer outro sinal, e não referidos pelo paciente • <i>Teste intradérmico positivo:</i> quando ocorrer elevação da pápula (com ou sem eritema no seu contorno), eritema e/ou prurido na área do local de aplicação da solução de penicilina cristalina 1:10.000 UI com diâmetro maior do que o teste controle (solução com soro fisiológico) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Teste intradérmico negativo:</i> realizar tratamento com penicilina • <i>Teste intradérmico positivo:</i> encaminhar ao médico para que se tome a conduta necessária

* Sala para realização do teste: equipamento para intervenções de urgência: oxigênio, aspirador de secreções, material de entubação, medicamentos como adrenalina e anti-histamínicos.^{7,8}

3. Se a gestante tiver história de reação não-grave à penicilina, realizar teste de puntura. (**Quadro 4**).

- Se o teste de puntura for negativo, submeter ao teste intradérmico (ID).
- Se o teste ID for negativo, tratar com penicilina. Aplicar o medicamento e manter a paciente em observação por cerca de 30 a 60 minutos.
- Se o teste ID for positivo, proceder à dessensibilização em ambiente hospitalar, equipado para procedimentos de emergência e, a seguir, tratar com penicilina.
- Se o teste de puntura for positivo, proceder à dessensibilização e, a seguir, tratar com penicilina.

Se durante a dessensibilização houver reação à penicilina, suspender o procedimento e indicar tratamento alternativo.

4. Se a gestante tiver história pesquisada e confirmada de reação grave à penicilina (síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa), não serão feitos testes de puntura, intradérmico, nem dessensibilização. O tratamento será alternativo com o estearato de eritromicina. Como essa alternativa terapêutica não é eficaz no que se refere ao controle da transmissão para o feto, ao nascimento, deve-se considerar a criança como portadora de sífilis congênita e proceder ao tratamento da mesma com penicilina.

CONCLUSÃO

É importante que todos os profissionais de saúde tenham conhecimento sobre os verdadeiros fatos da alergia à penicilina e como se conduzir nesta eventualidade. Os “tabus” estabelecidos têm conduzido a tratamentos inadequados ou a procedimentos de risco para os indivíduos comprovadamente alérgicos. Portanto, torna-se relevante a ênfase no esclarecimento sobre os verdadeiros fatos associados à alergia à penicilina e que precisam resultar no melhor controle de doenças como a sífilis congênita.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tyndall J. Les microbes. Tradut de l'anglais par Louis Dollo, Ingénieur civil. Librairie F. Savy, Paris 1882; 120-44; 129-45.
2. El retorno de los brujos (*Le Matin des Magiciens*) Madrid: Ed. Plaza & Janés; 1960.
3. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. Br J Exp Path 1929; 10:226-36.
4. Chain E, Florey HW, Gardner AD et al. Penicillin as a chemotherapeutic agent. Lancet 1940; 2:226-8.
5. Abraham EP, Chain E, Fletcher CM, Gardner AD et al. Further observations on penicillin. Lancet 1941; 2:177-88.; Ratcliff JC. Yellow magic. The history of penicillin. New York: Random House; 1945.
6. Ledermann DW. La historia de la penicilina y su fabricación em Chile. Rev Chil Infect 2006; 23(2): 1172-1176.
7. Prefeitura Municipal de São Paulo. Secretaria Municipal de São Paulo. Coordenação de Desenvolvimento da Gestão Descentralizada. Instrução Técnica para a Prescrição e a Utilização de Penicilinas e Prevenção da Sífilis Congênita. São Paulo; 2004.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Sífilis Congênita. Brasília: Programa Nacional de DST e AIDS, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
9. Brasil. Portaria nº. 156. Dispõe sobre o uso da penicilina na atenção básica à saúde e nas demais unidades do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília: Diário Oficial da União 2006, 20 janeiro.
10. Mullick S, Watson-Jones D, Beksinska M, Mabey D. Sexually transmitted infections in pregnancy: prevalence, impact on pregnancy outcomes, and approach to treatment in developing countries. Sex Transm Infect. 2005;81(4):294-302.
11. Ingraham NR. The value of penicillin alone in the prevention and treatment of congenital syphilis. Acta Derm Venereol Suppl 1951; 24:60-88.
12. Ikeda MK, Jenson HB. Evaluation and treatment of congenital syphilis. J Pediatr 1990;117:843-52.
13. Azimi PH, Janner D, Berne P, Fulroth R, Lvoff V, Franklin L, et al. Concentrations of procaine and aqueous penicillin in the cerebrospinal fluid of infants treated for congenital syphilis. J Pediatr 1994; 124:649-53.
14. Sánchez PJ, Wendel GD. Syphilis in pregnancy. Clin Perinatol 1997; 24:71-90.
15. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, Mayfield J, Wendel GD. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. Obstet Gynecol 1999; 93:5-8.
16. World Health Organization. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization; 2003.
17. Walker GJA. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. The Cochrane Library, Issue 4; 2006.
18. Amihaila-Amrouche L, Schlegel L, Bouvet A & the Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Impact of susceptibility to antibiotics of streptococci & enterococci isolated from patients with infective endocarditis on antibiotic treatment. Indian J Med Res 2004; 119 (Suppl) May: 80-83.
19. Solensky R. Drug desensitization. Immunol Allergy Clin North Am 2004; 24(3): 425-43.
20. Boguniewicz M, Leung DY. Hypersensitivity reactions to antibiotics commonly used in children. Pediatr Infect Dis J 1995; 14(3):221-31.
21. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. JAMA 1998; 279(15):1200-1205.
22. DeShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. JAMA 1997;278:1895-906.
23. Josephson AS. Penicillin allergy: a public health perspective. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:605-6.
24. Johnson RF, Pebles Jr. S. Anaphylactic shock: pathophysiology, recognition, and treatment. Semin Respir Care Med 2004; 25:695-703.
25. Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, Herlim WB, Herlim M, Margolis DJ et al. Represcription of penicillin after allergic-like events. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:764-70.
26. Greenberger PA. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol 2006; 117(2 Suppl):S464-70.
27. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiologic and some biologic features. Clin Microbiol Rev 1999; 12:187-209.
28. Wendel GD, Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Ramsey OS, Sanchez PJ. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. Clin Infect Dis 2002; 35(Suppl 2):S200-9.
29. Hook EW, Peeling RW. Syphilis Control – A Continuing Challenge. N Engl J Med 2004; 351:122-4.
30. World Health Organization. Sexually transmitted and other reproductive tract infections – A guide to essential practice. Geneva: World Health Organization, 2005.
31. Carey JC. Congenital Syphilis in the 21st Century. Curr Womens Health Rep 2003; 3:299-302.
32. Berman SM. Maternal syphilis: Pathophysiology and Treatment. Bull World Health Organization 2004; 82:433-8.
33. Lafond RE, Lukehart AS. Biological basis for syphilis. Clin Microbiol Rev 2006; 19:29-49.
34. Peeling RW, Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. Bull World Health Organization 2004b; 82:439-46.
35. Peeling RW, Mabey D, Fitzgerald Watson-Jones D. Avoiding HIV and Dying of Syphilis. Lancet 2004a; 364:1561-3.
36. Schwartz, CL. Relatório: Primeiros Resultados do Estudo-Sentinelas Parturiente 2004. Brasília: Programa Nacional de DST e Aids, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde; 2004. http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7BBDD562E2-6074-4FF5-AD12-49809803C2B5%7D/relatorio_2004_sentinela_parturiente.pdf. (acessado em 19/Mai/2006).
37. Mabey D, Peeling RW, Ustianowski A, Perkins MD. Diagnostics for the developing world. Nat Rev Microbiol 2004; 2:231-40.

38. Stoll BJ. Congenital syphilis: evaluation and management of neonates born to mothers with reactive serologic tests for syphilis. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:845-53.
39. Evans HE, Frenkel LD. Congenital syphilis. *Clin Perinatol* 1994; 21:149-62.
40. Ingall D, Sanchez PJ, Musher DM. Syphilis In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus & newborn*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p. 643-81.
41. Sheffield JS, Wendel GD. Syphilis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:97-106.
42. Mehmet G, William L. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect* 2000; 76:73-9.
43. Rgberman SM. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. *Bull World Health Organization* 2004; 82:433-8.
44. Philipson A, Sabath LD, Charles D. Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. *N Engl J Med* 1973; 288:1219-21.
45. Michelow IC, Wendel Jr GD, Norgard MV, Zeray F, Leos NK, Alsaadi R et al. Central nervous system infection in congenital syphilis. *N Engl J Med* 2002; 346:1792-8.
46. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002; 51:1-78.
47. Mascola L, Pelosi R, Alexander CE. Inadequate treatment of syphilis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:945-57.
48. Heikkinen T, Laine K, Neuvonen PJ, Ekblad U. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *BJOG* 2002; 107:770-5.
49. Rekart ML, Patrick DM, Chakraborty B, Maginley JLL, Jones HD, Bajdik CD et al. Target mass treatment for syphilis with oral azithromycin. *Lancet* 2003;361: 313-4.
50. Klausner JD, Engelman J, Lukehart SA, Berman SM, Mitchell SJ. Azithromycin treatment failures in syphilis infections - San Francisco, California, 2002-2003. *MMWR* 2004; 53:197-8.
51. Lukehart SA, Gordones C, Molini BJ, Sonett P, Hopkins S, Mulcahy F et al. Brief Report: Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N Engl J Med* 2004; 351-4.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Aids e DST. Ano II - nº 1 - 01ª a 26ª Semana Epidemiológica de 2005; janeiro a junho de 2005. Brasília: Programa Nacional de DST e Aids, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde; 2005. <http://www.aids.gov.br> (Acessado em 03/Mar/2006).
53. Brasil. Portaria n. 33. Inclui doenças à relação de notificação compulsória, define agravos de notificação imediata e a relação dos resultados laboratoriais que devem ser notificados pelos Laboratórios de Referência Nacional ou Regional. *Diário Oficial da União* 2005, 15 Jul.
54. Portaria n. 542. Inclui doenças à relação de notificação compulsória. *Diário Oficial da União* 1986, 24 Dez.8.
55. Robinson JL, Hameed T, Carr S. Practical aspects of choosing an antibiotic for patients with a reported allergy to an antibiotic. *Clin Infect Dis* 2002; 35:26-31.
56. Boguniewicz M, Leung YM. Hypersensitivity reactions to antibiotics commonly used in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:221-31.
57. Josephson AS. Penicillin allergy: a public health perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:605-6.
58. International Rheumatic Fever Group. Allergic reactions to long term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet*, 1991;337:1308-10.
59. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis - DST. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
60. Ministério da Saúde. Testes de Sensibilidade à Penicilina – Manual. Brasília: Coordenação Nacional de DST/AIDS, Secretaria de Políticas de Saúde, Ministério da Saúde; 1999.

Endereço para correspondência:**ANETE SEVCIOVIC GRUMACH**

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 500, Bloco II 3º andar

São Paulo, SP, Brasil. 05403-000

E-mail: grumach@usp.br

Recebido em: 08/08/2006

Aprovado em: 18/08/2006

REATIVIDADE DO TESTE VDRL EM BOLSAS DE SANGUE DA FUNDAÇÃO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAZONAS-HEMOAM, OS CUSTOS DECORRENTES DO DESCARTE E A ESTIMATIVA DE PREVALÊNCIA DE SÍFILIS EM DOADORES DE SANGUE DO ESTADO DO AMAZONAS

REACTIVITY OF VDRL TEST IN BLOOD BAGS OF THE AMAZON HEMATOLOGY AND HEMOTERAPY FOUNDATION-HEMOAM, THE DECURRENT COSTS OF DISCHARGE AND ESTIMATIVE OF SYPHILIS PREVALENCE IN BLOOD DONNORS OF THE AMAZON STATE

*Cristina M Ferreira¹, William A Ferreira², Cecília L Motta³,
Felicien G Vasquez⁴, Alaney F Pinto⁵*

RESUMO

Introdução: a sífilis é uma doença infecto-contagiosa crônica que pode ser transmitida pelo sangue. No Brasil, a prevalência entre doadores de sangue varia entre 1% a 4%. Atualmente é rotina a utilização de testes sorológicos sensíveis e específicos para eliminar a possibilidade de transmissão e tais providências trazem vantagens em razão da qualidade do produto oferecido aos usuários, e desvantagens devido às taxas de descarte das bolsas, ocasionando prejuízos à instituição. **Objetivos:** determinar a frequência de testes VDRL reativos em bolsas de sangue, a prevalência de sífilis em doadores atendidos no HEMOAM, a taxa de descarte de bolsas e custos estimados envolvidos no período entre 2000 a 2004. **Métodos:** estudo retrospectivo, transversal, descritivo com componentes analíticos no qual foram analisados todos os dados disponíveis provenientes da capital e do interior do estado do Amazonas submetidos aos testes de VDRL e FTA-Abs no período relativo aos anos 2000 e 2004. **Resultados:** das 237.643 amostras de bolsas de sangue analisadas 207.707 (87,40%) foram provenientes da capital e 30.016 (12,60%) do interior do estado. Do total de testes de VDRL reativos realizados na capital, 870 (37,9%) foram submetidos ao FTA-Abs, o mesmo acontecendo com as 283 (32,8%) amostras provenientes do interior, totalizando 1.153 testes realizados. O preço unitário de cada bolsa no período referente ao estudo era de R\$ 31,69, totalizando um custo de descarte de R\$ 100.679,30 com média anual de R\$ 25.169,78. A prevalência de sífilis em doadores de sangue do interior e na capital do estado foi 0,49%. **Conclusão:** os custos observados no período são significativos e requerem ações estratégicas técnico-educativas que possam levar à redução tanto da frequência de VDRL reativos e prevalência de sífilis, quanto dos custos relacionados.

Palavras-chave: descarte sorológico, soroprevalência, hemoterapia, sífilis

ABSTRACT

Introduction: syphilis is a chronic infectious disease that can be transmitted by blood. In Brazil, the prevalence among blood donors varies from 1 to 4%. Sensitive and specific serological tests to eliminate the possibility of transmission are now routinely used result in better quality of the product offered for transfusion. The amount of blood bags discarded after serology is significant, causing economical disadvantages for the Institution. **Objective:** to determine the frequency of reactive VRDL tests in blood bags, the prevalence of syphilis in blood donors of the HEMOAM, the discarded blood bags and the estimated costs involved in the period between 2000 - 2004. **Methods:** retrospective study, with analytical descriptive components. All disposal datas from city and interior of the Amazon state submitted for the VDRL tests and FTA-Abs in the period of 2000-2004 were analysed. **Results:** from 237.634 blood bags 207.707 (87,40%) were from the city of Manaus and 30.016 (12,60%) from the interior of the state. From the total of the reactive VDRL realized in the city of Manaus, 870 (37,9%) were submitted for the FTA-Abs test, as well as for the 283 (32,8%) from the interior of the state, totaling in 1.153 tests. The unit cost of each blood bags in the period of the study was R\$ 31,69, totaling an discharge cust R\$ 100.679,30, with annual media of the R\$ 25.169,78. The prevalence of syphilis in blood donors at the interior and city of Manaus was 0.49%. **Conclusion:** The observed custs in the period of the study are significant and requery estratetical technical/educational actions to reduce as the reactive VDRL frequency and prevalence of syphilis as the related cost.

Keywords: serological discharge, seroprevalence, hemotherapy, syphilis

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 18(1): 14-17, 2006

¹Bioquímica, Mestre, Professora de Microbiologia Clínica e Imunologia da área da saúde do Centro de Ensino Superior Nilton Lins. Membro dos grupos de pesquisa: Saúde e Meio Ambiente-Centro Universitário Nilton Lins, Aspecto hemoterápico do Amazonas – HEMOAM, Microbiologia Amazônica-FIOCRUZ.

²Bioquímico, Mestre em Patologia Tropical pela Fundação Alfredo da Matta – FUAM. Membro dos grupos de pesquisas Saúde e Meio Ambiente – Centro de Ensino Superior Nilton Lins, Microbiologia Amazônica – FIOCRUZ.

³Especialista em Análises Clínicas pelo Centro Universitário Nilton Lins. Especialista em Sorologia pela SBHH. Professora de Farmacognosia, Farmacobotânica e Toxicologia do Centro Universitário Nilton Lins.

⁴Estatístico pela FUAM. Fundação Alfredo da Matta e Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas.

⁵Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas. HEMOAM.

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença infecto-contagiosa crônica que permanece ainda como um importante problema social e médico. Apresenta diferentes manifestações clínicas que ocorrem em períodos distintos podendo, em determinados casos, ser transmitida pelo sangue^{1,3}. Em, 1998, o Centro de Controle de Doenças (CDC), em Atlanta – USA, detectou uma redução de 78,2% dos casos naquele país^{5,17}. Na Europa, dados recentes demonstram que a

taxa de sífilis declinou apresentando incidência de menos de dois casos/100,000 habitantes³. Na Rússia e outros estados Bálticos, dados de prevalência registram 32 casos/100,000 habitantes^{3,5}. No continente Africano, a doença pode estar disseminada, pois estudos realizados na Etiópia demonstram que a soroprevalência de anticorpos contra a sífilis entre os doadores de sangue é de 12,8%, similar aos observados nos países de Salaam, Dar e Tanzânia, enquanto no banco de sangue de Bhairahawa essa taxa é bem mais baixa, com 0,39%^{6,8,17}. No Brasil, há poucos relatos sobre a prevalência de doenças transmissíveis por transfusão de sangue e os publicados, demonstram que a prevalência de sífilis em doadores oscila entre 1% a 4%^{2,5,6,9,10,13}. Em virtude da melhor qualidade nos processos de seleção do doador, do rastreio sorológico universal, da mudança no processamento das bolsas e derivados para transfusão de produtos refrigerados, a transmissão de sífilis por transfusão sanguínea vem declinando substancialmente^{11,12,16}.

No Amazonas, a Fundação de Hematologia e Hemoterapia (-HEMOAM), é atualmente o maior banco de sangue público do estado, com 37.177 doadores cadastrados e coleta em média 41.550 bolsas por ano, sendo responsável pelo fornecimento de aproximadamente 90% de sangue e derivados utilizados pela população da cidade de Manaus e interior do estado, sendo referência estratégica de saúde pública e qualidade de vida. Atualmente, o HEMOAM é certificado pela norma brasileira de organização internacional de padronização (NBR ISO 9001:2000) e a cada dia vem implementando ações objetivando a segurança total do sangue utilizado nas transfusões, seguindo rígidos parâmetros de qualidade concomitante aos avanços biotecnológicos dos testes de rotina e de rastreamento. Diariamente, aplicam-se diferentes testes de triagem, dentre os quais treponêmicos e não-treponêmicos, com elevada sensibilidade e especificidade seguindo o que preconiza a norma técnica da hemoterapia brasileira (RDC nº 153 de 14/06/2004) que determina desprezar produtos soropositivos para doenças transmissíveis pelo sangue, fazendo-se necessário o descarte da bolsa e seus derivados⁴. Este procedimento força o administrador a estimar os custos e ou prejuízos decorrente do processo para evitar ou minimizar dificuldades financeiras ao banco de sangue. Sendo assim, objetivou-se não só conhecer a realidade desse processo, relacionando-o aos testes sorológicos para sífilis, como os valores decorrentes do descarte das bolsas e derivados, o que pode servir como subsídio em ações de planejamento para estimar a prevalência de sífilis entre os doadores cadastrados no HEMOAM, um dado ainda não conhecido na comunidade médico-científica da região.

OBJETIVOS

Geral : determinar a frequência de testes VDRL reativos em amostras de bolsas de sangue coletadas no Hemocentro do Amazonas no período entre 2000 e 2004.

Específicos: identificar a prevalência de sífilis entre os doadores e estimar os custos decorrentes do descarte das bolsas e derivados.

MÉTODOS

Delineamento: estudo retrospectivo, descritivo, transversal com componentes analíticos.

Amostra: foram analisados todos os dados disponíveis provenientes da capital e do interior do estado do Amazonas que foram submetidos aos testes de VDRL e FTA-Abs no período relativos aos anos 2000 a 2004. Todas as amostras foram submetidas ao teste de VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory, slide test*, Wama e Omega Diagnostics Limited, Alloa, Escócia), teste de triagem, conforme rotina do banco de sangue. Todas que apresentaram resultado reativo foram descartadas e as amostras posteriormente submetidas ao teste confirmatório de imunofluorescência indireta (IFI) (FTA – Abs – Fluoline H^r, Biolab-Merieux Diagnóstica SA, Rio de Janeiro, Brasil).

RESULTADOS

O total de amostras de bolsas de sangue analisadas foi de 237.643 dos quais 207.707 (87,40%) foram provenientes da capital e 30.016 (12,60%) do interior do estado (**Tabela 1**).

Neste período ocorreu também uma elevação da quantidade de testes de VDRL realizados **Tabela 2**.

Quanto aos testes de VDRL reativos, verificamos que a frequência na capital foi de 1,10% (2.295/207.774), enquanto nas amostras das bolsas provenientes do interior foi de 2,87% (862/30.016) **Tabela 3**. Como a reatividade dos testes implica no descarte automático da bolsa e o preço unitário de cada bolsa no período referente ao estudo era de R\$ 31.69, o custo total do descarte foi de R\$ 100.679,30 com média anual de R\$ 25.169,78.

Do total de testes de VDRL reativos realizados na capital, 870 (37,9%) foram submetidos ao confirmatório por FTA-Abs, o mesmo acontecendo com as 283 (32,8%) amostras provenientes do interior, totalizando 1.153 testes realizados **Tabela 4**.

A prevalência de sífilis em doadores de sangue do interior e da capital do estado foi de 0,49% (sendo 0,42% para a capital e 0,95% para o interior).

DISCUSSÃO

O VDRL é um teste não-treponêmico de alta sensibilidade utilizado rotineiramente como teste de triagem em banco de sangue. Mesmo não significando que o doador esteja com sífilis, o resultado reativo obriga o descarte imediato da bolsa de sangue, o que ocasiona custos elevados, porém necessários, em prol da inquestionável necessidade do fornecimento de sangue e derivados totalmente livres de qualquer possível doença transmissível pelo sangue. A frequência de testes de VDRL reativos detectados no banco de sangue público do Amazonas difere das de outros países como Nepal (0,39%), Chile (4,1%), Senegal (11,2%), Tanzânia (13,8%), Congo (0,9%), Malásia (5,8%) e Hemocentro de São Paulo (0,29%); e mesmo sem informações quanto aos gastos nessas regiões, pode-se constatar que os custos em relação ao descarte no período do estudo são significantes e chamam a aten-

Tabela 1 – Total de protocolos avaliados no período entre 2000 e 2004 provenientes da capital e do interior do estado do Amazonas

Protocolos	Capital		Interior	
	n	%	n	%
237.643	207.707	87,40	30.016	12,60

Tabela 2 – Distribuição por ano do número de protocolos analisados relativos ao período entre 2000 e 2004 provenientes da capital e do interior do estado do Amazonas

Ano	Capital		Interior		Total
	n	%	n	%	
2000	37.634	89,07	4.615	10,93	42.249
2001	40.768	88,01	5.551	11,99	46.319
2002	40.817	87,64	5.756	12,36	46.573
2003	43.892	86,37	6.928	13,53	50.820
2004	44.663	86,17	7.166	13,82	51.829
Total	207.774	87,37	30.016	12,62	237.790

Tabela 3 - Frequência de testes VDRL reativos no período entre 2000 e 2004 provenientes da capital e do interior do estado

Ano	Capital		Interior		VDRL reativos	
	Total de testes realizados		VDRL reativos		Total de testes realizados	
	n	%	n	%	n	%
2000	37.634	372	0,99	4.615	142	3,08
2001	40.768	589	1,44	5.511	166	3,01
2002	40.817	196	0,48	5.756	95	1,65
2003	43.892	459	1,05	6.928	157	2,27
2004	44.663	679	1,52	7.166	302	4,21
Total	207.774	2.295	1,10	30.016	862	2,87

Tabela 4 – Frequência de testes de VDRL reativos em relação aos confirmatórios por FTA-Abs

Ano	Capital		Interior		VDRL reativos		Confirmados com FTA-Abs	
	VDRL reativos		Confirmados com FTA-Abs		VDRL reativos		Confirmados com FTA-Abs	
	n	%	n	%	n	%	n	%
2000	372	28,4	106	23,2	142	33	23,2	
2001	589	15,6	92	15,6	166	55	33,1	
2002	196	49	96	49	95	33	34,7	
2003	459	38,1	175	38,1	157	30	19,1	
2004	679	59,0	401	59,0	302	132	43,7	
Total	2.295	37,9	870	37,9	862	283	32,8	

ção para a necessidade de planejamento de ações estratégicas para a sua redução, obviamente sem comprometer a qualidade do sangue^{11,13,17,19}. Por outro lado, essa taxa de descarte ainda é menor quando comparada com países como Estados Unidos, onde a frequência está em 4% no geral, levando-se em conta que

o mesmo possui 19% de primodadores^{14,15}. Com relação à prevalência de sífilis observada nos doadores do HEMOAM, que no período do estudo registrava 0,49%, ainda é menor quando comparada com países como Etiópia e Tanzânia, onde os registros são de 12,7%. Isto provavelmente decorre das ações preventivas

hoje implantadas, como a introdução de um sistema informatizado em rede, que impede novas doações por indivíduos com sorologia anteriormente positiva tanto para sífilis quanto para outros agentes etiológicos, automação dos testes laboratoriais, com a utilização de equipamentos automáticos, certificação pela ISO 9001:2000 (*International Standard Organization*) das rotinas do ciclo do sangue e do laboratório de análises clínicas e também devido as campanhas educativas que culminaram com o aumento de doadores fidelizados^{11,13}. Observamos também que os nossos dados acerca de prevalência de doenças infecciosas estão compatíveis com os da prevalência registrada para a população em geral¹¹. Talvez a realização de estudos custo/benefício em relação ao uso de *kits* de diagnóstico rápido e a introdução de novas metodologias como teste de microaglutinação em placa no momento da doação, que apresentam alta sensibilidade e especificidade, possam possibilitar a redução do descarte e a diminuição da prevalência de doenças infecciosas entre os indivíduos que procuram, atualmente, o nosso serviço de doação de sangue. Ressalta-se também que a união de esforços entre os bancos de sangue e as clínicas de tratamento de doenças sexualmente transmissíveis no desenvolvimento de ações educativas de orientação aos doadores de sangue, auxiliará não só a redução de casos como também acarretará melhora na qualidade de vida do doador, seu (sua) parceira (o) e a segurança transfusional.

CONCLUSÃO

Os custos observados no período são significantes e requerem ações estratégicas técnico-educativas que possam levar à redução tanto da frequência de VDRL reativos e prevalência de sífilis, quanto dos custos relacionados.

Agradecimentos

Aos colaboradores do Setor de Estatística e Sorologia da Fundação HEMOAM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory Diagnosis and Interpretation of tests for Syphilis. *Clinical Microbiology Reviews* 1995; 1-21p.
- ANVISA. Serviços de hemoterapia: relatórios de produção.2005 jun. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/sangue/hemoterapia/produção.htm>. Acessado em 7/6/2005.
- Houng Y, Moyes A, Croix IS, McMillan A. A New Recombinant Antigen Latex Agglutination Test (Syphilis Fast) for the Rapid Serological Diagnosis of Syphilis. *International Journal of STD & AIDS* 1998; (9): 196-200.
- ANVISA. Serviços de hemoterapia: relatórios de produção 2005 jun. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/sangue/hemoterapia/produção.htm>. Acessado em 7/6/2005.
- Passos RLM, Bravo RS, Barreto NA, Varella RQ, Santos CCC, Nascimento AVS, Morelli HM. Azitromicina no Tratamento de Sífilis na Gravidez. *DST – J bras Doenças Sex Transm* 2001; 13(3): 33-38.
- Chander A; Pahwa VK. Status of Infectious Disease Markers Among Blood Donors in a Teaching Hospital, Bhairahawa, western Nepal. *J Commun Disease* 2003; 35(3): 188-97.
- Hagedorn HJ, Hagedorn AK, Bosschere K, Hulstaert F, Pottel H, Zrein M. Evaluation of INNO-LIA Syphilis Assay as a Confirmatory Test for Syphilis. *J Clinical Microbiology* 2002; Mar 973-978.
- Adjei AA, Kudzi W, Armah H, Adiku T, Amoah AGB, Ansah J. Prevalence of Antibodies to Syphilis Among Blood Donors in Accra, Ghana. *J Infectious Dis* 2003; 56: 165-167.
- Gardella C, Kahn RH, Swint E, Anthony AM, Markowitz LE. Persons with Early Syphilis Identified Through Blood or Plasma Donation Screening in the United States. *J Infectious Dis* 2002; 185: 545-549.
- Sluis VD, Onvlee JJ, Kothe PC, Vuzevski VD, Aelbers GM, Menke HE. Transfusion Syphilis, Survival of *Treponema pallidum* in Donor Blood. *Vox Sang* 1984; 47: 197-204.
- Salles NA, Sabino EC, Barreto CCC, Barreto AME, Otani MM, Chamone DF. Descarte de Bolsas de Sangue e Prevalência de Doenças Infecciosas em Doadores de Sangue da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo. *Rev Panamericana Salud Publica* 2003; 13: 2-3.
- Carolyn G, Anthony AM, Richard HK, Emmett S, Lauri EM. Persons with Early Syphilis Identified Through Blood or Plasma Donation Screening in the United States. *J Infectious Dis* 2002; 4(185): 545-549.
- Carrazone CFV, Brito AM, Gomes YM. Importância da Avaliação Sorológica Pré-transfusional em Receptores de Sangue. *Rev Bras Hematol Hem* 2004; 26(2): 93-98.
- Ownby HE, Korelitz JJ, Busch MP, Williams AE, Kleinman SH, Gilcher RO, Nourjah P, and Retrovirus Epidemiology Donor Study. Loss of volunteer blood donors because of unconfirmed enzyme immunoassay screening results. *Transfusion* 1997; 37(2): 199-205.15.
- Glynn SA, Kleinman SH, Schreiber GB, Busch MP, Wright DJ, Smith JW et al. Trends in Incidence and Prevalence of Major Transfusion-Transmissible Viral Infections in US Blood Donors, 1991 to 1996. *Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS)*. *JAMA* 200; 284(2): 229- 235.
- Siegfried S. Syphilis Screening in the 1990s. *Transfusion* 1990; 30(9): 773-774.
- Schryver A, Meheus A. Syphilis and Blood Transfusion: a Global Perspective. *Transfusion* 1990; 30(9): 844-847.
- Diaz T, Almeida MGB, Georg I, Maia SC, Souza RV, Markowitz LE. Evaluation of the Determine Rapid Syphilis TP Assay Using Sera Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology 2004; 11(1): 98-101.
- Chander A; Pahwa VK. Status of infectious disease markers among blood donors in a teaching hospital, Bhairahawa, western Nepal. *J Commun Dis*. 2003; 35(3):188-97.

Endereço para correspondência:

CRISTINA MOTTA FERREIRA

Avenida Constantino Nery, 2533. Residencial Maria da Fé
Apto. 704-Bloco B. 69050-001, Manaus, Amazonas, Brasil.
Tel: 55 92 3635-6472 / 55 92 8115-0730
E-mail: cris_motta_ferr@yahoo.com.br

Recebido em: 17/03/2006

Aprovado em: 18/05/2006

PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO HIV, SÍFILIS E HEPATITES EM HOMENS COM SINAIS E SINTOMAS DE DST

PREVALENCE OF HIV INFECTION, SYPHILIS AND HEPATITIS IN MEN WITH STI SYMPTOMS

Angélica E Miranda¹, Marcelo F Carvalho², Luciana TR Lara³, Fabio Moherdau⁴, Draurio Barreira⁴, *GE-DST/Aids-IAL⁵

RESUMO

Introdução: O acesso e monitoramento de dados de prevalência são componentes importantes nas ações de vigilância epidemiológica das DST e podem ser utilizados, por meio de análise das tendências, para o planejamento das estratégias de prevenção e assistência à saúde. **Objetivo:** estimar a soroprevalência de infecção pelo HIV, sífilis, hepatites B e C em homens que se apresentam nos serviços de saúde pública com sinais e sintomas de DST. **Métodos:** estudo sentinela realizado em 28 sítios em 2003. A metodologia utilizada foi anônima, não-vinculada. As amostras foram coletadas durante 16 semanas, entre usuários do sexo masculino, de 15 a 49 anos de idade. As amostras foram testadas para a detecção de anticorpos para HIV, sífilis, vírus de hepatite C (VHC) e pesquisa de antígeno de superfície do vírus de hepatite B. **Resultados:** foram coletadas e testadas 5.408 amostras de soro de homens com sintomas e sinais de outras DST. A média de idade foi de 31 anos (DP 9,8). As taxas de soroprevalência encontradas foram: 3,8% (IC 95% 3,2-4,2) de infecção pelo HIV, 12,9% (IC 95% 11,9-13,7) de sífilis, 9,6% (IC 95% 7,8-11,2) de infecção pelo vírus hepatite B e 2,7% (IC 95% 1,9-3,5) de vírus da hepatite C. **Conclusão:** o acesso e monitoramento desses dados, que mostraram alta prevalência das infecções avaliadas, são componentes importantes nas ações de vigilância epidemiológica do HIV/DST.

Palavras-chave: sentinela, prevalência, HIV, sífilis, VHB, VHC

SUMMARY

Introduction: Access of and monitoring of prevalence data are important components for epidemiological surveillance of STD, by trends analysis, they can be useful for prevention and assistance strategies of health. **Objectives:** estimate seroprevalence of HIV infection, syphilis, and hepatitis B and C virus among male population with STI symptoms attending Health clinics. **Methods:** sentinel study was performed in 28 sites in 2003. The used methodology was anonym, not associated blind. Samples were collected during 16 weeks, among male attendees from 15 to 49 years old. The samples were tested for determining antibody to HIV, syphilis, hepatitis C (HCV), and for the detection of surface antigen of hepatitis B. **Results:** it was collected and tested 5,408 samples among men with symptoms of other STI. Mean age was 31.0 (SD 9.8) years old. Prevalence rates were: 3.8% (CI 95% 3.2-4.2) for HIV infection, 12.9% (CI 95% 11.9-13.7) for syphilis, 9.6% (CI 95% 7.8-11.2) for HBV infection and 2.7% (CI 95% 1.9-3.5) of HCV infection. **Conclusion:** the access and monitoring of these data, that showed high prevalence of infections, are important skills for HIV/AIDS/STI epidemiological surveillance actions

Keywords: sentinel, prevalence, HIV, syphilis, HBV, HCV

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 18(1):18-22, 2006

INTRODUÇÃO

Os sistemas de vigilância epidemiológica tentam identificar todos os casos da doença em estudo; no entanto, quando a condição é muito comum, deve-se considerar a possibilidade de vigilância por meio de estudos especiais, como estudos que utilizem metodologia “sentinela”,¹ que é um exemplo clássico de estudo de prevalência, e consiste em selecionar uma população específica (p. ex., gestantes, pacientes de clínicas de doenças sexualmente transmissíveis [DST], e pacientes em serviços de emergên-

cia) para detecção de marcadores de infecções de transmissão sexual (sífilis, gonorréia, tricomoníase, infecção por clamídia, HSV2, HPV, hepatite B e HIV). Uma vantagem dos estudos sentinela é que, ao serem repetidos a intervalos regulares, podem prover estimativas de tendências.²

O acesso e o monitoramento desses dados de prevalência são componentes importantes nas ações de vigilância epidemiológica das DST e serão utilizados, por meio de análise das tendências, para o planejamento das estratégias de prevenção e assistência à saúde.³

No Brasil, a estratégia inicialmente utilizada foi o financiamento e o acompanhamento de projetos descentralizados, isto é, desenvolvidos integralmente pelo nível local, segundo as normas da Coordenação Nacional de DST e Aids. Desde 1992, estudos e pesquisas vêm sendo desenvolvidos com usuários de clínicas de DST, serviços de pronto-socorro e maternidades públicas. Esses estudos são importantes na realização de cruzamento de dados com o objetivo de descobrir as tendências da infecção pelo HIV^{4,5}, a Coordenação Nacional de DST/Aids, redirecionou o projeto sentinela, buscando representatividade dos estados e das

¹Núcleo de Doenças Infecciosas, Departamento de Medicina Social, Universidade Federal do Espírito Santo

²Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Ministério da Saúde

³Programa Nacional de Hepatites Virais, Ministério da Saúde

⁴Programa Nacional de DST e Aids, Ministério da Saúde

⁵Instituto Adolfo Lutz

*GE-DST/Aids – IAL (Grupo de Estudo de DST/Aids – Instituto Adolfo Lutz): Mirthes Ueda, Rosemeire Yamashiro, Eduardo Mota, Claudia Fernandes, Edilene Silveira, Elaine Oliveira, Juliana Marcato, Karla Sakuma, Carmen Oliveira

principais cidades do país. A metodologia, anônima não vinculada, passou a ser a de estudos transversais, em dois cortes anuais, com data convencional, em três grupos sentinelas.³

OBJETIVO

Estimar a soroprevalência de infecção pelo HIV, sífilis, hepatites B e C na população masculina com sinais e sintomas de DST usuária dos serviços de saúde por meio de um estudo sentinela.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de corte transversal em 28 sítios previstos para participar do estudo sentinela DST em 2003. Cada sítio coletou amostras de soro ou plasma dos 200 primeiros pacientes em cada sítio que preencheram os critérios de inclusão. As amostras foram coletadas durante 16 semanas, no período de janeiro a março de 2003, entre usuários com sinais e sintomas de DST, do sexo masculino, de 15 a 49 anos de idade que procuraram o serviço de saúde. As amostras foram testadas para infecção por HIV, sífilis, hepatite B (VHB) e hepatite C (VHC).

Os sítios foram distribuídos da seguinte forma: quatro sítios na Região Norte, 11 na Região Nordeste, quatro na Região Centro-Oeste, oito na Sudeste e um na Região Sul. A seleção dos sítios não foi aleatória, o que torna a amostra não representativa da população brasileira.

A metodologia de ensaio utilizada foi anônima não vinculada, empregando o remanescente de material coletado na rotina dos respectivos serviços, excluindo qualquer forma de identificação, não permitindo que o resultado fosse relacionado ao paciente fonte. Esta metodologia evita o desvio da participação, isto é, não leva em conta a decisão do paciente em participar do projeto⁶.

Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão dos pacientes foram: ser do sexo masculino, apresentar sinais e/ou sintomas de DST; ter idade de 15 a 49 anos; ter amostra de sangue colhida na rotina de atendimento. Foram elegíveis os primeiros 200 pacientes que preencheram esses critérios durante o período de realização do corte.

Os critérios de inclusão do sítio foram: realizar exames de sangue na rotina dos serviços; não ser referência para HIV e aids; ter um profissional de saúde coordenando o projeto; ter capacidade técnica instalada e um profissional de laboratório responsável para identificação, fracionamento e armazenamento das amostras; estar capacitado para a execução das diretrizes técnicas e operacionais do projeto; ter capacidade de realizar aconselhamento pré-teste e orientar os indivíduos a realizar os testes laboratoriais em unidade de referência local. A participação não teve base amostral e foi realizada de acordo com o interesse da instituição.

Cada sítio sentinela recebeu um lote de 200 etiquetas impressas com numeração seqüencial e única. As etiquetas foram usadas para identificar os criotubos encaminhados ao laboratório de referência. Para registro dos dados dos pacientes foram utilizados cadernos contendo o número da etiqueta do criotubo, a idade do paciente e demais observações, quando necessárias.

Testes laboratoriais

Um total de 5.408 amostras de soro/plasma foi analisado para a detecção de anticorpos anti-HIV, empregando-se *kit* de reagentes imunobiológicos de ELISA fornecidos pelo Programa Nacional de DST/Aids – *kit* de reagentes ELISA baseado na detecção combinada de anticorpos para HIV-1/2 e de antígeno de HIV-1 no soro ou no plasma humano (Genscreen® Plus HIV Ag – Ac, BIO-RAD, Marnes La Coquette, France). Para averiguar se a soropositividade apresentada pelas amostras nessa triagem era em função da presença de anticorpo anti-HIV-1/2 e/ou antígeno de HIV-1, as amostras positivas foram analisadas por meio de técnica de Western-blot (HIV.Blot 2.2. – Abbott/Murex – Genelab Diagnostics Pte Ltd, Singapore). No caso de *Western-blot* positivo, as amostras foram consideradas positivas. As amostras com resultados discordantes ou inconclusivos no ELISA HIV Ag-Ac combinado, foram submetidas ao segundo ELISA com formato delineado exclusivamente para a detecção de anticorpos anti-HIV (Vironostika HIV Uni-Form II Plus O, bioMérieux – The Netherland).

As amostras com resultados negativos no ELISA para anticorpos anti-HIV foram analisadas por meio de reação de imunofluorescência indireta (IFI) para anticorpos anti-HIV-1 (Biomanguinhos – FIOCRUZ, Rio de Janeiro – RJ, Brasil). As amostras apresentando reatividade negativa na IFI foram consideradas negativas, enquanto aquelas apresentando resultado indeterminado foram testadas por meio de técnica de Western-blot, que veio a confirmar o resultado indeterminado previamente identificado.

Para o imunodiagnóstico de sífilis, 4.769 amostras foram analisadas por meio de teste treponêmico ELISA, fornecido pelo Programa Nacional de DST/Aids (ELISA ICE®Syphilis – Murex Biotech Ltd, Kent, England – UK). As amostras reagentes no ELISA foram analisadas por meio de teste não treponêmico, VDRL (Wiener Laboratórios, Rosário, Argentina) e, também, por meio de segundo teste treponêmico – reação de FTA-Abs (BioMérieux do Brasil SA, Rio de Janeiro, RJ). Foram considerados positivos os testes com VDRL positivo confirmado pelo FTA-Abs positivo. O teste FTA-Abs foi considerado o padrão-ouro para a interpretação final dos resultados de sífilis.

Nas hepatites virais B e C não foram realizados os específicos testes sorológicos em todas as amostras de soro/plasma disponíveis para o estudo. Optou-se por selecionar uma amostra a cada três coletadas (sistemática), para diminuir o custo do projeto. Quando não havia amostra na seqüência adotada, a orientação era escolher aquela correspondente ao número anterior ou posterior ao número selecionado. Para o estudo de prevalência de infecção pelo vírus de hepatite B, 1.099 amostras selecionadas foram tes-

tadas por meio de *kit* de reagentes ELISA para detecção de antígeno de superfície de hepatite B (MONOLISA® Ag HBs PLUS, BIO-RAD, France), fornecidos pelo Programa Nacional de DST/Aids. Para o ensaio de detecção de anticorpos anti-HCV, as 1.598 amostras selecionadas foram testadas por meio de ELISA (Murex anti-HCV versão 4.0 – Murex Biotech SA (PTY) Ltd, South Africa). Não foram realizados testes confirmatórios para o imunodiagnóstico das hepatites virais B e C.

Os testes sorológicos foram realizados no laboratório de referência selecionado.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 9.0 para Windows.⁷ Foi realizada análise descritiva, incluindo distribuição de frequência para variáveis qualitativas e cálculo de média e desvio-padrão para variáveis quantitativas. As taxas de prevalência de infecção pelo HIV, sífilis, hepatites B e C foram estimadas pela presença de teste positivo e foram fornecidas pela frequência do diagnóstico em questão, sendo calculado o correspondente intervalo de confiança de 95%. As possíveis associações entre as variáveis demográficas foram testadas por meio de testes de qui-quadrado, com correção de Yates ou teste de Fisher, quando apropriado. *Odds Ratios* e intervalos de confiança foram calculados em análises bivariadas para estimar o grau de associação entre cada infecção e as variáveis demográficas.

Foi utilizada análise multivariada de regressão logística, para estimar o efeito de uma variável, ao mesmo tempo em que se controlou o efeito das demais, na probabilidade de apresentarem infecção pelo HIV.

Considerações éticas

A Organização Mundial de Saúde recomenda a Vigilância da Infecção pelo HIV por rede sentinela como o principal método de coleta de dados sobre a infecção e de monitoramento de sua disseminação geográfica, demográfica e temporal.¹ O estudo foi aprovado pelo Conselho Nacional de Ética e Pesquisa – CONEP, e pelo Conselho Federal de Medicina (através da consulta nº 2947-95), considerando que o projeto não fere os artigos de ética médica, na medida em que utiliza o método anônimo e não-vinculado.⁸

Foi estabelecido que os serviços de saúde participantes do projeto deveriam estar preparados para ofertar os testes a todos os indivíduos participantes do estudo, conforme os critérios de seleção, ou encaminhá-los para realizar os testes em unidade de referência local. Portanto, toda localidade do sítio deveria ter serviços laboratoriais disponíveis.

RESULTADOS

Foram coletadas e testadas 5.408 amostras de homens com sinais e sintomas de DST que procuraram atendimento em unida-

des de saúde pública. A média de idade foi de 31 anos (DP 9,8) e a mediana de 30 anos. Um total de 62,8% da amostra tinha entre 15 e 34 anos.

Entre as amostras coletadas, 197 (3,6%) apresentaram material insuficiente ou sem condições adequadas de conservação e/ou transporte, o que inviabilizou a utilização na realização de testes laboratoriais.

A distribuição das amostras, de acordo com a macrorregião de origem, foi a seguinte: 13,6% da Região Norte, 40,3% da Região Nordeste, 12,8% da Região Centro-Oeste, 29,6% da Região Sudeste e 3,7% da Região Sul.

Na **Tabela 1** são apresentadas taxas de prevalência encontradas na amostra estudada. Pode-se observar uma frequência elevada de soropositividade às infecções estudadas na amostra selecionada. Resultados estes, considerados consistentes quando se observam os intervalos de confiança.

Foi observada uma associação protetora (menor risco), estatisticamente significativa, entre a faixa etária de 15 a 34 anos e a infecção pelo HIV [OR = 0,6 (IC 95% 0,4-0,8)] e entre a faixa etária de 15 a 34 anos e sífilis [OR = 0,5 (IC 95% 0,4-0,6)]. Não houve associação entre a idade e as hepatites B e C. Nos casos de co-infecções, também foi observada associação entre infecção pelo HIV e hepatite C [OR = 13,1 (IC 95% 4,5-38,1)], entre infecção pelo HIV e sífilis [OR = 3,1 (IC 95% 2,2-4,3)] e entre hepatite C e sífilis [OR = 6,6 (IC 95% 2,9-14,9)].

A **Tabela 2** apresenta os dados de prevalência, estratificados por faixa etária. Com exceção da sífilis, na qual a maior prevalência ocorreu na faixa etária de 41 a 49 anos, as outras infecções foram mais frequentes nas faixas etárias intermediárias, de 21 a 40 anos.

Na **Tabela 3** os dados estão distribuídos por macrorregião. As infecções foram mais frequentes nas amostras da Região Sudeste, dado encontrado também no estudo sentinela de gestantes.⁹ Entretanto, o tamanho da amostra não foi suficiente para demonstrar um perfil regional, pois nem todos os estados foram representados, além disso, a Região Sul teve somente um sítio de coleta participante.

No modelo final da análise multivariada dos fatores independentemente associados com a infecção pelo HIV, ficou apenas a infecção pelo HCV [OR = 8,3 (IC 95% 2,6-26,3)] e a sífilis [OR = 4,0 (IC 95% 1,6-9,6)], que apresentaram associação estatisticamente significativa.

Tabela 1 – Taxas de prevalência encontradas em homens com sinais e sintomas de DST, 2003.

Infecção	N positivo/N testado	%	IC 95%*
HIV	195/5.211	3,7	3,2-4,2
Sífilis	614/4.769	12,8	11,9-13,7
VHB	105/1.099	9,6	7,8-11,2
VHC	43/1598	2,7	1,9-3,5

*IC 95%: Intervalo de confiança de 95%

Tabela 2 – Taxas de prevalência, estratificadas de acordo com a idade, encontradas em homens com sinais e sintomas de DST, 2003.

Faixa etária	HIV		Sífilis		VHB		VHC	
	n/N*	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
15-20 anos	5/596	0,8	65/895	7,3	13/215	6,0	6/286	2,1
21-30 anos	58/1.762	3,3	153/1.666	9,2	37/380	9,7	8/541	1,5
31-40 anos	84/1.365	6,2	175/1.264	13,8	41/299	13,7	18/448	4,0
41-49 anos	48/1.118	4,3	221/944	23,4	14/207	6,8	11/323	3,4

* n/N = número de positivos sobre o número de amostras testadas.

Tabela 3 – Taxas de prevalência, distribuídas de acordo com a macrorregião, encontradas no estudo sentinela em homens com sinais e sintomas de DST, 2003.

Macrorregiões	HIV		Sífilis		VHB		VHC	
	n/N*	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Norte	20/685	2,9	91/642	14,2	2/129	1,6	2/170	1,2
Nordeste	37/2.119	1,7	254/1.918	13,2	82/545	15,0	15/682	2,2
Centro-Oeste	8/665	1,2	51/133	38,3	1/133	0,8	1/216	0,5
Sudeste	130/1.445	9,0	203/1.385	14,7	18/229	7,9	25/465	5,4
Sul	0/198	0	15/184	8,2	2/63	3,2	0/65	0

n/N = número de positivos sobre o número de amostras testadas.

DISCUSSÃO

A vigilância da infecção pelo HIV e outras DST, por rede sentinela, propõe-se a monitorar a prevalência da infecção em grupos selecionados da população adulta do Brasil, visando ampliar a cobertura das informações sobre HIV/Aids, complementando as obtidas por meio de notificação de casos. Em última análise, descreve a distribuição espacial e temporal da infecção pelo HIV em populações selecionadas, chamados de “grupos-sentinela”.³

Estima-se que haja, no Brasil, 597 mil pessoas com infecção pelo HIV. Dessas, cerca de 310 mil sabem que são soropositivas, as outras nunca fizeram o teste e, portanto, podem estar transmitindo o vírus sem saber e/ou correm o risco de só tomarem conhecimento do diagnóstico quando desenvolverem alguma sintomatologia da doença.¹⁰ A detecção das hepatites B e C também é importante, pois alguns casos podem evoluir para doença hepática crônica e carcinoma hepatocelular.^{11,12} Com relação à sífilis, a situação não é diferente; pois ela permanece como um agravo comum apesar da disponibilidade de testes diagnósticos eficazes e baratos, e da ainda elevada sensibilidade do *Treponema pallidum* à penicilina.¹³ Tão importante quanto diagnosticar e tratar o mais precocemente possível pessoas sintomáticas é realizar a detecção dos portadores assintomáticos, pois o diagnóstico precoce dessas infecções pode melhorar a qualidade de vida do portador e diminuir os gastos com internações evitáveis.

O presente estudo encontrou altas taxas de prevalência de soropositividade às infecções estudadas entre homens com sinais e sintomas de DST que procuram serviços de saúde, dados que estão de acordo com outros trabalhos realizados no Brasil com esta população, estudos estes que encontraram uma prevalência

de HIV variando de 2,9% a 9,9%.^{5,14-17} e sífilis de 11,7% a 31,0%.^{14,16,18} Com relação à hepatite B foi descrita uma prevalência de 13% entre os pacientes atendidos no setor de DST da Universidade Federal Fluminense.¹⁹ Não foram encontrados dados publicados sobre hepatite C em homens com sinais e sintomas de DST.

Os cortes anteriores do projeto sentinela foram realizados em homens e mulheres atendidos em clínicas de DST. Somente a partir de 2002 ficou estabelecido que o estudo fosse feito somente entre os homens com sinais e sintomas de DST, pois foi verificado um importante viés devido à participação predominante de mulheres. Naquelas ocasiões muitas estavam frequentando as clínicas de DST para testagem de HIV em função de não haver testes para gestantes disponíveis na rede de saúde. As taxas de prevalência de HIV encontradas nesses estudos foram de 2,83% (IC 95% 2,42-3,24) no corte de outubro de 1998, de 1,75% (IC 95% 1,44-2,06) no corte de março de 1999, de 2,95% (IC 95% 2,55-3,36) em outubro de 1999 e 2,67% (IC 95% 2,21-3,14) no segundo semestre de 2000.²⁰ Segundo dados do Programa Nacional de DST e Aids a prevalência de infecção pelo HIV, esperada para a população brasileira do sexo masculino, é de 0,83%.²¹

A análise multivariada de regressão logística mostrou, no modelo final, uma associação entre a infecção pelo HIV e a infecção pelo vírus da hepatite C e entre a infecção pelo HIV e a sífilis. Essas associações, já descritas em outros trabalhos,^{22,23} explicam-se pela mesma via de infecção. Usuários de drogas injetáveis e pessoas que não praticam sexo seguro, e, portanto, expostas às DST, procurariam um serviço de DST por saberem estar em risco também para infecção pelo HIV.

Os problemas encontrados neste estudo foram perda de algumas amostras (3,8%), o tamanho e a forma de seleção da amostra (de conveniência) que ocasionou a falta de representatividade para uma avaliação regional da situação em homens com sinais e sintomas de DST e a impossibilidade de se fazer uma inferência para toda a população brasileira com sinais e sintomas de DST que procura atendimento em unidades de saúde. A Região Sul foi pouco representada, pois houve participação de somente um sítio de coleta, enquanto 40% dos sítios estavam localizados na Região Nordeste. A inclusão de dados sobre escolaridade e comportamentos de risco também seriam úteis para enriquecer as informações coletadas e ajudar a traçar um perfil do homem com sinais e sintomas de DST que procura o serviço de saúde. Entretanto estes dados não foram coletados e também não faziam parte do objetivo do estudo. Outro problema identificado foi o fato de não terem sido realizados os testes confirmatórios para as hepatites B e C, já que os marcadores HbsAg e o anti-HCV, não refletem a realidade sobre a infecção pelos vírus B e C.

Apesar dos problemas encontrados na realização do estudo, estes dados ressaltam a necessidade de implementação das atividades educativas, preventivas e assistenciais. O contato na unidade de saúde pode representar um momento oportuno para se pensar em novas estratégias de acesso e convencimento desta população e a possibilidade de se implementar uma política de assistência à saúde mais adequada.²⁴ No planejamento de programas educacionais de prevenção às DST/Aids, direcionados a homens com sinais e sintomas de DST, é vital que os profissionais de saúde tenham um entendimento da vida dessas pessoas e dos fatores que contribuem para o acesso a esses serviços.²⁵ Associado ao conhecimento de quais recursos e ferramentas seriam necessários para promover mudanças de comportamento que pudessem estacionar o crescimento dessas infecções em nosso meio.

Assim, este estudo tem grande importância para os programas de vigilância, prevenção e para o desenvolvimento de políticas públicas de controle do HIV e outras DST, pois mostra que uma grande parte dos homens com sinais e sintomas de DST está agora, ou estará nos próximos anos, exposta a um maior risco de contrair a infecção pelo HIV e outras DST. Estimular mudanças nas estratégias de abordagem e prevenção para essa população, estimar qual sua representatividade e sua rotatividade nos serviços permanecem como desafio. Faz-se necessário o monitoramento regular dessa e de outras populações para que se possa avaliar a resposta aos programas de prevenção que vêm sendo desenvolvidos.

CONCLUSÃO

O acesso e monitoramento desses dados, que mostraram alta prevalência das infecções avaliadas, são componentes importantes nas ações de vigilância epidemiológica do HIV/DST.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- WHO – World Health Organization and Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Guidelines for Sexually Transmitted infections surveillance. Genebra: WHO; 1999. 38 p.
- OMS – Organização Mundial da Saúde. Módulo de treinamento: Vigilância da infecção pelo HIV. Programa Mundial de Controle da AIDS. Genebra: WHO; 1993.
- Brasil. Ministério da Saúde. <http://www.aids.gov.br/uvad/rededesen.htm>. Dados publicados em 1998. Acessado em 07/08/2004.
- Brasil. AIDS – Boletim epidemiológico 1999; Ano XII, Nº 2, Semana Epidemiológica 9/99 a 21/99, março a maio de 1999.
- Tibúrcio AS, Passos MRL, Pinheiro VMS. Epidemiologia das DST: perfis dos pacientes atendidos num Centro Nacional de Treinamento em DST. J bras Doenças Sex Transm 2000; 12 (4): 4-39.
- Brasil – Ministério da Saúde. Vigilância do HIV por rede sentinela. Manual de Campo. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Brasília: PN DST/AIDS; 1998.
- Norusis MJ. SPSS for windows: base system user's guide, release 9.0. Chicago: SPSS inc; 1999.
- CFM – Conselho Federal de Medicina. <http://www.cfm.org.br/pareceres/1995>. Acessado em 05/04/2004.
- Szwarcwald CL, Castilho EA. Estimativa do número de pessoas de 15 a 49 anos infectados pelo HIV, Brasil, 1998. Cadernos Saúde Pública 2000; 16 (1): 135-141.
- Szwarcwald CL, Felga, MC. Estimativa do número de indivíduos de 15 a 49 anos infectados pelo HIV no Brasil 2000. Boletim AIDS, Ano XIV nº 1 – 1ª a 13ª semanas epidemiológicas – Janeiro a Março de 2001.
- Benvegnu L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. Gut 2004; 53 (5): 744-749.
- Liaw YF, Chen YC, Sheen IS, Chien RN, Yeh CT, Chu CM. Impact of acute hepatitis C virus superinfections in patients with chronic hepatitis B infection. Gastroenterology 2004; 126 (4): 1024-9.
- Watts DH, Brunham RC. Sexually transmitted diseases including HIV infection in pregnancy. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ, Cates W jr, Lemon SM, Stamm WE. Sexually Transmitted Diseases. 3th Ed New York: McGraw-Hill; 1988.
- Fagundes LJ, Patriota RCR, Gotlieb SBD. Avaliação da demanda no ambulatório de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Centro de Saúde Geraldo de Paula Souza – Faculdade de Saúde Pública – USP, no período de 1994 a 1998. Anais Bras Dermatol 2001; 76 (2): 223-232.
- Lopes LAB, Silva RR. Determinação da soroprevalência de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) em pacientes com doenças sexualmente transmissíveis (DST) residentes no Distrito Federal. Revista Saúde Distrito Federal 1996; 7(2): 33-36.
- Miranda AE, Monteiro RB, Prado BC, Serafim RR, Soares RA. Infecção pelo HIV e sífilis em pessoas que procuram atendimento em uma clínica de DST no Brasil. J bras Doenças Sex Transm 2002; 14 (5): 25-28.
- Tavares RR, Passos MRL, Cavalcanti SMB, Pinheiro VMS, Rubinstein I. Condilomatose genital em homens e soropositividade para HIV. J bras Doenças Sex Transm 2000; 12 (1): 4-27.
- Moherdaui F, Vuylsteke B, Siqueira LF, dos Santos Junior MQ, Jardim ML, de Brito AM, de Souza MC, Willers D, Sardinha JC, Benzaken AS, Ramos MC, Bueno H, Rodrigues LG, Chequer PJ. Validation of National algorithms for the diagnosis of sexually transmitted diseases in Brazil: results from a multicentre study. Sexually Transmitted Infections 1998; 74 (supl1): S38-S43.
- Oliveira LHS, Silva IR, Almeida NK, Xavier SLS, Cavalcanti SMB. Infecção por hepatite B em pacientes atendidos no Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense. J bras Doenças Sex Transm 1999; 11(4): 27-30.
- Brasil – Ministério da Saúde. Dados preparados em 2001. http://www.aids.gov.br/uvad/resultado_coortes.htm. Acessado em 07/08/2004.
- Brasil. Ministério da Saúde. <http://www.aids.gov.br/final/dados/hiv.htm>. Dados 2003, acessado em 07/08/2004.
- Chesson HW, Pinkerton SD, Voigt R, Counts GW. HIV infections and associated costs attributable to syphilis co-infection among African Americans. Am J Public Health 2003; 93 (6): 943-948.
- Sherman KE. HCV and HIV: a tale of two viruses. Reviews in Gastroenterological Disorders 2004, 4 (suppl1): S48-S54.
- WHO – World Health Organization. WHO strategic plan for HIV/AIDS and sexually transmitted diseases: 1997-2001. Office of HIV/AIDS and STDs, Geneva: WHO; 2000.
- Guerrero I, Ayres JR, Hearst N. Masculinidade e vulnerabilidade ao HIV de homens heterossexuais, São Paulo, SP. Rev Saúde Pública 2002; 36 (4):50-60.

Endereço para correspondência:

ANGÉLICA ESPINOSA MIRANDA

Núcleo de Doenças Infeciosas, Departamento de Medicina Social, UFES.

Avenida Marechal Campos, 1468.

29040-090, Maruípe, Vitória, ES, Brasil.

Tel: 55 27 3335-7210 - Fax: 55 27 3335-7206

E-mail: espinosa@ndi.ufes.br

Recebido em: 01/02/2006

Aprovado em: 30/03/2006

EFETIVIDADE DA CAPTURA HÍBRIDA PARA HPV NO RASTREAMENTO PRIMÁRIO DE LESÕES CERVICAIS NA ROTINA DE SERVIÇOS DE SAÚDE

EFFECTIVENESS OF HPV HYBRID CAPTURE IN PRIMARY SCREENING OF CERVICAL LESIONS ON ROUTINE PUBLIC HEALTH CARE

Tânia Maria CW Veras¹, Francisco Holanda Junior², Maria Zélia Lins³, José Túlio Gomes⁴, Francisco de Oliveira Lima⁵, João Batista Silva⁶, Adhemar Longatto-Filho⁷, Aduino Castelo⁸, Luiz Gonzaga Pinheiro⁹

RESUMO

Introdução: o papilomavírus humano (HPV) de alto risco é responsável por quase 100% das lesões de colo uterino. **Objetivo:** avaliar o desempenho da captura híbrida II (CH) para HPV de alto risco, em comparação com a citologia oncológica convencional (CC) no rastreamento de lesões cervicais neoplásicas e pré-neoplásicas. **Métodos:** estudo transversal comparando sensibilidade, especificidade e valores preditivos da CC e do teste de CH, no diagnóstico de lesões cervicais. Inicialmente coletou-se material para CC, seguido de coleta de material endo e ectocervical para CH, usando-se o kit Digene. A seguir, as pacientes foram submetidas à colposcopia, com realização de biópsia, caso a colposcopia fosse positiva. Definiu-se como padrão-ouro o resultado histopatológico, se colposcopia alterada e biópsia realizada ou a própria colposcopia, quando esta era normal. Considerou-se doença cervical a presença de qualquer lesão intra-epitelial (a partir de baixo grau) no histopatológico. Pacientes com colposcopia insatisfatória foram excluídas. **Resultados:** foram incluídas 1.658 mulheres. CC foi negativa em 1.594 (96,6%) mulheres e apresentou atipias em 56 (3,4%), sendo 1,6% (26/56) ASCUS, 0,1% (2/56) AGUS, 1,5% (24/56) CIN I, 0,2% (4/56) CIN II ou CIN III e nenhum câncer invasor. CH foi positiva em 19% (315/1658) das mulheres. Tanto CC como CH foram negativas em 1.313 (79,6%) mulheres; 303 (18,4%) eram positivas em apenas um dos dois testes e 34 (2%) mulheres positivas em ambos. Entre 1.602 mulheres com CC negativa, 281 (17,5%) tinham CH positiva. Em 22 (1,3%) mulheres a CH foi negativa e a CC positiva, porém somente duas pacientes apresentaram lesão histológica. Por outro lado, em 315 casos com CH positiva, 281 (89,2%) tinham CC negativa, sendo que 8,5% (24/281) apresentaram lesão histológica. A sensibilidade da CH (71,7%) foi significativamente superior à da CC (30,2%) [$p < 0,001$]. A especificidade da CC foi melhor que a da CH (97,5% e 82,7%, respectivamente; $p < 0,001$). **Conclusão:** a incorporação de novas tecnologias de rastreamento que levem em conta os conhecimentos atuais da etiopatogenia viral do câncer do colo uterino, como a pesquisa de HPV DNA por CH, poderá reduzir os atuais níveis de mortalidade desse câncer.

Palavras-chave: neoplasia do colo uterino, citologia oncológica, papilomavírus humano, captura híbrida

ABSTRACT

Introduction: high risk human papillomavirus (hrHPV) is responsible for almost 100% of the uterine cervical lesions. **Objective:** to compare hrHPV Hybrid Capture (CH) and conventional Papanicolaou cytology (CC) in the screening performance of uterine cancerous and precancerous lesions. **Methods:** cross-sectional study assessing sensitivity, specificity and predictive values of both CC and CH to detect cervical lesions. Cervical sampling for CC was initially collected followed by endo and ectocervical sampling for CH, using the Digene kit. Thereafter, patients underwent colposcopy and cervical biopsy if needed. In the presence of an altered colposcopy, histopathology results were the gold-standard. Otherwise, the normal colposcopy was considered. Cervical disease was defined as any intraepithelial lesion (low grade +). Patients with unsatisfactory colposcopy were excluded. **Results:** a total of 1658 women were included. CC turned out negative in 1594 (96.6%) women and abnormal cells found in 56 (3.4%): 1.6% (26/56) ASCUS, 0.1% (2/56) AGUS, 1.5% (24/56) CIN I, 0.2% (4/56) CIN II/III. There was no invasive cancer. CH was positive in 19% (315/1658) of the cases. Both CC and CH were negative in 1313 (79.6%) women; 303 (18.4%) were positive in one of the two tests, and 34 (2%) were positive for both. 1602 women with negative CC, 281 (17.5%) showed positive CH. In 22 (1.3%) women, CH was negative and CC positive; however, only two patients showed LSIL. On the other hand, 315 cases with positive CH, 281 (89.2%) had negative CC, with 8.5% (24/281) of women with histologically confirmed lesion. CH sensitivity (71.7%) was significantly higher than CC (30.2%) [$p < 0.001$], but CC showed higher specificity than CH (97.5% and 82.7% respectively; $p < 0.001$). **Conclusion:** the adoption of new screening technologies, such as hrHPV HC, taking advantage of the current knowledge on viral etiology and pathogenesis of cervical cancer, could lead to important reduction in mortality caused by this type of cancer.

Keywords: uterine cervix neoplasia, oncology cytology, human papillomavirus, hybrid capture

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 18(1): 23-29, 2006

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero, apesar de passível de prevenção, é ainda um dos mais incidentes no mundo, sendo o segundo entre mulheres nos países em desenvolvimento. Em 2000, estimou-se a ocorrência de 470.606 casos novos desta doença e a morte de 233.372 mulheres em todo o mundo. O impacto do câncer cervical na vida das mulheres é maior nos países da América Latina,

¹Diretora do Instituto de Prevenção de Câncer do Ceará, Secretária de Saúde do Ceará

²Coordenador da Coordenadoria de Apoio à Atenção à Saúde, Secretária de Saúde do do Ceará

³Médica ginecologista do município de Pedra Branca

⁴Médico ginecologista do município de Crato

⁵Médico ginecologista do município de Tianguá

⁶Médico ginecologista do município de Redenção

⁷Pesquisador Científico, Divisão de Patologia do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo

⁸Professor Adjunto, UNIFESP, São Paulo

⁹Professor Adjunto da Universidade Federal do Ceará

da África e do Sudeste Asiático, onde ocorrem 80% das mortes, representando a primeira causa de óbito por câncer entre elas, seguida de perto pelas neoplasias malignas de mama e estômago. No Brasil, a incidência e a mortalidade por câncer de colo do útero durante o ano de 2000, ajustadas por idade, foram respectivamente 31,2/100.000 mulheres e 11,5/100.000 mulheres. Em 2000, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), esta doença foi responsável pela morte de 3.953 mulheres no Brasil⁴.

Tradicionalmente, o rastreamento do câncer cervical tem se baseado na citologia cervicovaginal convencional (CC). Resultados de metanálises sugerem que a sensibilidade da citologia para detectar lesões de baixo grau varia de 44% a 99%, sendo consideravelmente mais efetiva em regiões mais desenvolvidas⁵⁻⁶. Resultados falso-negativos da CC ocorrem em pelo menos 5% nos melhores laboratórios⁷, mas podem chegar até 94% justamente em regiões menos desenvolvidas⁸. Até 57% das mulheres com câncer cervical invasivo tinham citologia normal realizada a menos de 5 anos do diagnóstico⁹.

Mesmo nos países onde houve decréscimo significativo da incidência e mortalidade do câncer cervical com uso da CC, ocorreu estabilização desses índices ao cabo de algum tempo, indicando a necessidade do uso de métodos alternativos de detecção que levasse em conta o conhecimento da etiopatogenia do câncer de colo uterino¹⁰.

HPVs tipos 16 e 18 estão implicados na ocorrência de 67,7% dos carcinomas de células escamosas. O DNA do HPV pode ser detectado em amostras cervicais por métodos de biologia molecular, como a reação em cadeia de polimerase (PCR), a hibridização *in situ* a captura híbrida. Porém, apenas o teste baseado na captura híbrida (CH) é aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos para uso comercial^{12,13}. Este teste possibilita a interpretação objetiva e quantificável, é rápido, tem alta reprodutibilidade e pode ser realizado por pessoal técnico, após treinamento específico. Adicionalmente, a possibilidade de autocoleta viabiliza o rastreamento de mulheres em locais onde é difícil o acesso a serviços de saúde¹⁴. A CH tem sensibilidade e valor preditivo negativo (VPN) significativamente maior que a CC, além de prever o risco de progressão de futuras lesões, porém a especificidade da CC é geralmente maior^{15,16}. Um teste negativo para DNA-HPV associa-se a um risco muito baixo de NIC III ou câncer nos próximos 45 meses¹⁷. Aplicado na rotina de rastreamento, a CH apresentou sensibilidade de 100% na detecção de lesões histológicas de alto grau *versus* 68,1% da CC¹⁸, apesar da ótima condição técnica dos citotécnicos envolvidos nessa pesquisa. Entretanto, a CH foi menos específica (87,3%) que a CC (95,3%). Em mulheres acima de 30 anos, a CH manteve a mesma sensibilidade e aumentou a especificidade (90,1%).

O teste de CH é recomendado no rastreamento primário pela Sociedade Americana de Câncer (ACS) para mulheres acima de 30 anos, associado à CC, estratégia denominada DNA Pap¹⁹. Estudos sobre custos da incorporação da CH para rastreio do câncer cervical indicam que apesar deste teste ser mais oneroso, o maior intervalo entre as coletas no rastreamento baseado na CH pode tornar essa estratégia a de melhor relação custo-efetividade²⁰⁻²².

OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho foi comparar CC *versus* CH, e avaliar a *performance* da CH isolada ou em associação à CC, como estratégias de rastreamento do câncer cervical na rede pública de saúde do estado do Ceará.

MÉTODOS

Desenho

Estudo transversal comparando sensibilidade, especificidade e valores preditivos da CC e do teste de CH no diagnóstico de lesões cervicais de alto grau ou câncer, em mulheres que preenchiam os critérios de elegibilidade listados abaixo. As mulheres foram submetidas a exame ginecológico rotineiro para coleta de material cervicovaginal. Inicialmente, coletou-se material para CC, seguido de coleta de material endocervical e ectocervical para o teste de CH de HPV DNA, usando-se o *kit Digene* (-*Digene Co. Gaithersburg, MD, USA*). Após as coletas, as pacientes foram submetidas à colposcopia, com realização de biópsia dirigida, caso a colposcopia fosse positiva.

Pacientes

Consideraram-se, para o estudo, as mulheres que buscaram espontaneamente os serviços de prevenção do câncer do colo uterino, na rede pública de saúde dos municípios cearenses de Fortaleza, Crato, Pedra Branca, Tianguá e Redenção, durante os meses de agosto a dezembro de 2002. Entre estas, foram incluídas mulheres com atividade sexual, não-grávidas e sem antecedentes de neoplasias do colo ou farmacoterapia vaginal recente. Foram excluídas as mulheres que não aceitaram participar do estudo, histerectomizadas, as que estavam em tratamento de lesões condilomatosas genitais ou aquelas cuja colposcopia fosse considerada insatisfatória (junção escamocolunar não-visível). Os municípios escolhidos representam as principais microrregiões do estado. Todas as pacientes foram informadas sobre o estudo, convidadas a participar do mesmo e, ao concordarem, assinavam o termo de consentimento.

Procedimentos laboratoriais

- **Citologia oncótica convencional:** A lâmina foi preparada de modo convencional e corada pelo método de Papanicolaou. A classificação diagnóstica utilizada foi a terminologia de Bethesda 2001²³. Considerava-se como CC positiva a presença de AGUS ou de qualquer lesão intra-epitelial, incluindo ASCUS.
- **Avaliação do teste de captura híbrida II:** O material coletado para esse teste era acondicionado em tubo contendo meio UCM e armazenado e transportado à temperatura ambiente

para o IPCC, de onde eram semanalmente enviados para a Digene do Brasil, em São Paulo, onde eram processadas. Os resultados foram expressos em RLU e considerados negativos quando $RLU < 1$ e positivos quando $RLU \geq 1$.

- **Citologia oncótica convencional/captura híbrida II (CC/CH):** A utilização simultânea da CC e CH (DNA Pap) foi também analisada. Considerou-se DNA Pap positivo quando CC e/ou CH eram positivos. Portanto, DNA Pap negativo pressupunha que tanto CC quanto CH fossem negativos.
- **Colposcopia:** O exame colposcópico foi sistematicamente realizado, sempre segundo as normas do IPCC. Se alguma atipia colposcópica fosse visualizada, realizava-se biópsia dirigida. Classificava-se como colposcopia negativa diante de achados normais e positiva na presença de epitélio aceto branco, epitélio branco micropapilar, pontilhado, mosaico, leucoplasia, área iodo negativa ou vasos atípicos, independentemente de serem classificados como achados colposcópicos maiores ou menores. Era insatisfatória quando não se visualizava a junção escamocolumnar.
- **Exame histopatológico:** O fragmento biopsiado era fixado em solução de formol a 10% e encaminhado ao IPCC, laboratório referência da rede pública. Os achados foram classificados conforme o protocolo do Ministério da Saúde para o Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo do Útero e de Mama. Para efeito de análise estatística, considerou-se como histopatológico negativo resultados de colo normal, cervicite ou metaplasia. O histopatológico foi positivo quando se detectavam alterações morfológicas compatíveis com HPV/NIC I, NIC II, NIC III, câncer microinvasor ou invasor.
- **Padrão-ouro:** Para efeito de cálculo dos parâmetros diagnósticos (sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos) das três estratégias de rastreamento, definiu-se padrão-ouro o resultado histopatológico, se colposcopia alterada e biópsia realizada ou a própria colposcopia, quando esta era normal e, por conseguinte, nenhuma biópsia realizada. Considerava-se doença cervical a presença de qualquer lesão intra-epitelial (a partir de baixo grau) no histopatológico. O padrão-ouro era considerado negativo se a colposcopia fosse negativa ou, no caso de alteração desta, se o histopatológico fosse negativo para qualquer lesão pré-neoplásica ou neoplásica. Pacientes com colposcopia insatisfatória seriam excluídos.

Tamanho amostral

Dados de estudo anteriormente realizado com mulheres da rede pública de saúde do estado do Ceará estimam prevalência de 3,8% para lesões pré-neoplásicas e neoplásicas cervicais²⁴. Outros dados da literatura que estimam prevalência de 3,4%²⁵ corroboram os dados do estudo realizado em mulheres cearenses. Considerando-se erro tipo I de 5%, prevalência de lesões cervicais de 3,8% e erro de estimativa igual a 1%, necessitar-se-ia amostra de 1.404 mulheres. No período considerado para o estudo, foram incluídas 1.658 pacientes, correspondendo a erro de estimativa aproximado de 0,92%, podendo-se supor variação

de prevalência de lesões cervicais entre 2,9% e 4,7%, para intervalo de confiança de 95%.

Processamento e análise de dados

Calcularam-se, com base no padrão-ouro descrito anteriormente, os parâmetros diagnósticos sensibilidade, especificidade e valores preditivos (positivo e negativo) na avaliação do desempenho da CC, CH e DNA-Pap no rastreamento de lesões cervicais pré-neoplásicas e neoplásicas. As estimativas dos diversos parâmetros são apresentadas com os respectivos intervalos de confiança de 95% e os valores obtidos nas três estratégias comparados através do teste de McNemar.

Aspectos éticos

O projeto deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (COMEPE), de acordo com as resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde. Protocolo número: 92/03 em reunião do dia 26 de junho de 2003.

RESULTADOS

Foram incluídas 1.658 mulheres no estudo, sendo 981 (59,2%) da capital e 677 (40,8%) do interior. A idade média foi de 33,4 anos, com 949 mulheres (57,2%) tendo mais de 30 anos. Entre pacientes com lesão intra-epitelial de baixo grau ou mais grave, com base no padrão ouro, a idade média foi de 30,4 anos.

A citologia foi insatisfatória em 8 (0,5%) mulheres estudadas. Destas, a colposcopia foi negativa em 7 e na 8ª o histopatológico foi negativo para qualquer lesão. Em todas, a CH foi negativa. A citologia foi negativa em 1.594 (96,6%) mulheres e apresentou atipias celulares em 56 (3,4%), sendo 1,6% (26/56) lâminas classificadas como ASCUS, 0,1% (2/56) tinham alterações compatíveis com AGUS, 1,5% (24/56) apresentava lesão escamosa de baixo grau (HPV/NIC I) e 0,2% (4/56) lesão escamosa de alto grau (NIC II ou NIC III). Nenhuma lâmina foi sugestiva de câncer invasor. CH foi positiva em 19% (315/1658) das mulheres (-Tabela 1).

Tanto CC como CH foram negativas em 1.313 (79,6%) mulheres; 303 (18,4%) eram positivas em apenas um dos dois testes e 34 (2%) mulheres positivas em ambos. Entre as 1.602 mulheres com citologia oncótica negativa, 281 (17,5%) foram positivas na CH. Em 22 (1,3%) mulheres a CH foi negativa e a CC positiva, porém somente 2 pacientes tinham comprovação histológica de lesão de baixo grau. Por outro lado, dentre os 315 casos positivos na CH, 281 (89,2%) tinham CC negativa, sendo que 8,5% (24/281) tinham lesão histológica.

A colposcopia, realizada sistematicamente, foi normal em 1.508 (91,0%) mulheres e alterada, portanto, feita a biópsia em 150 (9,0%). Destas, o histopatológico foi negativo em 97 (64,7%) e positivo para lesão pré-neoplásica e neoplásica do colo

Tabela 1 – Distribuição das pacientes de acordo com resultado da citologia e CH

Exame	Número	%
<i>Citologia oncótica</i>		
Insatisfatória	8	0,5
Normal	1.594	96,1
ASCUS	26	1,6
AGUS	2	0,1
Lesão escamosa de baixo grau	24	1,5
Lesão escamosa de alto grau	4	0,2
<i>Captura híbrida (*)</i>		
Negativa	1.343	81,0
Positiva	315	19,0

(*) positivo: RLU/PCB 1.

uterino em 53 (35,3%), sendo 46 (86,8%) de baixo grau, 6 (11,3%) de alto grau e 1 (1,9%) câncer invasivo.

A prevalência de qualquer lesão pré-neoplásica e neoplásica do colo do útero foi de 3,2% (53/1658), sendo 0,4% (7/1658) de alto grau ou câncer. A Tabela 2 lista a combinação de resultados de CC e CH nas pacientes estudadas. Das 53 lesões detectadas no exame histopatológico, a estratégia tradicional de rastreamento com base somente na citologia teria detectado 30,2% (16/53) casos e perdido 69,8% (37/53). Por outro lado, o uso isolado da CH teria detectado 72% (38/53) dos casos e perdido 15. Os 13 casos, cujo histopatológico foi positivo e tanto CC quanto CH foram negativos, tinham lesão de baixo grau. No outro extremo, o histopatológico foi negativo em 20 casos com citologia e CH positivas (Tabela 2).

O reduzido número (sete) de lesões de alto grau encontrado não permitiu computação válida de sensibilidade e especificidade da CC e CH para detecção exclusiva de lesões de alto grau. No entanto, pode-se afirmar que 100% dos sete casos com lesão de

alto grau tinham CH positiva, enquanto somente 28,6% (2/7) casos tinham citologia também de alto grau.

A Tabela 3 lista os parâmetros diagnósticos da CC, CH e DNA Pap para detecção de lesão de baixo grau ou mais grave. A sensibilidade da CH (71,7%) foi significativamente superior à da CC (30,2%) [$p < 0,001$]. A especificidade da CC foi melhor que a da CH (97,5% e 82,7%, respectivamente; $p < 0,001$). DNA Pap não acrescentou significativamente em nenhum dos parâmetros diagnósticos quando comparado com a CH. Ao contrário, DNA Pap foi estatisticamente superior à CC em todos parâmetros ($p < 0,005$).

DISCUSSÃO

O presente trabalho, realizado na rede pública de municípios cearenses, documenta a superioridade da CH em relação à CC, na identificação de mulheres portadoras de lesão cervical de baixo grau ou mais grave. A CH detectou todos os sete casos de lesão de alto grau ou câncer com confirmação histopatológica, enquanto a CC não detectou cinco destes casos. Quando considerado qualquer lesão, a CH detectou 71,7% (38/53) dos casos diagnosticadas histologicamente, enquanto a CC detectou somente 30% (16/53) dos casos. O uso combinado da CC com CH (DNA Pap) estratégia de rastreamento não acrescentou significativamente à CH isolada em nenhum dos parâmetros diagnósticos avaliados.

A partir 1995, o governo brasileiro passou a investir esforços na organização de um programa que fosse efetivo na detecção precoce do câncer de colo do útero. Baseado em experiência de um projeto piloto conhecido como “Viva Mulher”, coordenado pelo INCA, surgiu em 1998 o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero. Em decorrência dos resultados falso-negativos da CC, o Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero falha na identificação de certo percentual de mulheres, que apesar de portarem lesões, a CC negativa confere-lhes a falsa

Tabela 2– Combinação de resultados de citologia e CH nas pacientes estudadas

Citologia	Captura híbrida	Total	Histopatológico	
			Positivo	Negativo**
*	–	1		1
*	–	7		7
+	+	19	14	5
+	+	15		15
+	–	4	2	2
+	–	18		18
–	+	47	24	23
–	+	234		234
–	–	79	13	66
–	–	1.234		1.234
		1.658	53	1.605

* = Não especificada/insatisfatória ; – = negativo ; + = positivo.

** = Inclui casos de colposcopia (–) e colposcopia (+) com histopatológico (–).

Tabela 3– Desempenho diagnóstico das estratégias CC, CH e DNA Pap na detecção de lesões de baixo grau ou mais graves

Parâmetro Diagnóstico	CC % ± IC 95%	CH % ± IC 95%	p*	DNA Pap % ± IC 95%	p**
Sensibilidade	30,2 ± 12,4	71,7 ± 12,1	< 0,001	75,5 ± 11,6	0,65
Especificidade	97,5 ± 0,8	82,7 ± 1,8	< 0,001	81,4% ± 1,9	0,36
VPP	28,6 ± 11,8	12,1 ± 3,6	0,012	11,9 ± 3,5	0,94
VPN	97,7 ± 0,7	98,9 ± 0,5	0,014	99 ± 0,5	0,74

VPP = Valor de predição positivo ; VPN = valor de predição negativo; *: CC vs CH; **: CH vs DNA Pap.

Obs.: CC vs. DNA Pap apresentou p < 0,005 em todos parâmetros comparados.

NA: Não é possível ser comparado.

segurança de não estarem doentes naquele momento. No presente estudo, realizado em condições técnicas e de acesso representativas de grande parte do país, esse percentual de falha na detecção de lesão de alto grau foi de quase 70%. Percentuais médios entre 40% e 50% de falha da CC na detecção de lesões de alto grau ou câncer têm sido relatados quando da realização de um único teste de CC⁵. Talvez por isso, apesar da CC estar disponível à população nos últimos 5 anos, no estado do Ceará não se observou decréscimo significativo na incidência e mortalidade do câncer de colo uterino. Entretanto, taxas de detecção de lesão por CC de 52%, 77,7%, 60,7%, e 99% foram relatadas^{18,26-28}. Tamaña discrepância de sensibilidade da CC com aquela encontrada no presente trabalho pode ser explicada. Nos relatos, a CC foi executada por citopatologistas experimentados e realizadas revisões sistemáticas antes da emissão do laudo final. Neste trabalho, a CC foi realizada dentro da rotina do principal laboratório de saúde pública do estado do Ceará e não foram realizadas revisões, exceto as preconizadas pelo controle interno de qualidade do laboratório que procedeu a leitura. Assim, obtiveram-se resultados que refletem a prática do rastreio no estado. Em uma coorte de 4.761 mulheres encontrou-se sensibilidade de 18,4% para a CC em primeira análise. Após uma segunda avaliação, a sensibilidade acresceu para 46,7%²⁵. Serviços de saúde sobrecarregados dificilmente poderiam adaptar-se para realização de revisão sistemática. Adicionalmente, cerca de dois terços dos resultados falso-negativos da CC são causados por falhas na amostra coletadas e o terço restante por falhas na leitura das lâminas⁵. A CC tem, portanto, maior chance, de funcionar mais adequadamente em países ricos.

Ao contrário, a pesquisa do DNA do HPV, por ser de manuseio simples e fornecer leitura objetiva, é menos dependente do nível de treinamento do pessoal técnico. Em recente análise realizada em regiões semelhantes ao nordeste brasileiro, a pesquisa de HPV DNA por CH foi mais custo-efetiva que CC. O intervalo maior entre as coletas de material com a CH foi a variável de maior peso no modelo final²⁹⁻³¹. Uma única pesquisa de HPV DNA em uma mulher de 35 anos pode reduzir o risco de câncer cervical pelo resto da vida em 25% a 36%. Com duas pesquisas, aos 35 e 40 anos, a redução seria de 40%²⁹. Como consequência direta da alta sensibilidade da CH, um exame negativo assegura inexistência de lesão de alto grau no momento do exame e durante os próximos anos. Nenhuma outra estratégia tem essa

capacidade preditiva. No presente estudo, 13 mulheres com CC e CH negativas tiveram lesão nos exames histopatológico, todas, porém, de baixo grau. Vários aspectos devem ser considerados. Erros de coleta e de leitura são determinantes e bem conhecidos de resultados falso-negativos da CC. Já o teste de CH usado no presente estudo detecta os 13 tipos de HPV de alto risco que mais se associam ao câncer cervical. As lesões de baixo grau observadas poderiam ter sido induzidas por algum outro tipo de HPV. Estudo realizado em 1.318 mulheres de cinco cidades do Brasil, entre elas Fortaleza, encontrou a presença de HPV de baixo risco em 12,9% delas³². Se esta for, de fato, a explicação para a falha da CH na não-detecção de lesão, as consequências relativas ao risco futuro para estas mulheres seriam desprezíveis. Outra possibilidade é erro na interpretação histopatológica das biópsias cervicais. Está bem documentada a alta taxa de discordância entre observadores, principalmente no que diz respeito ao diagnóstico das lesões de baixo grau³³.

A compreensão da história natural da infecção por HPV carcinogênicos possibilita ajustar novas estratégias de rastreamento aos recursos disponíveis. A melhor relação custo-efetividade dependerá do estabelecimento da idade ideal para realização do rastreamento, o intervalo entre coletas e o ponto de corte para considerar um teste de CH como positivo (resultados positivos próximos de 1 traduzem risco muito pouco elevado de lesões pré-cancerosas ou câncer). O pico da prevalência de lesões pré-cancerosas ocorre após cerca de 10 anos do início da atividade sexual e o pico da prevalência de câncer invasivo dos 40 aos 50 anos³⁴. É possível, portanto, que duas ou três pesquisas de HPV DNA a partir dos 30-35 anos sejam mais efetivas na detecção de lesões de alto grau que todas as CC realizadas em intervalos de 2 a 3 anos na vida de uma mulher. É obvio, que garantir acesso à mulher por duas vezes é mais realista que contar com inúmeros acessos necessários para garantir a eficácia do rastreamento baseado somente na CC. Essa dificuldade é magnificada em rincões mais remotos do interior brasileiro.

Considerando a idade do pico de prevalência de lesões pré-cancerosas, CH realizadas em mulheres jovens, nos primeiros anos de atividade sexual, identificarão predominantemente HPV causando infecções agudas e autolimitadas, ao contrário da CH realizada aos 35 ou 40 anos. Essa nuance da história natural da infecção por HPV tem relação direta com o valor preditivo de uma CH positiva e, conseqüentemente, da especificidade do

teste. Programas de rastreamento baseados no teste de CH implementado em mulheres muito jovens pode resultar em número aumentado de casos falso-positivos para lesões de alto grau, sobrecarregando os serviços de saúde. Como o momento ideal de realizar a primeira pesquisa de HPV DNA é uma década após o início da vida sexual, a idade do primeiro teste de CH deve ser determinada localmente.

O presente estudo mostrou uma taxa de detecção do DNA-HPV em 19% das mulheres submetidas ao teste, semelhante aos 19,2% encontrados em Campinas³⁵. Estudo francês, encontrou CH positiva em 15,3% das 7.932 mulheres rastreadas¹⁸. Prevalência de HPV DNA mais elevada, de 27,9%, foi relatada em estudo brasileiro³¹ que avaliou em 1.489 mulheres de 15 a 25 anos nas cidades de Porto Alegre, São Paulo, Campinas e Fortaleza.

O modelo atual de rastreamento baseado na CC, toda mulher é considerada de potencial risco para o câncer cervical e, mesmo quando apresenta CC negativa, é orientada para a mesma frequência de rastreamento. Entretanto, é sabido que 90% das mulheres, após os 30 anos, são negativas para o DNA-HPV e, conseqüentemente, não estariam sob risco de desenvolver câncer cervical. Por isso, ao rastreio inicial com a CH e, quando positiva, a realização da citologia poderá tornar-se uma proposta mais objetiva e, provavelmente, mais econômica, por recomendar somente 10% de mulheres com DNA-HPV positivos para rastreio mais freqüente.

Na Inglaterra, estudo analisando a pesquisa de HPV DNA na rotina de rastreamento do câncer cervical sugere que esta estratégia não somente melhora as taxas de detecção de lesões, mas também, se apropriadamente usado, pode reduzir o encaminhamento desnecessário para colposcopia e biópsia³⁶. Considerando o alto valor preditivo negativo da CH, os autores propõem estender o intervalo de rastreamento de 3 anos para 5, em mulheres com resultado negativo. Mulheres com CH inicial positiva e alterações de baixo grau na CC deveriam repetir a CH após 12 meses.

CONCLUSÃO

A incorporação de novas tecnologias de rastreamento que levem em conta os conhecimentos atuais da etiopatogenia viral do câncer do colo uterino, como a pesquisa de HPV DNA por CH, poderá reduzir os atuais níveis de mortalidade desse câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lonky NM. Reducing death from cervical cancer: examining the prevention paradigms. *Obstet Gynecol Clin North Am*; 2002; 29(4): 599-11
- Ferlay I, Bray F, Pisani P, Parkin DH. *Globocon 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. Version 1.0. IARC Cancer Base n. 5. Lyon: IARC Press; 2001.
- Pisani P. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancer in 1990. *Intern J Cancer*. 1999; 83: 18-29.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer – INCA. *Estimativas 2005. Incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2004. p. 34-56.
- Nanda K, McCroy C, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Int Med*. 2000; 132(10): 810-818.
- Fahey MT. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol*. 1995; 141: 680-689.
- Frable WJ, Austin RM, Greening SE, Collins RJ, Hillman RL, Kobler PT, Koss LG, Mitchell H, Perey R, Rosenthal DL, Sidoti MS, Somrak TM. IAC task force summary. *Acta Cytol*. 1998; 42(1): 78-119.
- Richard MD. Cytopathology of False Negatives Preceding Cervical Carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 175(4): 1110-1113.
- Hildesheim A, Hadjimichael O, Schwartz PE, Wheeler CM, Barnes W, Lowell DM, Willet J, Chiffman M. Risk factors for rapid-on set cervical cancer. *Amer. J. Obstet Gynecol*. 1999; 180:571-577.
- Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ*. 2001; 164(7): 1017-1025.
- Bosch FX, De Sanjose S. Chapter 1: human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Monogr*. 2003; 31: 3-13.
- Cox JT. HPV DNA testing: clinical boon or boondoggle? *Lancet*. 1995; 346: 717-718.
- Smith RA, Mettlin CJ, Davis KJ, Eyre H. American cancer society guidelines for the early detection of cancer. *Ca Cancer J Clin*. 2000; 50: 34-39.
- Denny L, Kutn L, Wright Jr TC. Cervical cancer screening in non-industrialized countries. *Papillomavirus Report*. 2003; 14(5): 209-214.
- Koutsky L, Holmes KK, Crichtlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, Derouen TA, Gallaway DA, Vernon D, Kiviat NB. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1272-1278.
- Lörincz A, Anthony J. Advances in HPV detection by hybrid capture. *Papillomanvirus Report*. 2001 ; 12(6) : 145-154.
- Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG, Mielzynska-Lohnas I, Rush BB, Shiffman M. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-Y car cohort analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95(1): 46-51.
- Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, Nazeyrollas P, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P. Human papillomavirus testing in primary screening for detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer*. 2001; 89: 1616-1622.
- FDA. Food and drug administration. Aprova a extensão do uso do teste de HPV. Disponível em: <<http://www.fda.gov/bbs/topics/new/00886.html>>. Acessado em: 31 mar. 2003.
- Cuzick J, Sasieni P. Estimates of the cost impact of introducing human Papillomavirus testing into cervical screening programme. *In: Franco EL, Monsonego J. New development in cervix cancer screening and prevention*. London: Fields. 1997; 42: 364-372.
- Dôres GB. *Biologia molecular: indicação e interpretação de resultados*. 2002. Disponível em: <<http://www.digene.com.br/biblioteca/>>. Acessado em: 2 jan. 2005.
- Maxwell GL, Carlson JW, Ochoa M, Krivak T, Rose GS, Myers ER. Cost and effectiveness of alternative strategies for cervical cancer screening in military beneficiaries. *Am Coll Obstet Gynecol*. 2002; 100(4): 740-748.
- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002; 287: 2114-9.
- Hypolito SB. O uso do ácido acético no diagnóstico precoce do câncer cérvico-uterino. 2002. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2002.
- Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritz S, Kühne-Heid R, Nindl I, Miller B, Haerting J, Dürst M. Screening for high grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer*. 2000; 89: 529-534.
- Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, Lörincz A, Chan WK, Krausz T, Souttler P. HPV testing in primary screening of older women. *Brit J Cancer*. 1999; 81: 554-558.
- Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S, Alfaro M, Hutchinson M, Morales J, Greeberg, MD, Lorincz AT. HPV DNA testing in cervical cancer screening. Results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA*. 2000 ; 284(1): 87-93.
- Wright Jr TC, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *J Am Med Assoc*. 2000; 283: 81-86.
- Goldie SJ MD, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahé C, Wright TC. For the Alliance for Cervical Cancer Prevention Cost Working Group. Cost-Effectiveness of Cervical-Cancer Screening in Five Developing Countries. *NEJM*. 2005; 353: 2158-2168.

30. Sankaranarayanan R, Buduck AM, Rajkumar R. Effective screening programs for cervical cancer in low and middle-income developing countries. *Bull. WHO.* 2001; 79: 954-962.
31. Denny, L, Kuhn, L, Pollack, A, Wainwright, H, Wright, T.C. Jr. Evaluation of alternative methods of cervical cancer screening for resource-poor settings. *Câncer.* 2000; 89: 826-833.
32. Souza EP. Epidemiologia da infecção genital por HPV e anormalidades na citologia cervical em mulheres jovens brasileiras. 2004. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.
33. Wright Jr TC, Denny L, Kuhn L, Goldie S. Use of visual screening methods for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2002; 29: 701-734.
34. Schiffman M, Castle P. The promise of global cervical-cancer prevention. *NEJM* 2005; 355: 2101-2104.
35. Gontijo RC. Citologia oncológica, captura de híbridos II e inspeção visual no rastreamento de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas cervicais em uma unidade básica de saúde de Campinas. 2003. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2003.
36. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, Mcgoogan E, Menon U, Terry G, Edwards R, Brooks C, Desai M, Gie C, Ho L, Jacobs I, Pickies C, Sasieni P. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: HART study. *Lancet* 2003; 362: 1871-1876.

Endereço para correspondência:**TÂNIA MARIA VERAS**

Rua Deusdedite Costa Souza 125

Papicú, Fortaleza, Ceará.

60190-740

E-mail: taniaveras@secretel.com.br

Recebido em: 10/01/2006

Aprovado em: 18/01/2006

EDUCAÇÃO E PROMOÇÃO À SAÚDE: COMPORTAMENTO E CONHECIMENTO DE ADOLESCENTES DE COLÉGIO PÚBLICO E PARTICULAR EM RELAÇÃO AO PAPILOMAVÍRUS HUMANO

EDUCATION AND PROMOTION TO THE HEALTH: BEHAVIOR AND KNOWLEDGE OF ADOLESCENTS OF PUBLIC AND PARTICULAR COLLEGE IN RELATION TO THE HUMAN PAPILOMAVÍRUS

Francieli S Conti¹, Silvia Bortolin¹, Irene Cleme Kulkamp²

RESUMO

Introdução: o papilomavírus humano (HPV) é uma das doenças sexualmente transmissíveis (DST) mais comuns. Na adolescência, as atividades biológicas, falta de informação ou conceitos equivocados, facilitam a transmissão de doenças sexuais. Como a incidência de HPV entre os jovens está cada vez maior, é importante realizar trabalhos que demonstrem o perfil e o conhecimento dos jovens relacionados ao tema. **Objetivo:** verificar o perfil dos alunos de um colégio público e de um particular e avaliar o grau de conhecimento a respeito do HPV. **Métodos:** foi realizado um estudo descritivo, de campo, por observação direta extensiva. O público-alvo desta pesquisa foi composto por adolescentes, estudantes do terceiro ano do ensino médio, em dois colégios do município de Tubarão, SC. Para a coleta de dados utilizou-se um questionário constituído de perguntas referentes ao comportamento sexual dos alunos e sobre o grau de informação sobre o HPV. **Resultados:** foram entrevistados ao todo 121 adolescentes. Observou-se que, 55,22% dos alunos do colégio particular sabem o que é HPV, enquanto no colégio público, 81,48% nunca ouviram falar ou não sabem o que é HPV. Afirmaram que não tiveram relação sexual 61,19% e 62,96% dos alunos do colégio particular e público, respectivamente; dos que já iniciaram a vida sexual, alguns alunos tiveram sua primeira relação com uma idade bastante precoce. **Conclusão:** apesar de os alunos do colégio particular terem demonstrado maior conhecimento, faz-se necessária a implementação de medidas educativas, que possam minimizar a falta de informação e equívocos com relação ao HPV.

Palavras-chave: HPV, adolescentes, comportamento sexual

ABSTRACT

Introduction: the human papillomavirus (HPV) represents one of the most common sexually transmitted disease (DST). In the adolescence the biological activity, lack of information and mistaken concepts, facilitate the transmission of sexual diseases. Since the growth of HPV is getting bigger among the adolescents, its important to make a study that could demonstrate the profile and knowledge of the adolescents related to this topic. **Objective:** check the students profile in public and private schools and evaluate their knowledge degree concerning HPV. **Methods:** a written field study was done by direct extensive observation. The aim public of the research were adolescents students on their last year of high school in two schools in Tubarão, SC. To collect the data we used a questionnaire where their knowledge about HPV. **Results:** 121 students were interviewed. We observed that 55,22% of the private school students know what HPV is, where as in public school, 81,43% have never heard or don't know what HPV is. They claimed that 61,19% and 62,92% of the students in public and private school respectively, never had sexual intercourse, but those who already started their sexual life, some of them had their first sexual intercourse at an early age. **Conclusion:** in spite of the private school have demonstrated a bigger knowledge, it's necessary that some educational measures be done to minimize the lack of information and mistakes in relation to HPV.

Keywords: HPV, adolescents, sexual behavior

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 18(1): 30-35, 2006

INTRODUÇÃO

Dentre as doenças sexualmente transmissíveis (DST) que mais acometem a população, sem dúvida o papilomavírus humano (HPV), representa uma das infecções mais comuns, atingindo homens e mulheres.^{1,2}

HPV é o principal causador do condiloma acuminado, também conhecido como crista de galo ou verruga venérea.^{3,4}

A principal via de transmissão do HPV é sexual, mas também pode ser transmitido via nosocomial por fômites (toalhas, roupas

íntimas, sabonete etc.), materno-fetal ou, ainda, através de instrumentos ginecológicos não-esterilizados.⁴

Segundo estatísticas, o vírus do HPV está presente em cerca de 95% dos casos de câncer de colo uterino, representando o principal fator de risco para o desenvolvimento deste, que, por sua vez, é responsável pela morte de quase 7.000 mulheres no Brasil por ano. Portanto, conhecimentos específicos a respeito da infecção pelo HPV são importantes na prevenção do desenvolvimento de câncer de colo de útero.^{3,5}

Há mais de 100 tipos virais de HPV descritos atualmente, mas somente 40 infectam o trato genital. A maioria é neutralizada pela ação do sistema auto-imune, porém 18 tipos podem ser classificados conforme o grau de risco para o desenvolvimento de câncer. Os tipos 6, 11, 42, 43 e 44 são classificados como de baixo risco e os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59

¹Alunos do Curso de Graduação em Farmácia da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL)

²Farmacêutica – Professora (Mestre) do Curso de Farmácia da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL)

e 68 representam risco de intermediário a alto para o desenvolvimento de câncer.⁵

Recentemente, foi aprovada uma vacina contra o HPV, tipos 6/11/16 e 18, pela *Food and Drugs Administration* (FDA), representando um grande passo rumo ao aumento da qualidade e expectativa de vida das pessoas, pois esta, juntamente com o exame preventivo denominado Papanicolaou, tem o potencial de reduzir a incidência de câncer do colo do útero na geração atual e futura, desde que administrada antes da exposição ao vírus. A vacina foi aprovada em junho de 2006 para o uso em mulheres de 9 a 26 anos de idade.⁶

Fatores biológicos, falta de informação e conceitos equivocados, facilitam a transmissão de doenças sexuais na adolescência. Dentre estas, o HPV não possui ainda um espaço significativo nas campanhas nacionais de educação e prevenção.⁷⁻⁹

Por este fato, faz-se necessário avaliar o conhecimento e os hábitos sexuais de adolescentes, para que assim as campanhas educativas alcancem resultados, tornando os jovens menos suscetíveis a esse tipo de infecção.^{2,10}

OBJETIVO

Determinar e comparar o nível de conhecimento entre adolescentes de dois colégios, particular e público, sobre fatores relacionados à infecção pelo HPV. Buscou-se avaliar o conhecimento relacionado a sintomas, diagnóstico e prevenção do HPV.

Determinaram-se também os hábitos e perfil dos alunos de cada colégio: idade precoce na primeira relação sexual, uso de preservativos, renda familiar, método contraceptivo utilizado e acompanhamento ginecológico ou urológico.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo descritivo transversal, de campo por observação direta extensiva. O público alvo desta pesquisa foi composto adolescentes, estudantes do 3º ano do ensino médio, em dois colégios da cidade de Tubarão, SC. O Colégio Dehon, é um estabelecimento de ensino privado, no qual estão matriculados cerca de 109 alunos por ano no terceiro ano do ensino médio. Enquanto o Colégio Henrique Fontes é um estabelecimento de ensino público, no qual estão matriculados cerca de 79 alunos por ano no 3º ano. A amostra determinada foi $n = 67$ no Colégio Dehon e $n = 54$ no Colégio Henrique Fontes, considerando-se um intervalo de confiança de 95% e um erro amostral de 7,5%. Os critérios de inclusão da amostra foram: pertencer ao 3º ano do ensino médio, aceitação em participar da pesquisa e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O critério de exclusão foi adotado em alunos que não compareceram no dia da entrevista.

Efetou-se um inquérito, no qual a coleta de dados foi desenvolvida através de um questionário preenchido pelos entrevistados, constituído de perguntas objetivas de múltipla escolha e semi-abertas, referentes ao comportamento sexual dos alunos e ao

grau de informação sobre o HPV. Os temas abordados incluíram fatores de risco para a infecção pelo HPV, diagnóstico e evolução.

Após autorização das instituições envolvidas e aprovação pelo Comitê de ética em pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL (código 05.4.28.4.03.III), foi agendado um encontro para cada colégio, nos quais a pesquisa foi apresentada aos alunos em sala de aula e explicados os procedimentos para a coleta dos dados. Os alunos que concordaram em participar da pesquisa assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Após a entrega dos questionários preenchidos por todos os entrevistados, as pesquisadoras realizaram uma explanação sobre o tema HPV, esclarecendo as dúvidas dos alunos com relação às questões abordadas no questionário. A coleta de dados foi realizada em abril de 2006.

Na análise dos resultados obtidos, utilizou-se a determinação das frequências absoluta e percentual. Para a comparação das respostas dadas por alunos dos colégios público e particular, foi adotado o teste qui-quadrado, com nível de significância de 95%.

RESULTADOS

Foram entrevistados ao todo 121 adolescentes. A média de idade dos entrevistados em ambos os colégios é de 17 anos. A distribuição por sexo é de maioria feminina, tanto para o colégio privado quanto para o público, sendo a relação mulher:homem igual a 1,82:1,57.

Quanto à renda familiar, no colégio particular a maior porcentagem dos entrevistados (43,28%) possui renda familiar de mais de 10 salários mínimos e apenas 17,91% afirmam ter renda familiar menor que 5 salários mínimos. Por sua vez, no colégio público, a maior porcentagem de entrevistados (33,33%) afirma possuir renda familiar entre 4 e 5 salários mínimos, sendo que apenas 16,67% afirmam ter renda familiar superior a 10 salários mínimos.

Avaliação do conhecimento

Para avaliar o conhecimento dos alunos sobre DST, questionou-se a respeito da definição, conseqüências, susceptibilidade, sintomas e diagnóstico do HPV. A Tabela 1 apresenta a comparação dos resultados obtidos nos diferentes colégios para os alunos que responderam corretamente às perguntas relacionadas ao conhecimento.

Observou-se que 55,22% dos alunos do colégio particular sabem o que é HPV, enquanto no colégio público 12,52% sabem. Conceitos errôneos, como de que o HPV é uma doença que se adquire por transfusão sanguínea, por agulhas injetáveis, por convivência com pacientes infectados estão presentes em ambos os colégios, porém, a porcentagem máxima de escolha de cada uma destas respostas não ultrapassou 8% dos entrevistados.

Com relação às conseqüências que o HPV pode provocar caso não seja tratado, no colégio particular 40,30% dos entrevistados sabem que o HPV não tratado pode causar câncer de colo ute-

Tabela 1 – Comparação da quantidade de acertos às perguntas que avaliavam conhecimento dos adolescentes sobre HPV nos diferentes estabelecimentos de ensino

Item pesquisado	Colégio particular		Colégio público		Qui-quadrado	p
	n	%	n	%		
Definição	37	55,22	10	18,52	16,96	0,000
Conseqüências	27	40,30	7	12,96	11,06	0,0009
Susceptibilidade	61	91,04	34	62,96	13,98	0,0002
Sintomas	21	31,34	8	14,81	4,48	0,0342
Diagnóstico	42	62,69	18	33,33	10,31	0,0013

rino, enquanto no colégio público apenas 12,96% dos adolescentes responderam desta mesma maneira.

A opinião de 91,04% e 62,96% dos entrevistados, nos colégios particular e público respectivamente, é de que qualquer pessoa pode adquirir o HPV. No colégio público, 37,04% dos alunos não responderam quem poderia infectar-se. Já no colégio particular, 8,96% dos estudantes do ensino médio responderam de maneira equivocada.

Dentre os entrevistados, 68,66% dos alunos de colégio particular e 85,19% de colégio público não conhecem os sintomas que o HPV pode manifestar. Dos sintomas reconhecidos pelos alunos dos colégios particular e público, respectivamente, foram relatados: coceira nos órgãos genitais (28,36%, 14,67%), corrimento vaginal ou peniano (19,40%, 12,96%), ardência ao urinar ou durante as relações sexuais (13,43%, 7,41%), dor durante a relação sexual (11,94%, 12,96%). Alguns alunos mencionaram sintomas que não caracterizam o HPV (as porcentagens em parênteses referem-se aos colégios privado e público, respectivamente): sangramento nos órgãos genitais (19,40%, 7,41%), inchaço dos órgãos genitais (5,97%, 7,41%), cólicas abdominais (4,48%, 3,70%).

No que diz respeito ao diagnóstico, 37,31% dos alunos do colégio particular e 66,67% dos alunos de colégio público não sabem como uma pessoa pode identificar se está infectada pelo HPV. No colégio particular, 50,75% consideram que é possível saber que se está infectado pelo HPV indo ao ginecologista e 29,85% indo ao urologista. Já no colégio público, as porcentagens para as mesmas respostas foram de 27,78% e 12,96%.

As porcentagens de alunos dos colégios particular e público, respectivamente, identificaram os exames Papanicolaou (20,80%; 7,41%) e colposcopia (2,98%; 0%), como fazendo parte do diagnóstico para o HPV. Nenhum aluno de ambos os colégios identificou a biópsia e a captura híbrida como exames diagnósticos. Porém, o uso de ultra-som para diagnóstico, conceito equivocado, apareceu em 5,97% e 1,85% dos entrevistados.

Prevenção

Para avaliar o conhecimento relacionado à prevenção, os alunos foram questionados quanto às DST em geral, bem como questões específicas relacionadas ao HPV e a fatores que poderiam favorecer o contágio.

Com relação aos métodos de se evitar uma DST, notou-se que a maioria dos alunos afirma que o uso de preservativo masculino é a forma correta de proteção, porém alguns conceitos errôneos também foram observados. A Tabela 2 apresenta os conceitos dos adolescentes sobre a prevenção de DST e sua relação com o local de estudo.

Quanto aos fatores considerados propícios para o contágio, obtiveram-se as seguintes respostas nos colégios particular e público, respectivamente: relações sexuais com profissionais do sexo (25,37%, 42,59%), relações sexuais com pessoas desconhecidas (25,37%, 29,63%), relações sexuais com mais de um parceiro (22,38%, 62,96%).

No que diz respeito ao papel do preservativo masculino na prevenção da infecção pelo HPV, a relação entre alunos que acham que o preservativo não é garantia absoluta de proteção e dos alunos que acham que o preservativo protege sempre é de 1,15 e 3,15, nos colégios particular e público, respectivamente. Isto demonstra que no colégio público os alunos têm maior percepção de que o preservativo não é garantia de proteção total, apesar de terem demonstrado menos conhecimento em outros aspectos.

Atitudes

Para avaliar as atitudes dos alunos entrevistados, questionou-se a respeito do início da atividade sexual, uso de preservativos, métodos contraceptivos e acompanhamento médico.

Afirmaram que não tiveram relação sexual 61,19% e 62,96% dos alunos entrevistados dos colégios particular e público, respectivamente, porém, dos que já iniciaram a vida sexual, alguns alunos tiveram sua primeira relação com uma idade bastante precoce, conforme pode ser observado na Tabela 3.

Ao serem questionados sobre o uso de preservativos durante a relação sexual, 60,61% e 68,0% dos alunos dos colégios privado e público, respectivamente, sempre o utilizam; 33,33% e 24,0% nunca o utilizam, e 6,06%/8,0% quase sempre utilizam o preservativo nas relações sexuais. Também foi abordada a questão do uso de preservativo com o surgimento da vacina contra o HPV e verificou-se que 80,60% e 85,19% dos alunos ainda utilizariam o preservativo para a sua proteção pessoal.

Com relação aos métodos contraceptivos, foram mencionados: pílula anticoncepcional de uso frequente (40,54%/34,78%),

Tabela 2 – Conceitos dos adolescentes sobre prevenção de DST e sua relação com o local de estudo

Métodos de prevenção de DST	Colégio particular		Colégio público		Qui-quadrado	p
	n	%	n	%		
Uso de preservativo	67	100	52	96,30	2,52	0,1971
Escolha do parceiro	2	2,98	14	25,93	13,71	0,0002
Ter relações sexuais sempre com o mesmo parceiro	7	10,44	10	18,52	1,61	0,2041
Contraceptivo oral	5	7,46	4	7,41	0,00013	0,7361
Não ter relações sexuais	4	5,97	5	9,26	1,81	0,3654
Banho após relação sexual	0	0,00	2	3,70	2,52	0,2038

Tabela 3 – Idade da primeira relação sexual *versus* estabelecimento de ensino

Idade	Colégio particular		Colégio público	
	(n)	(%)	(n)	(%)
13 anos	0	0,00	2	3,70
14 anos	3	4,48	2	3,70
15 anos	5	7,46	7	12,96
16 anos	12	17,91	6	11,11
17 anos	3	4,48	1	1,85

bem como, preservativo feminino (5,40%/8,69%), pílula do dia seguinte (5,40%/4,35%), “tabelinha” (8,11%/4,45%) e coito interrompido (8,11%/0%), sendo estas as porcentagens dos alunos dos colégios particular e público, respectivamente.

Foi perguntado, aos alunos, se os mesmos faziam algum tipo de acompanhamento ginecológico ou urológico. A relação dos alunos que não fazem nenhum tipo de acompanhamento ginecológico ou urológico para os que o fazem, foi de 3:1 em ambos os colégios.

DISCUSSÃO

A infecção pelo HPV tem sido considerada atualmente uma das infecções por via sexual mais frequentes em todo o mundo, acometendo aproximadamente 30% da população sexualmente ativa.^{1,2,11} Notou-se que a maioria dos adolescentes do colégio particular sabem do que se trata a doença, no entanto, no colégio público, essa informação deixa a desejar. Verificou-se que conceitos errôneos, como de que o HPV é uma doença que se adquire por transfusão sanguínea, por compartilhamento de agulhas e seringas injetáveis ou por convivência com pacientes infectados estão presentes em ambos os colégios. Acredita-se que alguns alunos possam ter confundido HPV com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), visto que este último é o principal foco das campanhas de prevenção e educação relacionadas à DST. Assim, além de demonstrar falta de conhecimento com relação ao HPV, este fato aponta para a necessidade de ampliar

as ações e os objetos da educação e da promoção da saúde relacionada com a prevenção de DST.

No âmbito social, observa-se uma grande diferença de renda familiar entre os colégios. De forma geral, os alunos do colégio particular demonstraram maior conhecimento que os alunos do colégio público. No estudo realizado por Taquette *et al.*, a renda familiar dos adolescentes que não apresentavam DST foi maior que a dos que apresentaram DST.⁷ Outro exemplo de que as DST podem ocorrer com maior frequência nas classes menos favorecidas foi observado em um estudo que analisou a distribuição social da aids no Brasil. Este estudo detectou que a velocidade de crescimento da epidemia da aids foi maior nas classes menos favorecidas.¹² Nosso estudo difere dos supracitados por não ter detectado a presença de DST nos entrevistados. No entanto, os resultados levam-nos a crer que o poder aquisitivo está relacionado com o nível de informação e com o acesso aos serviços de saúde, resultando num maior conhecimento dos alunos de colégio particular, que por sua vez detêm maior renda familiar.

O desconhecimento do tema e a citação de conceitos errôneos pelos entrevistados sugerem a necessidade de programas educativos voltados ao desenvolvimento de ações que visem à orientação, informação e esclarecimentos com relação ao HPV. Mas, para que programas de prevenção sejam bem-sucedidos, faz-se necessária a elaboração de um planejamento detalhado, no qual sejam consideradas as necessidades e características da população jovem, utilizando-se de diferentes recursos para atingir os adolescentes.¹³⁻¹⁵ A educação em saúde visando à prevenção de DST é importante neste contexto, visto que um dos principais

requisitos para influenciar o comportamento sexual em adolescentes é a informação sobre sexualidade e doenças sexualmente transmissíveis.¹⁵

Atualmente, considera-se que a persistência da infecção pelo HPV representa o principal fator de risco de desenvolvimento de câncer de colo do útero.¹⁶ Com relação às conseqüências que o HPV pode provocar caso não seja tratado, no colégio particular notou-se um conhecimento maior que no colégio público. É de grande importância os adolescentes saberem o risco que estão correndo. Profissionais de saúde e instituições de ensino devem estar atualizados para instruir quanto a prevenção e evolução da doença.

Muitos estudos têm detectado a permanência de mitos, preconceitos e fantasias envolvendo a sexualidade, demonstrando que a maior parte dos adolescentes pensa que as DST estão associadas a condição de homossexualismo, grupos de usuários de drogas e profissionais do sexo.¹⁵ No entanto, no presente trabalho, verificou-se que a maioria dos entrevistados está ciente de que qualquer pessoa pode adquirir o HPV, o que pode favorecer a implementação de atitudes educacionais de prevenção.

Com relação aos sintomas, a maior parte dos alunos tanto de escola pública quanto da particular, desconhece o assunto. Geralmente, a infecção pelo HPV não apresenta sintomas e, mesmo quando existe desenvolvimento da lesão, esta, a princípio, é indolor. Este fator faz com que as pessoas, principalmente os homens, não procurem assistência para se prevenirem do HPV e/ou se tratarem, mas, somente quando já estão infectados e às vezes quando já são portadores infectantes há algum tempo, dificultando o controle de qualquer doença.^{11,17}

No que diz respeito ao diagnóstico, 37,31% dos alunos do colégio particular e 66,67% dos alunos de colégio público não sabem como uma pessoa pode identificar se está infectada pelo HPV. Nota-se, por conseguinte, que os alunos não estão cientes quanto à verdadeira função do exame preventivo, sendo que, o Papanicolaou esteve presente em apenas 20,80% e 7,41% das respostas dos alunos dos colégios particular e público, respectivamente. É fundamental que os serviços de saúde orientem sobre a finalidade e a importância do exame preventivo, pois sua realização periódica permite reduzir em até 70% a mortalidade por câncer de colo uterino na população de risco.^{9,18}

A principal via de transmissão do HPV é através do contato sexual, podendo ser transmitido após uma única relação sexual com um(a) parceiro(a) infectado(a).^{4,15,19} Percebeu-se que em ambos os colégios os alunos têm consciência da necessidade do uso de preservativos durante a relação sexual e de que o mesmo oferece proteção às DST. Porém, alguns conceitos errôneos, como escolha do parceiro, relações sexuais sempre com o mesmo parceiro, uso de contraceptivo oral, banho após relação sexual, também foram citadas como métodos de evitar DST. Portanto, mais uma vez, observa-se a importância de programas educacionais que esclareçam sobre as maneiras adequadas de prevenção destas doenças.

No que diz respeito à prevenção do contágio pelo HPV, o preservativo masculino garante apenas proteção de contato. No entanto, pode haver lesões em regiões que não são protegidas pelo preservativo, possibilitando o contágio pelo vírus.¹¹ Na pes-

quisa realizada, a relação entre alunos que acham que o preservativo nem sempre protege e os alunos que acham que o preservativo é garantia total de proteção é de 1,15:1,0 e 3,15:1,0 nos colégios particular e público, respectivamente. Isto demonstra que no colégio público os alunos têm mais consciência de que o preservativo não é garantia de proteção total, apesar de terem demonstrado menos conhecimento em outros aspectos. No entanto, quando questionados sobre o uso do preservativo nas relações sexuais, não houve diferença significativa na porcentagem dos alunos que afirmaram o uso, nos dois colégios.

Apesar de a maior parte dos alunos não ter iniciado sua vida sexual, notou-se que, dentre os que já haviam iniciado, alguns a tiveram com uma idade bastante precoce. Ao mesmo tempo em que isto gera preocupação, por ser a imaturidade dos tecidos genitais um dos fatores que propicia a infecção pelo HPV^{1,7}, este dado também vem ao encontro da necessidade da aplicação da vacina contra o HPV ainda em pré-adolescentes, a partir dos 9 anos de idade, de modo a garantir que a mesma seja administrada antes da primeira exposição ao vírus.⁶

Ao serem questionados sobre o uso de preservativos durante a relação sexual, a maioria dos alunos alega utilizá-lo, contrariando outros estudos que revelam que apenas um terço ou menos dos jovens usam preservativo sempre. No entanto, não foi possível avaliar o uso efetivo do preservativo através deste questionário. É importante ressaltar que os adolescentes em geral sabem que o preservativo evita doenças, mas existe uma lacuna entre o nível de conhecimento e o uso efetivo da camisinha.⁷

Quando abordados com relação ao uso do preservativo com o surgimento de uma vacina contra o HPV, verificou-se que a maioria dos alunos respondeu que ainda o utilizaria para a sua proteção pessoal. Isto pode ser devido à conscientização da prevenção contra doenças sexualmente transmissíveis que não seriam evitadas com o uso da vacina contra o HPV. Assim, acredita-se que a vacina não irá, a princípio, desestimular o uso do preservativo. Esta será então mais uma estratégia para a redução da incidência de câncer de colo do útero na geração atual e na futura.⁶

Foi observado, em ambos os colégios, que somente 1 em cada 3 adolescentes faz acompanhamento ginecológico ou urológico; no entanto, as consultas deveriam ser realizadas semestralmente ou anualmente pois, ao iniciarem a atividade sexual, a probabilidade de adquirir infecções torna-se maior. Quando se fala de adolescentes, a importância desse acompanhamento torna-se maior, visto que estes apresentam alta prevalência dos chamados comportamentos de risco para as DST: início sexual precoce, múltiplos parceiros sexuais, relações sexuais desprotegidas, uso de álcool e drogas ilícitas.^{8,20}

Cabe-nos ressaltar que por fatores inibitórios tais como vergonha, culpa ou má vontade por parte dos entrevistados, alguns resultados podem estar subestimados.

CONCLUSÃO

O presente estudo realizado com alunos do ensino médio de colégios particular e público, revelou falta de informação e con-

ceitos equivocados a respeito das DST, principalmente do HPV. Apesar de os alunos do colégio particular terem demonstrado um conhecimento maior sobre esse assunto, o nível de informação por eles demonstrado ainda é inferior ao desejável.

Faz-se necessária a realização de estudos adicionais que demonstrem qual o perfil e o conhecimento de um maior número de adolescentes com relação ao HPV. É indiscutível a necessidade de campanhas educativas que possam suprimir a falta de informação, tornando os jovens menos susceptíveis à infecção pelo HPV e outras DST.^{2,10}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil Ministério da Saúde. Programa nacional de combate ao câncer de colo uterino. Disponível em <http://www.saude.gov.br/programas/cancer/estrategias.htm>. Acessado em: 21 Set 2005.
2. Distrito Federal. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Doenças sexualmente transmissíveis: manual de bolso. Brasília: PN DST/AIDS; 2000.
3. Ramos SP. HPV – Papilomavírus: um novo capítulo nas infecções vaginais. Disponível em: <http://www.gineco.com.br/HPVum.htm>. Acessado em: 16 Set 2005.
4. Carvalho JJM, Oyakawa NI. Conselho Brasileiro de HPV-Papilomavirus Humano. São Paulo: BG Cultural; 2000.
5. Brasil Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Recomendações básicas para o controle do câncer do colo do útero no Brasil, mimeografado, s.d.
6. FDA licenses new vaccine for prevention of cervical cancer and other diseases in females caused by Human Papillomavirus. FDA News: Rockville, 2006. Disponível em <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01385.html>. Acessado em: 14 Jun 2006.
7. Taquette SR, Vilhena MM, Paula MC. Doenças sexualmente transmissíveis na adolescência: estudo de fatores de risco. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2004; 37(3): 210-214.
8. Murta EFC. Infecção pelo Papilomavirus Humano em Adolescentes: relação com o método anticoncepcional, gravidez, fumo e achados citológicos. RBGO 2001; 23(4):217-221.
9. Fernandes AMS, Antonio DG, Bahamondes LG. Conhecimento, atitudes e práticas de mulheres brasileiras atendidas pela rede básica de saúde com relação às doenças de transmissão sexual. Cad Saúde Publica 2000; 16 (Supl.1):103-112.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Câncer do colo do útero. Brasília, 2003. Disponível em http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=326: Acessado em: 12 Set 2005.
11. Arcoverde MAM, Wall ML. Assistência prestada ao ser masculino portador do HPV: contribuições de enfermagem. J bras Doenças Sex Transm 2005; 17(2):133-137.
12. Fonseca MGP, Travassos C, Bastos FI, Silva NV, Szwarcwald CL. Distribuição social da AIDS no Brasil, segundo participação no mercado de trabalho, ocupação e status sócio-econômico dos casos de 1987 a 1998. Cad Saúde Pública 2003; 19(5):1351-1363.
13. Oliveira SHS, Dias MR, Silva, MIT. Adolescentes e AIDS: fatores que influenciam a intenção do uso de preservativo. J bras Doenças Sex Transm 2005; 17(1):32-38.
14. Galvão MTG, Alencar RA, Ferreira MLSM, Antunes RCFS. Sexualidade e conhecimentos das doenças sexualmente transmissíveis e AIDS entre adultos em um município do interior do nordeste brasileiro. J bras Doenças Sex Transm 2003; 15(3):31-40.
15. Souza MM, Borges IK, Medeiros M, Teles SA, Munar DB. A abordagem de adolescentes em grupos: o contexto da educação em saúde e prevenção de DST. J bras Doenças Sex Transm 2004; 16(2):18-22.
16. Rivoire WA, Capp E, Corleta HE, Silva ISB. Bases moleculares da oncogênese cervical. Revista Brasileira de Cancerologia 2001; 47(2): 179-184.
17. Silveira GPG, Pessini SA. Câncer do colo do útero: lesões precursoras, cap. 194, p. 2128-2149. In Halbe HW. Tratado de ginecologia. 3ª. Ed. São Paulo: Roca; 2000. 2471 p.
18. Brasil Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Câncer do colo do útero. Disponível em <http://www.inca.org.br/cancer/tipos/utero.htm>. Acessado em: 21 Ago 2005.
19. Nadal SR, Manzione CR, Horta SHC, Calore EE. Sistematização do Atendimento dos Portadores de Infecção Perianal pelo Papilomavirus Humano (HPV). São Paulo, 2004. [periódico na internet]. Disponível em http://www.sbc.org.br/revista/nbr244/P322_328.htm. Acessado em: 24 Out 2005.
20. Vieira M, Guimarães EMB, Barbosa MA, Turchi MD, Alves MFC, Seixas MSC. Fatores associados ao uso de preservativo em adolescentes do gênero feminino no município de Goiânia. J bras Doenças Sex Transm 2004; 16(3):77-83.

Endereço para correspondência:

IRENE CLEMES KULKAMP

Universidade do Sul de Santa Catarina
Curso de Farmácia- Habilitação Análises Clínicas
TECFARMA
Av. José Acácio Moreira, 787
Bairro Dehon, Tubarão, Santa Catarina, Brasil.
88704-375
E-mail: irenemail@gmail.com

Recebido em: 07/03/2006

Aprovado em: 07/06/2006

CONTRIBUIÇÃO DA CITOLOGIA DE PAPANICOLAOU PARA O DIAGNÓSTICO DE LEVEDURAS EM SECREÇÃO VAGINAL

CONTRIBUTION OF THE CYTOLOGY OF PAPANICOLAOU FOR THE DIAGNOSIS OF YEASTS IN VAGINAL SECRETION

Soraia S Carneiro¹, Rosane M Peralta², Terezinha IE Svidzinski³, Marcia EL Consolaro⁴

RESUMO

Introdução: candidíase vulvovaginal (CVV) é uma infecção causada pelo crescimento anormal de fungos do tipo leveduras na mucosa do trato genital. Ultimamente, tem crescido o interesse na utilização da citologia de Papanicolaou (Pap) no diagnóstico de infecções associadas a patógenos de transmissão sexual, mas o método tem sido pouco avaliado para CVV. **Objetivos:** avaliar a acurácia diagnóstica da citologia de Papanicolaou para o diagnóstico de fungos vaginais, bem como comparar os resultados da citologia com os da bacterioscopia de secreção vaginal (Gram) e cultura. **Métodos:** foram coletadas secreções cérvico-vaginais para Gram, Papanicolaou e cultura de leveduras, e as colônias crescidas na cultura foram contadas. As mulheres não foram triadas para sintomatologia de CVV e foram descartadas aquelas com outra infecção agente ou imunodeficiências. Foram realizados cálculos estatísticos de sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo e negativo, e frequência de falso-positivos e negativos, em três situações: na detecção de fungos independente da quantidade de colônias; nos casos com crescimento de 1-9 colônias; e naqueles com crescimento de ≥ 100 . **Resultados:** a cultura foi positiva em 35 pacientes (21,70%). Sem considerar o número de colônias, a sensibilidade do Gram e da citologia foram muito parecidas (67,65% e 62,85%), nos casos com crescimento de 1-9 colônias, de 37,50% e 50,00%, e nos casos com crescimento ≥ 100 colônias, de 86,61% e 78,26%. **Conclusão:** a citologia mostrou-se um método morfológico com eficiência muito semelhante e para pequenos números de colônias melhor do que o Gram para detectar leveduras vaginais, tornando-a perfeitamente aplicável na rotina laboratorial para este diagnóstico.

Palavras-chave: candidíase vulvovaginal, Gram, citologia de Papanicolaou, cultura

ABSTRACT

Introduction: vulvovaginal Candidiasis vulvovaginal (VVC) it is an infection caused by the abnormal growth of fungus of the type yeasts in the mucous membrane of the genital treatment. Lately, it has been increasing the interest in the use of the cytology of Papanicolaou (Pap) in the diagnosis of associated infections the pathogens of sexual transmission, but the method has been little appraised for VVC. **Objectives:** to evaluate the accuracy diagnostic of the cytology of Papanicolaou for the diagnosis of vaginal fungus, as well as to compare the results of the cytology with the one of the bacterioscopy of vaginal secretion (Gram) and culture. **Methods:** cervico-vaginal secretions were collected for Gram, Papanicolaou and culture of yeasts, and the grown colonies in the culture were counted. The women didn't go selected to symptomatology of VVC and they were discarded those with other infection agent or immunodeficiency. Statistical calculations of sensibility were accomplished, specificity, values positive and negative predictive, and frequency of false positive and negative, in three situations: in the independent detection of fungus of the amount of colonies; in the cases with growth of 1-9 colonies; and in those with growth of ≥ 100 . **Results:** the culture of it was positive in 35 patients (21,70%). Without considering the number of colonies, the sensibility of Gram and of the cytology they were very similar (67,65% and 62,85%), in the cases with growth of 1-9 colonies, of 37,50% and 50,00%, and in the cases with growth ≥ 100 colonies, of 86,61% and 78,26%. **Conclusion:** the cytology was shown a morphologic method with very similar efficiency and for small numbers of colonies better than Gram to detect vaginal yeasts, turning her perfectly applicable in the routine laboratorial for this diagnosis.

Keywords: vulvovaginal candidiasis, Gram, cytology of Papanicolaou, culture

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 18(1): 36-40, 2006

INTRODUÇÃO

Candidíase vulvovaginal (CVV) é uma infecção ocasionada pelo crescimento anormal de fungos do tipo leveduras na mucosa do trato genital. Estudos indicam que 20 a 25% das mulheres normalmente saudáveis e completamente assintomáticas apresentam culturas de secreção vaginal positivas para *Candida albicans*, o que presumivelmente representa uma colonização vaginal.

Estes microrganismos podem tornar-se agressivos como consequência de alguns fatores predisponentes¹. CVV é um dos diagnósticos mais frequentes na prática diária em ginecologia e o número de mulheres acometidas parece estar aumentando. Possui uma incidência aproximada de 25% e ocupa o segundo lugar entre as infecções cérvico-vaginais, precedida apenas pela vaginose bacteriana. Apesar de *C. albicans* ser o agente etiológico mais frequentemente encontrado nas vulvovaginites fúngicas, a prevalência de leveduras não-*C. albicans* tem revelado expressivo aumento²⁻⁴.

A CVV, às vezes de difícil tratamento, representa um problema sanitário de indiscutível importância. A maioria das mulheres apresenta pelo menos um episódio desta vaginite no decorrer de sua vida. A metade delas apresentará ao menos 2 ou

¹Pós-graduanda de Especialização em Citologia Clínica. Universidade Estadual de Ponta Grossa, PR - Brasil

²Doutora em Bioquímica. Professora Associada da disciplina de Bioquímica da Universidade Estadual de Maringá, PR Brasil

³Doutora em Micologia Médica. Professora Adjunta de Micologia Médica da Universidade Estadual de Maringá, PR - Brasil

⁴Doutora em Ciências Biológicas. Professora de Citologia Clínica da Universidade Estadual de Maringá, PR - Brasil

3 episódios anuais e em aproximadamente 5% a CVV se tornarã recorrente, ou seja, ocorrerão 4 ou mais episódios em 1 ano, acarretando em significativa alteração na qualidade de vida dessas pacientes⁵.

Os métodos diagnósticos mais utilizados para a CVV são o exame direto a fresco do conteúdo vaginal bem como o esfregaço corado do mesmo conteúdo (Papanicolaou, Gram, Giemsa ou azul de Cresil). A identificação da espécie envolvida não tem sido empregada na prática diária. Segundo alguns autores, é indicada nos casos nos quais a sintomatologia é muito sugestiva e todos os exames anteriores apresentaram-se negativos, ou na recorrência, para identificar a espécie responsável pelo processo^{6,7}.

Ultimamente, tem crescido o interesse na utilização da citologia de Papanicolaou (Pap) no diagnóstico de algumas infecções cérvico-vaginais associadas a patógenos de transmissão sexual, pois seria de grande valia a utilização de uma técnica laboratorial sensível, barata e altamente reprodutível como a citologia, que se tornaria uma importante alternativa diagnóstica nestes casos³. Sem dúvida, há mais de meio século a citopatologia é utilizada no diagnóstico de infecções cérvico-vaginais e vários trabalhos têm sido realizados para avaliar a sua acurácia diagnóstica para vaginoses bacterianas e tricomoníase⁸⁻¹³. No caso da CVV, ela permite a observação de leveduras e de pseudo-hifas, e também de alterações celulares que sugerem inflamação e/ou infecção¹⁴, contudo pouco tem sido avaliado.

OBJETIVOS

O presente estudo teve por objetivo avaliar a acurácia diagnóstica da citologia para o diagnóstico de fungos vaginais. Buscou também comparar os resultados da citologia com os de outra técnica morfológica, a bacterioscopia de secreção vaginal (Gram), que é a mais comumente utilizada na rotina laboratorial para este fim.

MÉTODOS

O presente estudo experimental foi realizado com secreções vaginais de mulheres de 14 a 66 anos que compareceram ao Laboratório de Ensino e Pesquisa em Análises Clínicas (LEPAC) da Universidade Estadual de Maringá-Paraná-Brasil para a realização de exames de secreção vaginal no período de abril a agosto de 2002. As pacientes não foram triadas conforme sintomatologia característica de CVV. Foram descartadas as amostras de mulheres que apresentaram infecção cérvico-vaginal por outro agente etiológico diagnosticado pelo Gram, Papanicolaou ou cultura, bem como aquelas com imunodeficiências, incluindo aids, diagnosticadas imunologicamente. Todas as mulheres participantes deste trabalho assinaram um termo de consentimento declarando-se cientes de que o material coletado seria utilizado para pesquisa, conforme aprovado pelo COPEP- Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos/UEM (Registro nº 007/2002, parecer nº 013/2002, CI nº 032/02).

Materiais vaginais foram obtidos para a confecção de esfregaços destinados à coloração de Gram para bacterioscopia e cultura para leveduras. A análise do Gram foi realizada à microscopia óptica em objetiva de 1.000 × para observação de leveduras e pseudo-hifas. As amostras para cultura foram semeadas em placas contendo Sabouraud Dextrose Ágar (Merck), acrescido de cloranfenicol (2 g/l), que foram incubadas a 35°C/48-72 horas e as colônias crescidas foram contadas. Um pool das colônias crescidas foi subcultivado em CHROMágar *Candida* (Probac®) para observação da pureza da cultura e também a cor das colônias. A partir desse meio seletivo diferencial seguiu-se a identificação das leveduras segundo metodologia clássica^{15,16}.

Para a colpocitologia foram coletadas amostras cérvico-vaginais através de técnica padrão VCE (vaginal-cervical-endocervical), com as quais foram confeccionados os esfregaços triplícies¹⁷, corados pela técnica de Papanicolaou. A análise foi realizada em microscopia óptica com aumentos de 100 × e 400 × para a determinação da presença de leveduras e pseudo-hifas¹⁸.

O número de colônias de leveduras contadas foi classificado conforme o descrito por Odds *et al.*¹⁹, como segue: 0 (ausência de crescimento); 1-9 colônias (colonização); 10-99 colônias (sugestivo de infecção) e ≥ 100 colônias (infecção).

Cada etapa do trabalho: cultura para fungos, leitura dos esfregaços de Gram e de citologia, foi realizada por três diferentes pesquisadores, de maneira que um não tinha acesso ao resultado do outro.

A cultura foi utilizada como *gold test* para a detecção de fungos vaginais. Foram realizados cálculos estatísticos de sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN), e frequência de falso-positivos (FP) e falso-negativos (FN). Esses parâmetros foram calculados em três situações: na detecção de fungos de forma geral, independente da quantidade de colônias contadas; nos casos em que a concentração de leveduras foi muito baixa (1-9 colônias); e naqueles com concentração de leveduras muito alta (≥ 100), através de dados de tabelas 2 × 2 e cálculo pela prova exata de Fisher. Foi utilizado o programa estatístico *statgraphics* versão 5.0.

RESULTADOS

Foram incluídas no estudo 161 pacientes, cuja frequência de cultura de secreção vaginal positiva para fungos foi de 21,70%, ou 35 pacientes. A Tabela 1 mostra a relação entre a espécie de levedura isolada e sua concentração indicada pelo número de colônias da mesma.

Como mostra a tabela 1, para a detecção de fungos vaginais, sem considerar o número de colônias, à cultura foi positiva em 35 casos. Para a metodologia de Gram, a positividade foi de 27 casos (23 coincidiram com a cultura), enquanto 134 foram negativos (122 coincidiram com a cultura). Para a citologia, a positividade foi de 26 casos (22 coincidiram com a cultura), enquanto 135 foram negativos (122 coincidiram com a cultura). Em razão desses dados foram calculados os parâmetros estatísticos para Gram e citologia para a detecção de fungos vaginais, descritos na tabela 2.

Tabela 1 – Relação entre as 35 leveduras isoladas e identificadas e o número respectivo de colônias nas amostras cérvico-vaginais coletadas no Laboratório de Ensino e Pesquisa em Análises Clínicas (LEPAC) da Universidade Estadual de Maringá – Paraná – Brasil, no período de abril a agosto de 2002

Leveduras	1-9		10-99		≥ 100		Total	
	n ^o	%	n	%	n	%	n	%
<i>Candida albicans</i>	3	8,57	2	5,71	16	45,71	21	60,00
<i>Candida glabrata</i>	2	5,71	1	2,86	6	17,14	9	25,71
<i>Candida parapsilosis</i>	1	2,86	-	-	1	2,86	2	5,72
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1	2,86	1	2,86	-	-	2	5,72
<i>Trichosporon</i> sp.	1	2,86	-	-	-	-	1	2,86
Total	8	22,86	4	11,43	23	65,71	35	100,00

Tabela 2 – Dados estatísticos comparativos entre Gram e citologia para a detecção de fungos vaginais, sem considerar o número de colônias, nas amostras cérvico-vaginais coletadas no Laboratório de Ensino e Pesquisa em Análises Clínicas (LEPAC) da Universidade Estadual de Maringá – Paraná – Brasil, no período de abril a agosto de 2002

Dados estatísticos (%)	Gram	Citologia
Sensibilidade	67,65	62,85
Especificidade	96,85	96,82
VPP	85,18	84,61
VPN	91,79	90,37
Falso-positivo	14,82	15,39
Falso-negativo	8,21	9,60

Tabela 3 – Descrição dos resultados das metodologias de citologia, Gram e cultura para o diagnóstico de fungos vaginais, e a associação das duas metodologias morfológicas, nas amostras cérvico-vaginais coletadas no Laboratório de Ensino e Pesquisa em Análises Clínicas (LEPAC) da Universidade Estadual de Maringá – Paraná – Brasil, no período de abril a agosto de 2002

Citologia	Gram	Cultura		Total
		Positiva	Negativa	
Positivo	Positivo	17	2	19
	Negativo	5	2	7
Negativo	Positivo	6	2	8
	Negativo	7	120	127

Tabela 4 – Dados estatísticos comparativos entre Gram e citologia para a detecção de fungos vaginais nos casos de contagem de colônias de 1-9 e ≥ 100, nas amostras cérvico-vaginais coletadas no Laboratório de Ensino e Pesquisa em Análises Clínicas (LEPAC) da Universidade Estadual de Maringá – Paraná – Brasil, no período de abril a agosto de 2002

Dados estatísticos (%)	Gram		Citologia	
	1-9	≥ 100	1-9	≥ 100
Sensibilidade	37,50	82,61	50,00	78,26
Especificidade	100,00	100,00	100,00	100,00
VPP	100,00	100,00	100,00	100,00
Falso-positivo	0,00	0,00	0,00	0,00
VPN	96,83	97,18	97,45	96,50
Falso-negativo	3,17	2,82	2,55	3,50

Na Tabela 3 são descritos os resultados da citologia, do Gram e da cultura para fungos vaginais, bem como a associação dessas duas técnicas. A partir destes dados, foi calculada a positividade para a detecção de fungos em material vaginal através da associação entre citologia e Gram. Esta positividade foi de 77,14%, sendo que para o Gram utilizado isoladamente o valor foi o mesmo, 77,14%, enquanto para a citologia, de 74,30%.

Nos oito casos com crescimento de 1-9 colônias de leveduras, o Gram foi positivo em três e a citologia em quatro. Nos 23 casos com crescimento de colônias de leveduras ≥ 100 , o Gram foi positivo em 19 e a citologia em 18. Através destes dados foram calculados os parâmetros estatísticos, descritos na Tabela 4. Considerando o número excessivamente baixo de leveduras com crescimento de 10-99 colônias ($n = 4$), estes dados foram desconsiderados para as interpretações.

DISCUSSÃO

No Brasil, graças a campanhas governamentais existentes, o número de mulheres sexualmente ativas que realizam periodicamente o seu exame de Papanicolaou é altamente significativo e, desta forma, se este exame for de valia para o diagnóstico de patógenos sexualmente transmitidos, como fungos vaginais, os mesmos seriam possivelmente detectados em um número muito grande de mulheres, sem a necessidade de realização de exames complementares²⁰. Adicionalmente, uma quantidade cada vez maior de médicos tem utilizado os resultados deste exame como base para o tratamento de patógenos cérvico-vaginais, o que leva a uma preocupação quanto ao desempenho da citologia nestes casos.

No presente trabalho, por meio de cultura para fungos, a frequência de isolamento de leveduras em secreção vaginal pela cultura foi de 21,70%, comparável ao obtido por Bauters *et al.*²¹, cujo isolamento foi de 20,10%. Já Cavalcante *et al.*²² isolaram leveduras em 35,00% das mulheres.

A especificidade para a detecção de fungos vaginais, independentemente do número de colônias, foi alta, tanto pelo Gram quanto pela citologia (96,85% e 96,82%, respectivamente), demonstrando que é muito alta a probabilidade de concordância entre Gram, citologia e cultura quando os resultados são negativos para fungos em secreção vaginal. Estes valores são semelhantes aos de Smith *et al.*²³ e Avilés *et al.*²⁰, cujos valores de especificidade se encontraram entre 98% a 100%, confirmando que a citologia é muito confiável, comparativamente ao Gram, ao excluir a presença de fungos vaginais.

Ainda sem considerar o número de colônias, a sensibilidade foi de 67,65% e 62,85%, para Gram e citologia, respectivamente. Isto demonstra que a probabilidade de ambas as metodologias morfológicas serem positivas em casos de cultura de secreção vaginal positiva para fungos é também muito semelhante. Gram é a metodologia comumente utilizada na rotina laboratorial para o diagnóstico de fungos vaginais, porém, quanto à citologia, nossos achados foram surpreendentes, pois a literatura descreve valores de sensibilidade muito mais baixos, de 3% a 49%^{20,23}. Além

disso, Thin *et al.*²⁴ descreveram que a citologia não deveria ser utilizada para este diagnóstico.

Segundo Craver & Abermanis²⁵, para testes propostos como *screening* para determinada patologia, como é o caso das duas metodologias morfológicas em estudo, a sensibilidade é mais importante que a especificidade, pois um bom teste aceita falso-positivos enquanto minimiza falso-negativos. A especificidade é mais importante para testes confirmatórios, como é o caso da cultura. Em nossos resultados, para detecção de fungos de forma geral, a frequência de falso-positivos para a citologia foi de 15,39% e para o Gram de 14,82%, já a frequência de falso-negativos foi de 9,60% para a primeira metodologia e 8,21% para a segunda. Desta forma, os valores falso-positivos são aceitáveis e superiores aos falso-negativos, que foram portanto minimizados. Considerando que os valores de sensibilidade da citologia foram muito superiores aos descritos na literatura, a nossa experiência respalda a recomendação do seu papel para predizer a presença de fungos em secreções vaginais.

Sapkal e Tehara²⁶, e Avilés *et al.*²⁰ descreveram que a citologia de Pap diagnosticou apenas 22,73% e 21,30%, respectivamente, dos fungos isolados pela cultura, diferindo em muito de nossos resultados, cuja positividade foi de 74,30%. Pode ser observado também que, em nossa casuística, a utilização conjunta das duas metodologias morfológicas, Gram e citologia, não implica em melhora no diagnóstico.

Considerando-se os resultados nos casos com crescimento de 1-9 colônias, pôde-se observar que a sensibilidade do Gram é mais baixa (37,50%) com relação à da citologia (50,00%), o que é surpreendente. Isto poderia ser explicado, ao menos em parte, pelo fato de a citologia, mesmo utilizando o corante de Pap, não ser o ideal para microrganismos, a própria metodologia prevê a análise de todo o esfregaço vaginal, pois a inspeção da lâmina é realizada em objetivos de pequeno aumento. Já na leitura dos esfregaços corados pelo Gram, que é realizada em imersão, apenas partes do esfregaço são inspecionadas, o que poderia acarretar na não visualização de leveduras quando as mesmas estão presentes na vagina em pequena quantidade. Esta maior detecção pela citologia é clinicamente importante, pois tem sido sugerido que a colonização vaginal por leveduras precederia a uma infecção clínica, representando condição predisponente⁵, que deve portanto ser diagnosticada.

Já para os casos com crescimento ≥ 100 colônias, a sensibilidade de ambas as metodologias eleva-se significativamente (82,61% para o Gram e 78,26% para a citologia). Isto nos leva a sugerir que nestes casos, em que provavelmente está ocorrendo infecção e a detecção é de extrema importância para direcionar o tratamento, tanto a citologia quanto o Gram demonstraram ser ótimos métodos diagnósticos, diferentemente do esperado para a citologia. Além disto, as especificidades, para ambas as metodologias em ambas as situações, de baixas e altas concentrações fúngicas, foi de 100%, contribuindo para a valorização destes métodos. Porém, analisando as duas metodologias morfológicas de maneira global, quando consideradas as duas situações de estudo com relação à quantidade de colônias, a citologia demonstrou ser o melhor método diagnóstico para fungos vaginais, uma

vez que apresentou melhores valores de sensibilidade também em baixas contagens de colônias.

CONCLUSÃO

A citologia mostrou-se um método morfológico com eficiência muito semelhante ao Gram para detectar fungos vaginais, tornando-a perfeitamente aplicável na rotina laboratorial para este diagnóstico. Isto reforça a importância da correta e minuciosa inspeção dos esfregaços cérvico-vaginais pelos citologistas, o que deve ter contribuído para o bom desempenho da citologia nesse estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sobel JD. Candidal vulvovaginitis. Clin Obstet Gynecol 1993; 36: 153-212.
- Aleixo Neto A, Hamdan JS, Souza RC. Prevalência de *Candida* na flora vaginal de mulheres atendidas num serviço de planejamento familiar. RBGO 1999; 21: 441-45.
- Ferraz MSH, Maluf MLF, Consolaro MEL, Shinobu CS, Svidzinski TIE, Batista MR. Caracterização de leveduras isoladas da vagina e sua associação com candidíase vulvovaginal em duas cidades do sul do Brasil. RBGO 2005; 27(2): 58-63.
- García R, Cabello RR, Talonia FC, Bonifaz A, Marquez FZ. Estudio de espécies de *Candida* no *albicans* e su relación com candidíasis vulvovaginal recorrente. Ginecol Obstet Méx 2002; 70: 431-36.
- Ziarrusta GB. Vulvovaginitis candidiásica. Rev Iberoam Micol 2002; 19: 22-4.
- Maeda MYS, Shirata NK, Pereira GMC, Pereira SMM, Yamamoto LSU. Identificação diferencial do *Mobiluncus* sp nas vaginoses bacterianas através do diagnóstico e sua importância na rede de saúde pública. Rev Bras Med 1994; 51: 361-64.
- Santos DR. *Gardnerella vaginalis*: estudo morfológico em esfregaços a fresco e pelo método de Papanicolaou e sua correlação clínica. J Bras Ginecol 1992; 102: 105-7.
- Burja IT, Shurbaji MS. Clinical impact of identifying *Trichomonas vaginalis* on cervicovaginal (Papanicolaou) smears. Diagn Cytopathol 2001; 24(3): 195-9.
- Davis JD, Connor EE, Clark P, Wilkinson EJ, Duff P. Correlation between cervical cytologic results and Gram stain as diagnostic tests for bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol 1997; 177(3): 532-5.
- Fan S, Ke Y, Li Q. Detection of bacterial vaginosis in gram stained vaginal smears and Papanicolaou stained cervical smears. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 1996; 76(4): 284-6.
- Lamont RF, Hudson EA, Hay PE, Morgan DJ, Modi V, Ison CA, Taylor-Robinson D. A comparison of the use of Papanicolaou-stained cervical cytological smears with Gram-stained vaginal smears for the diagnosis of bacterial vaginosis in early pregnancy. Department of Obstetrics and Gynaecology, Northwick Park and St Mark's NHS Trust, 1999.
- Petersen CS, Carl L, Alnor D, Thomsen U, Thomsen HK. Ignored trichomonal infestation diagnosed by Papanicolaou smear. Genitourin Med, 1995; 71: 257.
- Platz-Christensen JJ, Larsson PG, Sundstrom E, Wiqvist N. Detection of bacterial vaginosis in wet mount, Papanicolaou stained vaginal smears and in gram stained smears. Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 74: 67-70.
- Gompel C, Koss L. Citologia ginecológica e suas bases anatomoclínicas. São Paulo: Editora Manole; 1997.
- Kurtzman CP, Fell JW. The Yeast. A taxonomic study. 4ª Ed. Amsterdam: Editora Elsevier; 1998.
- Larone DH. Medically important fungi. A guide to identification. Washington: AMS Press; 1995.
- Bonfiglio TA, Erozan YS. Gynecologic cytopathology. Philadelphia: Ed. Lippincott-Raven; 1997.
- Silva Filho AM, Longatto Filho A. Colo uterino & vagina – processos inflamatórios. Rio de Janeiro: Revinter; 2000.
- Odds FC, Webster CE, Mayuranathan P, Simmons PD. *Candida* concentrations in the vagina and their association with signs and symptoms of vagina candidosis. J Med Veter Mycol 1988; 26: 277-83.
- Avilés AGP, Zaragoza CO, Barrera LT, Mota-Vasquez R, Rosas RP. Is the Papanicolaou smear useful as aid for diagnosing some sexually transmitted infections? Aten Primar 2001; 15: 222-26.
- Bauters TG, Dhont MA, Temmerman NHJ. Prevalence of vulvovaginal candidiasis and susceptibility to fluconazole in women. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 569-74.
- Cavalcante VLN Miranda AT, Portugal GMP. Rastreamento de candidose vaginal durante a prevenção do câncer cérvico-uterino. J bras Doenças Sex Transm 2005; 17(1): 44-8.
- Scmidt A, Noldechen CF, Mendling W, Hartzmann W, Wolff MH. Oral contraceptive use and vaginal *Candida* colonization. Zentralblatt fur Gynakologie 1997; 119: 545-49.
- Thin RN, Atia W, Parker JD, Nicol CS, Canti G. Value of Papanicolaou-stained smears in the diagnosis of trichomoniasis, candidiasis, and cervical herpes simplex virus infection in women. Br J Vener Dis 1975; 51: 116-18.
- Craver RD, Abermanis JG. Dipstick only urinalysis screen for the pediatric. Emergency room. Pediatric Nephrol 1997; 331-33.
- Sapkal R, Tehara S. Detection of Pathogenic Organisms in Chronic Cervicitis by Clinicopathology, Cytology and Microbiology. Governmental Medical College Hospital, Nagpur; 2000.

Endereço para correspondência:

MARCIA EDILAINE LOPES CONSOLARO

Departamento de Análises Clínicas – Universidade Estadual de Maringá – Av. Colombo, 5790, Maringá, PR, Brasil.
CEP: 87020-900.
Fone: (55 44) 3261-4795
E-mail: melconsolaro@uem.br

Recebido em : 07/03/2006

Aprovado em : 08/05/2006

A INFLUÊNCIA DO ESTIGMA NA REDE SOCIAL DO PORTADOR DE AÍDS

THE STIGMA INFLUENCE IN THE AÍDS HEARER ACQUAINTANCE NET

Edilene AA Silveira¹ & Ana MP Carvalho²

RESUMO

Introdução: a síndrome da imunodeficiência adquirida carrega consigo forte estigma social, que rotula seu portador de impróprio, imoral e inaceitável socialmente. Além do portador, pessoas da rede de relações próximas ao portador também podem tornar-se alvo de estigma e rejeição por serem vistas com o portador. **Objetivo:** identificar como o estigma aparece no discurso de pessoas que pertencem ao grupo de relações do portador e que comparecem ao horário de visita de um hospital geral. **Métodos:** coleta de dados através de entrevistas que posteriormente foram analisadas. **Resultados:** os conteúdos derivam das disposições adquiridas junto ao grupo social a que pertença, durante o tempo longo, o tempo vivido e o tempo presente. O visitante além dos conteúdos do tempo histórico é influenciado pelo tempo vivido, ou seja, pela convivência anterior com o doente. Essa experiência fará parte do tempo vivido do visitante e do visitado. **Conclusão:** hoje, apesar do aumento do conhecimento sobre a aids, o paciente e sua rede de relações ainda são submetidos a práticas de isolamento.

Palavras-chave: aids, enfermagem, preconceito

ABSTRACT

Introduction: aids carries a strong social stigma, which labels its bearer as unsuitable, immoral and socially unacceptable. Besides the bearer, the acquaintances of the Aids bearer may also suffer from stigma and rejection once they are seen as the bearer. **Objective:** the present work has as a goal identify how the stigma comes up in the speech of people who belong to the acquaintance net of the bearer and who frequent the general hospital in the visit time. **Methods:** the data collection happened through interviews. **Results:** the contents derive from the dispositions acquired together with the belonging social group during the long time, lived time and present time. The visitor, besides the contents of the historic time, is influenced by the lived time, i.e. by the previous living time with the ill person. This experience will make part of the visitor's and visited person's lived time. **Conclusion:** nowadays, despite the increased knowledge on Aids, the patient and his acquaintance net are still subject to isolation practices.

Keywords: aids, nursery, prejudice

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 18(1): 49-52, 2006

INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), tipificada pela sociedade como sendo letal e causadora de sofrimento intenso, carrega consigo forte estigma social, que rotula seu portador de impróprio, imoral e inaceitável socialmente¹.

O termo “estigma” foi criado pelos gregos, para denominar sinais corporais indicativos do *status* de quem os portava. Atualmente essa terminologia é definida como marca que aponta para um grupo, que determinada pessoa não deve ser plenamente aceita por possuir um atributo diferente. O estigma tem um efeito de descrédito muito grande, pois contém uma discrepância específica entre a identidade social real e a identidade virtual. Serve de base para uma ideologia usada para explicar a inferioridade do indivíduo e dar conta do perigo que ele representa para a sociedade².

Quando uma pessoa se torna estigmatizada, passa a ser rejeitada, tratada de modo reducionista. Ela pode se auto-isolar, tornando-se desconfiada, deprimida, hostil, confusa e ansiosa. Nos relacionamentos interpessoais encontram-se, de modo mais frequente, sentimentos de aceitação total e de inferioridade pela dificuldade em manter contato de igual para igual com outros integrantes do grupo que frequenta. O estigmatizado fica suscetível ao que os outros pensam sobre ele em relação ao seu defeito, graças a padrões que também incorporou da sociedade².

Diante da descoberta do HIV, o portador pode preocupar-se com o que a família e outras pessoas irão pensar e sentir sobre ele, a ter medo do preconceito e dificuldades em frequentar grupos por julgar-se indigno³.

Por outro lado, somente o fato de ser portador prejudica a situação social atual do indivíduo, suas relações sociais estabelecidas, sua imagem pessoal presente e futura, sua aparência e sua reputação. Por isso o esforço para escondê-lo torna-se parte de sua identidade e um segredo. O indivíduo tem necessidade de controlar essa informação, definindo para quem e quando dar a notícia. Essa decisão leva em conta fatores como honestidade, intimidade e avaliação do perigo ou prejuízos que o portador possa sofrer decorrentes dessa revelação^{2,4}.

¹Doutoranda do Programa de Enfermagem Psiquiátrica da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/Universidade de São Paulo - USP

²Docente do Departamento de Enfermagem Psiquiátrica e Ciências Humanas da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/Universidade de São Paulo - USP

Além do portador, pessoas da rede de relações próximas ao portador também podem tornar-se alvo de estigma e rejeição por serem identificadas com o portador.

Como enfermeira que trabalha com doentes de aids, observo que constantemente doentes e pessoas próximas se queixam de serem alvos de estigma. Não raro até mesmo os próprios profissionais também se sentem estigmatizados.

OBJETIVO

Identificar a maneira como o estigma aparece no discurso de pessoas que pertencem ao grupo de relações do portador.

MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, na Unidade de Doenças Transmissíveis (UETDI). Este é um hospital de referência terciária no atendimento à saúde de moradores de Ribeirão Preto e demais cidades pertencentes à DIR XVIII. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética deste hospital.

O estudo foi realizado na UETDI por ser esta uma unidade especializada em atender pessoas vivendo com HIV e aids. Essa unidade dispõe de 16 leitos para internação de clientes adultos

O horário de visitas é estabelecido das 15 h às 16 h, de segunda a sábado, sendo que cada cliente pode receber até dois visitantes. Aos domingos, esse horário é ampliado para ocorrer das 14 h às 17 h, e cada cliente pode receber um número maior e não estipulado de visitantes. Os visitantes revezam entre si para ver o cliente, pois somente duas pessoas podem vê-lo de cada vez. Há uma praça dentro da unidade, na qual os clientes que não estão em isolamento podem receber seus visitantes nos fins de semana.

A coleta de dados foi realizada no período de 19 de julho a 10 de agosto de 2003, na unidade de internação da UETDI, após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética do referido hospital.

Os participantes foram as pessoas que visitaram o paciente.

O visitante foi escolhido aleatoriamente. Ao chegar à unidade para visitar seu familiar/amigo, ele era questionado quanto à anuência em participar do estudo. Quando a resposta era afirmativa, após visitar o cliente, em realizados esclarecimentos sobre o objetivo do estudo e o visitante lia junto com o pesquisador o termo de consentimento livre e esclarecido, que era assinado ao final da leitura.

Eram realizados dois questionamentos: 1. Como é a experiência de estar visitando seu familiar/amigo internado aqui? 2. Como você sente o adoecimento do seu familiar/amigo internado aqui?

Antes de ser questionado, era solicitada a permissão para uso do gravador. A entrevista tinha em média 30 minutos.

Participaram do estudo dez pessoas, com idades entre 18 e 87 anos, sendo nove mulheres e um homem. Quatro eram irmãos, três mães, uma tia e uma comadre do paciente.

Durante a coleta de dados objetivamos apreender representações sociais sobre o estigma

A interpretação dos dados segue os passos sugeridos pela representação social: transcrição da entrevista, leitura flutuante do material, retorno aos objetivos da pesquisa e definição clara do objeto, mapeamento do discurso, transposição das associações para gráficos⁵.

Fundamentação

A presente investigação encontra-se fundamentada no conceito de representação social e na abordagem teórico metodológica formulada por Spinka⁶.

Representação social é definida como construções contextualizadas resultantes das condições em que surgiram, expressões da realidade intra-individual. Elas são compartilhadas socialmente, tendo a finalidade de compreender o contexto social e ideativo, dando sentido ao mundo. A autora entende que o sujeito social tem uma história social e pessoal. Ele está imerso numa determinada situação social e cultural, influenciando e sendo influenciado por ela. Desse modo, o sujeito, ao tentar compreender o mundo e dar sentido a ele, utiliza experiências ocorridas no seu contexto social e cultural segundo o tempo histórico e o tempo presente, mediante o fluxo de acontecimentos ocorridos no tempo curto⁶.

Portanto, contexto é o espaço social em que a ação acontece a partir da perspectiva temporal e no qual o tempo pode ter diferentes durações⁵:

Tempo curto ou presente é aquele marcado pelas interações face a face, no qual a representação ocorre no nível pessoa a pessoa. Nele há busca pela funcionalidade da representação, sendo que o contexto é a interação e a retórica que a pontua.

Tempo vivido corresponde às experiências sociais da pessoa durante sua vida, abarcando, portanto, o processo de socialização. Os conteúdos derivam das disposições adquiridas junto ao grupo social que pertence.

Tempo longo ou histórico é aquele que se refere ao imaginário social, ou seja, aos conteúdos culturais acumulados pela sociedade e vividos ao longo da história, durante a qual ocorreram diferentes discursos pertencentes a épocas diversas. São derivados de reinterpretações variadas do conhecimento. Isso se faz presente no saber do indivíduo pela reprodução social. Esse é o nível da consciência compartilhada pela sociedade.

Ao representar a realidade, o indivíduo o faz mediante experiências subjetivas adquiridas na situação em que vive. Ao ser inquirido sobre determinado assunto, posiciona-se frente ao mesmo e em relação a outros sujeitos, representando sua experiência contextualizada e socialmente construída, por meio da linguagem falada ou escrita. Esse discurso pode estender-se do passado ao futuro infinito, utilizando, inclusive, falas de pessoas ausentes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estigma irá permear os três tempos, como veremos a seguir:

Tempo curto:

Não sei de um medo assim... sei lá. Uma coisa, não sei te explicar, não sei te passar pra você. É um medo que a gente tem. (Visitante 3)

Ah, minha filha, já que ela está lá em cima naquela enfermaria, se afaste, é perigoso! Como é que você vai lidar com um aidético?. (Visitante 7)

O visitante percebe que a aids aconteceu com a pessoa que lhe é próxima. Admitir um preconceito em relação a ela pode pressupor abandono e esse visitante precisa vencer o preconceito que foi mobilizado pelo estigma, para que possa estar perto de alguém de quem ele gosta. Uma das maneiras é a negação. Para esse visitante pode ser mais fácil dizer que sente um medo inexplicável.

O conhecimento do diagnóstico gera emoções confusas e contraditórias⁷.

Tempo vivido:

É um medo, não um preconceito. Eu sei, eu estudei um pouco. Eu sei, isso daí é pra pessoas que não são formadas. Não tem nada a ver. Mas é um medo que você tem. (Visitante 3)

A negação do preconceito novamente aparece atrelada ao fato de que pressupõe abandono. Para sustentar essa negação, o visitante busca suporte em fatos que ocorreram na sua vida, como, por exemplo, a não aceitação de que pessoas que tenham estudado sejam preconceituosas. Elas negam esse atributo diferencial para poderem enfrentar melhor a doença.

Tempo longo:

... tá sendo bom pra mim e está sendo bom... pra mim poder ajudar outras pessoas, porque de maneira nenhuma eu tenho preconceito sobre isso. Eu não tenho preconceito não. Eu não sou racista, não sou preconceituosa, eu pra mim. (Visitante 6)

Achamos ruim porque meus filhos todos, ninguém nunca andou em orgias. Ele gostava de farra. Trabalhava muito mas era muito... ele tomava banho meia-noite, chegava de manhã em casa. Eu cansava de falar, cansava de pedir. Ele é o caçula... Ainda, ele era mandão, ele era dono dele, né? Agora... pegou a doença... Você vê, ele era tão sabido, como ele foi burro de pegar? Ele ensinava tanta gente. (Visitante 4)

A aids desde o início tem suscitado temores conscientes e inconscientes nas pessoas. Esse atributo é repulsivo aos olhos da sociedade, que marca o indivíduo e induz as pessoas a se afastarem dele. Por isso, preconceito significa abandono.

A lepra foi a primeira doença na humanidade que submeteu os doentes à exclusão social e ao recolhimento asilar⁸. Esse enfrenta-

tamento foi aplicado, posteriormente, à tuberculose, ao câncer e, hoje, à aids.

A forma como se deu o contágio pode influenciar o comportamento da família e dos amigos, potencializando o estigma. As pessoas próximas sentem-se compelidas a saber a conduta que determinou a doença, quando ficam sabendo sobre o diagnóstico. Afinal, socialmente, a aids é indicativa de condutas reprováveis e é vista como punição a elas⁹.

O tempo histórico traz indícios da maneira como a aids tem sido elaborada ao longo do tempo. Inicialmente não havia conhecimento estruturado sobre a doença, o que influenciou pessoas que não haviam se contaminado a adotar atitudes discriminatórias com a finalidade de se protegerem do contágio. Hoje, apesar do aumento do conhecimento sobre a aids, os acometidos e sua rede de relações ainda são submetidos a práticas de isolamento.

CONCLUSÃO

Durante o decorrer do tempo, a sociedade constrói conhecimentos e variadas formas de elaborar a aids. Essa experiência é historicamente compartilhada e influencia cada pessoa pertencente à rede de relacionamentos do portador.

O preconceito e a discriminação que são sofridos pelo portador de aids também foram historicamente elaborados, antes mesmo do surgimento da aids. As práticas de isolamento foram adotadas em relação à lepra. As doenças foram mudando ao longo do tempo junto com o enfrentamento ao estigma⁸.

O visitante, além dos conteúdos do tempo histórico, é influenciado pelo tempo vivido, ou seja, pela convivência anterior com o doente. Por outro lado, o visitante integra vários grupos e recebe influência destes. Todas essas predisposições culminam no tempo curto, no qual as representações ocorrem pessoa a pessoa⁵.

Ao exercer seu papel, o visitante vive o evento fazendo parte do grupo de relações sociais daquele cliente, e sua função é fornecer-lhe apoio; afinal, o ato de visitar é um tipo de suporte¹⁰.

Essa experiência fará parte do tempo vivido do visitante e do visitado. Quando eles relatarem tal vivência para outras pessoas, incluindo aquelas que vivem situações semelhantes ou não, poderá influenciar a elaboração do conteúdo relacionado com a aids pertencente ao tempo histórico daquela comunidade.

Essa é uma das maneiras que pode reduzir gradativamente o estigma aplicado aos clientes, por fornecer base para atitudes apresentadas pela sociedade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kubler-Ross E. Sobre a morte e o morrer. São Paulo: Martins Fontes; 1989.
2. Goffman E. Estigma: notas sobre a manipulação da identidade deteriorada. 4ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1988.
3. Fernandes H, Neman F. A (re)organização do querer viver social-familiar: uma história oral de portador de aids. Revista Paulista de Enfermagem 2002; 21(2): 126-32.
4. Black LW. A aids e o segredo. In: Iber-Black E. et al. Os segredos na família e na terapia familiar. Porto Alegre: Artes médicas; 1994. p. 351-64.
5. Spink MJP. Permanência e diversidade nas representações sociais da hipertensão arterial essencial. Temas em Psicologia 1994; 2: 199-212.

6. Spink, MJP. O conceito de representação social na abordagem psicossocial. *Cadernos de Saúde Pública* 1993; 9(3): 300-8.
7. Castro R, Eroza E, Manca MC, Hernandez JJ. Estratégias de manejo em torno al VIH/SIDA a nível familiar. *Salud Pública México* 1997; 39(1): 32-43.
8. Antunes JLF. Hospital: instituição e história social. São Paulo: Letras e Letras; 1991.
9. Hanan J. A percepção social da aids: raízes do preconceito e da discriminação. Rio de Janeiro: Revinter; 1994.
10. Antonucci TC, Akiyama H. Convoys of attachment and social relations in children, adolescents and adults. In: Hurrelmann K, Nestmann F. *Social Networks and social support in childhood and adolescence*. Berlin: Aldine de Gruyter; 1944. p. 37-52.

Endereço para correspondência:**EDILENE APARECIDA ARAÚJO DA SILVEIRA**

Rua Equador, 365 – Vila Carvalho

14075-300 – Ribeirão Preto/SP

Tel: 55 016 8112-3830

E-mail: edileneap@yahoo.com.br

Recebido em: 07/06/2006

Aprovado em: 17/07/06

A PARCERIA SEXUAL NA VISÃO DE MULHERES PORTADORAS DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA – HIV

SEXUAL PARTNERSHIP ACCORDING TO WOMEN WITH THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

*Elucir Gir¹, Silvia RMS Canini¹, Milton J Carvalho²,
Marinézia AP Palos³, Renata K Reis¹, Geraldo Duarte⁴*

RESUMO

Introdução: vários fatores influenciam a vulnerabilidade da mulher para a aquisição do HIV, dentre eles baixa percepção de risco e desconhecimento sobre comportamentos de risco de sua parceria sexual. **Objetivo:** investigar a percepção de mulheres portadoras do HIV/aids sobre comportamentos de risco para aquisição de infecção e sua parceria sexual. **Métodos:** estudo descritivo exploratório realizado no ambulatório de moléstias infecto-contagiosas de ginecologia de um hospital-escola do interior paulista. Entrevistaram-se 50 mulheres portadoras do HIV, em seguimento clínico puerperal, adotando-se um roteiro de entrevista. Utilizou-se o programa EPI-INFO 6.0, para a análise dos dados. **Resultados:** as mulheres investigadas apresentaram baixa percepção sobre riscos para aquisição do HIV/aids: 36 (72%) delas tiveram conhecimento de sua infecção, casualmente, e 33 (66%) relataram não ter nenhum comportamento de risco para a aquisição desse vírus. Para 42 (84%) mulheres, a aquisição do HIV foi atribuída à via sexual, e a maioria considerou o primeiro ou o segundo parceiro como o infectante. Dentre os aspectos do comportamento do parceiro tido como “infectante”, as mulheres citaram fatores de riscos isolados; a maioria, 38 (76,0%), relatou mais de um fator de risco associado. **Conclusão:** a prevenção da transmissão sexual deve-se constituir numa das principais metas dos programas de educação em saúde, buscando sensibilizar os indivíduos a adotarem comportamentos mais sexuais seguros. Com crescente aumento de HIV/aids entre a população feminina, não apenas estratégias preventivas específicas devem ser direcionadas a essa clientela, também deve haver a conscientização masculina sobre a sua co-responsabilidade pela saúde sexual e reprodutiva de suas parceiras.

Palavras-chave: HIV, mulheres, comportamento sexual

ABSTRACT

Introduction: various factors influence the vulnerability of women to acquire HIV, including low perceived risk and lack of knowledge about their sexual partners' risk behaviors. **Objective:** examine how women with HIV/aids perceive risk behaviors related to acquiring the infection and to their sexual partners. **Methods:** a descriptive and exploratory study was carried out at the outpatient clinic for infectious-contagious diseases and gynecology of a teaching hospital in the interior of São Paulo State. We interviewed 50 women with HIV, who were under clinical follow-up during the puerperium, using an interview script. EPI-INFO 6.0 was used for data analysis. **Results:** participants presented low perceived risk to acquire HIV/aids; 36 (72%) of them found out about their infection by chance and 33 (66%) informed they did not perform any risk behavior to acquire this virus. Forty-two women (84%) attributed their HIV infection to sexual intercourse, and most of them considered their first or second partner as the source of infection. As to the aspects of their partners' behavior considered as a “source of infection”, these women mentioned isolated risk factors, and 38 of them (76.0%) indicated more than one associated risk factor. **Conclusion:** health education programs should adopt prevention of sexual transmission as one of their main targets, with a view to making people aware of the need to adopt safe sexual behavior. In view of the advancement of HIV/aids in the female population, specific prevention strategies need to be directed at this clientele, and men need to be made aware of their co-responsibility for the sexual and reproductive health of their partners.

Keywords: HIV, women, sexual behavior

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 18(1): 53-57, 2006

INTRODUÇÃO

A mudança do perfil epidemiológico da transmissão sexual do vírus da imunodeficiência humana (HIV), da categoria homossexual para a heterossexual, registrou-se de modo expressivo com a inserção das mulheres no curso da epidemia da aids, constatada pela proporção de infecção pelo HIV homem/mulher de 16:1, no

início da epidemia, chegando a 1,5:1, nos últimos anos. A aids foi a principal causa de mortalidade entre mulheres maiores de 13 anos, no estado de São Paulo, em 2004, apontando a magnitude com que a doença atingiu a população feminina (94,8% dos óbitos)¹.

Até o final da década de 1980, as mulheres não haviam adquirido ainda “visibilidade” quanto à expansão da epidemia da aids, vista até então como uma doença de homossexuais masculinos de usuários de drogas injetáveis e de hemofílicos/transfundidos, os chamados grupos de risco². Esta concepção marcou a história da epidemia da aids, no Brasil, e contribuiu para a sua disseminação entre as pessoas que não se incluíam no grupo de risco, particularmente as mulheres. Os papéis de gênero, que determinam as funções sociais de homens e mulheres na sociedade podem con-

¹Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Departamento de Enfermagem Geral e Especializada – Núcleo de Aids e Doenças Sexualmente Transmissíveis (NAIDST).

²Faculdade de Medicina do ABC Paulista.

³Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Enfermagem.

⁴Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

tribuir para a vulnerabilidade destas últimas visto que a utilização de um dos métodos de prevenção para a aquisição do HIV, o preservativo masculino, depende da concordância dos homens. Também o preservativo feminino desponta como método que beneficia e protege as mulheres contra a concepção e a aquisição do HIV, porém seu uso nem sempre é uma realidade, mesmo entre as que têm parceiro soronegativo ao HIV³⁻⁵.

O número de mulheres com aids, no Brasil, mostra que apesar da ampla divulgação da epidemia, esta clientela tem dificuldade para mudar seus hábitos, mesmo sendo as vias de transmissão do HIV conhecidas por grande parte das mulheres, o que ocorre é que os fatores psicossociais que favorecem a aquisição do vírus pelas mulheres, devem ser mais bem enfocados e divulgados a essa população, pois se bem compreendidos poderão dar maior efetividade aos atuais programas de prevenção⁶.

OBJETIVOS

Identificar aspectos da vulnerabilidade da mulher portadora do HIV/aids quanto à sua percepção acerca dos fatores e dos comportamentos de risco para a infecção do HIV/aids e sua parceria sexual.

MÉTODOS

A população-alvo deste estudo descritivo exploratório foi constituída por 305 mulheres soropositivas ao HIV-1, em seguimento clínico puerperal no Ambulatório de Moléstias Infecto-Contagiosas da Ginecologia de um hospital-escola do interior paulista. A população de acesso, na realidade, foi composta por 258 mulheres, devido à exclusão das que foram a óbito no período de seguimento. A amostra, então, contou com 50 mulheres soropositivas ao HIV-1, número que correspondeu a 19,4% da população de acesso.

A seleção das mulheres foi feita por meio de uma tábua de números randômicos. A cada mulher foi atribuído um número e quando uma delas não se enquadrava em algum dos itens de inclusão, sorteava-se outro número.

Fizeram parte da pesquisa as mulheres soropositivas ao HIV-1 em que pelo menos uma de suas gestações tivesse resultado em feto vivo, com atendimento feito no referido hospital; compareceram aos retornos médicos no ambulatório especializado; receberam o diagnóstico de infecção pelo HIV-1 antes ou durante o pré-natal ou na ocasião do parto; conhecessem sua condição sorológica há pelo menos 6 meses; concordaram em participar da pesquisa e que apresentaram condições clínicas e/ou emocionais para participar da entrevista.

Elaborou-se um roteiro de entrevista semi-estruturado, que foi submetido à validação de forma e conteúdo por três profissionais especialistas na temática. As entrevistas tiveram duração de 30 a 50 minutos, com média de 40 minutos, e foram realizadas no próprio ambulatório, na ocasião do retorno médico agendado. Expliou-se o objetivo do trabalho a cada um dos sujeitos e solicitou-

se sua aquiescência formal para a gravação da entrevista, sendo também assegurado o seu anonimato.

Os dados complementares foram obtidos por meio de consulta ao prontuário de cada paciente e o presente estudo teve início após a sua aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa do referido hospital. Utilizou-se o EPI-INFO 6.0 para armazenar e analisar os dados, tratados através de porcentagem simples, média, moda ou tratados através de porcentagem simples, média, moda e teste de significância entre duas proporções.

RESULTADOS

Quanto aos dados sociodemográficos das mulheres, identificou-se que, em relação ao estado civil, 22 (44%) delas eram amasiadas; 14 (28%), solteiras; 10 (20%), casadas e 4 (8%), viúvas. A faixa etária predominante em 33 (66%) pacientes era de 22 a 27 anos, ficando a idade modal em 22 anos e a média em 25,1 anos. Dentre os indivíduos, de um modo geral, o intervalo entre 15 e 49 anos é o que abriga maior número de casos com infecção pelo HIV, em todo o mundo².

Com relação ao grau de escolaridade, 2 (4%) mulheres eram analfabetas; 42 (84%) tinham o ensino fundamental incompleto; 4 (8%), ensino médio incompleto; 1 (2%), ensino médio completo e 1 (2%), ensino superior incompleto.

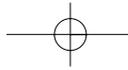
Quando questionadas sobre o tempo decorrido desde o resultado do teste que revelou a sua soropositividade ao HIV até o momento da entrevista, observou-se uma variação de 6 meses a 6 anos e 11 meses (**Tabela 1**).

Com relação ao motivo que as levou a realizar o teste sorológico anti-HIV, 30 (60%) mulheres relataram como motivo a gravidez ou a ocasião do parto; apenas 7 (14%) o realizaram por iniciativa própria (**Tabela 2**).

As respostas alocadas na Tabela 2 podem se categorizadas em dois grupos: o que conduz a um diagnóstico por acaso e o sugestivo. Nesse sentido, observa-se que a maioria das mulheres investigadas soube da sua condição de portadora do HIV em diferentes situações. Se se considerarem as respostas "iniciativas da paciente" (7%-14%) e edido do médico porque o parceiro era suspeito ou confirmado como soropositivo" (7%-14%), como

Tabela 1 - Distribuição das respostas atribuídas por 50 mulheres soropositivas ao HIV-1, segundo o tempo de conhecimento do diagnóstico. Ribeirão Preto, 1998

Tempo de conhecimento do diagnóstico	n	(%)
6 a 11 meses	9	18
1 ano a 1 ano e 11 meses	8	16
2 anos a 2 anos e 11 meses	8	16
3 anos a 3 anos e 11 meses	5	10
4 anos a 4 anos e 11 meses	13	26
5 anos a 5 anos e 11 meses	6	12
6 anos a 6 anos e 11 meses	1	2
TOTAL	50	100

**Tabela 2** – Distribuição das respostas atribuídas por 50 mulheres soropositivas ao HIV-1, segundo os motivos que determinaram a realização do teste anti-HIV-1. Ribeirão Preto, 1998

Motivo do 1º teste	N	N°	f(p)	f(p')	Z	α
Pedido médico – pré-natal/parto	30	30	0,60	0,60	3,33	< 0,001
Pedido médico – DST	1		0,02			
Pedido médico – parceiro HIV/suspeito	7		0,14			
Aborto	1		0,02			
Iniciativa da paciente	7	20	0,14	0,40		
Triagem – banco de sangue	1		0,02			
Triagem cadeia	2		0,04			
Problemas clínicos gerais	1		0,02			
TOTAL	50		1,0		1,00	–

Tabela 3 – Distribuição das respostas atribuídas por 50 mulheres portadoras do HIV-1, segundo o número do parceiro sexual tido como “infecante”. Ribeirão Preto, 1998

Nº do parceiro considerado “contaminador”	N	n°	f(p)	f(p')	Z	α
1º	15	0,30	30	0,68	6,0	< 0,001
2º	19	0,38	38			
3º	2	0,04	4			
4º	5	0,10	10	0,32		
5º	3	0,06	6			
Não sabe	6	0,12	12			
TOTAL	50	1	100		1,00	–

Tabela 4 – Distribuição das respostas atribuídas por 50 mulheres soropositivas ao HIV-1, no que diz respeito ao número do parceiro tido como infectante e o número de parceiros total. Ribeirão Preto, 1998

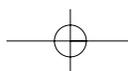
Nº total de parceiros	Número de parceiro(s) tido(s) como infectante(s)								Total
	1º	2º	3º	4º	5º	NS*	I *	NH*	
1	6	0	0	0	0	0	1	0	7
2	5	10	0	0	0	0	0	0	15
3	1	8	1	0	0	0	0	0	10
4	0	1	0	3	0	2	0	0	6
5	2	0	1	2	2	0	0	0	7
6	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Não sabe	0	0	0	0	0	2	0	1	3
≥ 7	1	0	0	0	0	0	0	0	1
TOTAL	15	19	2	5	3	4	1	1	50

* NS = Não sei; I = indeterminado; NH = nenhum.

Tabela 5 – Distribuição dos fatores/marcadores de risco (isolados ou associados) à infecção pelo HIV-1 referidos pelas mulheres enquanto fatores próprios, do parceiro tido como infectante e do parceiro dos últimos 6 meses. Ribeirão Preto, 1998

Fator de Risco	Paciente	Parceiro infectante	Parceiro dos últimos 6 meses
Droga EV	2 (4)	12 (24)	3 (6)
Vários parceiros	6 (12)	6 (12)	2 (4)
Não sabe	–	12 (24)	26 (52)
DST	2 (4)	–	1 (2)
Droga EV + vários parceiros	2 (4)	13 (26)	6 (12)
Nenhum	33 (66)	–	–
Vários parceiros + DST	1 (2)	1 (2)	–
Vários parceiros + alcoolismo	1 (2)	2 (4)	1 (2)
Transfusão + droga EV	1 (2)	–	–
Droga EV + álcool + vários parceiros	2 (4)	3 (6)	–
Droga EV + vários parceiros + DST	–	1 (2)	2 (4)
Não tem parceiro	–	–	9 (18)
TOTAL	50 (100)	50 (100)	50 (100)

Droga EV = uso endovenoso e compartilhado de droga ilícita; DST = doença sexualmente transmissível.



motivos “sugestivos”, tem-se um total de 14 (28%) indivíduos, daí conclui-se que 36 (72%) mulheres souberam da sua infecção casualmente.

Assim, constata-se que o número de mulheres que teve conhecimento de seu diagnóstico de infecção casualmente, durante o pré-natal ou parto, é significativo (teste entre proporções, $z = 3,33$) o que confirma a hipótese de que a proporção desse segmento é muito maior que de todos os outros motivos mencionados pelas mulheres, sujeitas desta investigação, para conhecimento do seu diagnóstico de portadora de HIV.

Sobre a via de aquisição do HIV, 42 (84%) mulheres mencionaram o sexo; 5 (10%) associaram sexo e exposição sanguínea e 3 (6%) não souberam informar como se infectaram.

Com relação aos seus parceiros sexuais, questionou-se qual número ordinal corresponderia ao parceiro que ela considerava como infectante. Em resposta, 15 (30%) mulheres referiram ter se infectado com o primeiro parceiro sexual; e 19 (38%, no relacionamento com o segundo parceiro e 10 (20%) mulheres indicaram o terceiro, o quarto ou o quinto parceiro como infectantes. As demais afirmaram não saber o número correspondente, devido à multiplicidade de parceiros, ou ainda por não terem certeza se a aquisição do vírus foi realmente pela via sexual (**Tabela 3**).

Uma proporção significativa de mulheres atribuiu o evento infectante ao parceiro de número 1 ou 2, hipótese que foi aceita ($z = 6,0$). É perfeitamente compreensível que algumas mulheres indicaram o seu primeiro parceiro como o infectante, pois tiveram apenas ele e, tampouco, estiveram expostas a outros fatores de risco; estas só souberam da sua condição de portadora do vírus, posteriormente.

Na **Tabela 4**, observa-se a distribuição do número de parceiros tidos como infectantes, em relação ao número total de parceiros. Surpreenderam, entretanto, as respostas de 10 mulheres que referiram como infectante o seu segundo parceiro. Questiona-se como isso é possível, se desconheciam a condição sorológica do antecedente. O fato de a condição sorológica do segundo ter sido definida, não isenta os antecessores não-testados, que poderiam ser também soropositivos.

Os fatores e/ou marcadores de risco isolado ou associado da paciente e do parceiro tido como infectante e dos parceiros dos últimos 6 meses estão apresentados na **Tabela 5**. Quanto às mulheres, observou-se que pelo menos 33 (66%) referiram não apresentar nenhum fator de risco intrínseco para contrair o HIV, citando seu fator de risco como extrínseco, representado por seu parceiro sexual.

Considerando-se o aspecto previamente apresentado de que 15 (30%) mulheres citaram como causa de contaminação o primeiro parceiro sexual, e outras 19 (38%) o segundo, nota-se claramente a baixa percepção de risco que estas mulheres têm, fator importante para sua vulnerabilidade à infecção pelo HIV. As outras 16 participantes apresentaram outros fatores ou marcadores de risco, com destaque para o indicativo de terem pelo menos cinco parceiros sexuais.

No que diz respeito ao parceiro tido como “infectante”, 38 (76%) mulheres citaram fatores de riscos isolados ou associados para estes, e 12 (24%) informaram não conhecer o fator de risco do parceiro. Destaca-se que cinco mulheres citaram como via de

aquisição a sexual, associada à sanguínea e três não souberam precisar a via de contágio.

Compartilhar drogas por via endovenosa foi o fator de risco mais citado para o parceiro infectante, seguido pelas parcerias sexuais múltiplas.

Quanto ao número de parceiros sexuais, após conhecimento da soropositividade, 25 (50%) mulheres informaram que continuaram se relacionando apenas com um parceiro, ou seja, o atual na época da entrevista; 17 (34%) afirmaram ter tido um novo parceiro; 4 (8%), dois novos parceiros; 1 (2%), quatro parceiros, e 2 (4%), acima de seis. Um dado que merece destaque refere-se a uma das mulheres, que mencionou um número incontável de parceiros. Pelo exposto, evidencia-se que 24 (48%) delas tiveram pelo menos um novo parceiro após seu diagnóstico, o que mostra a necessidade de se desenvolverem trabalhos educativos e preventivos voltados a essa população.

Das 41 mulheres que tinham parceiro na época da entrevista, 25 (61%) não souberam referir se ele apresentava ou não algum fator de risco; isto evidencia que, provavelmente, certa parcela destas pessoas não revelou seus reais comportamentos de risco. Por outro lado, alguns destes parceiros poderiam estar isentos de fatores intrínsecos e caso este relacionamento tivesse ocorrido de maneira desprotegida poder-se-ia constituir num fator de risco para o HIV e outras DST.

Ao serem questionadas sobre o uso de preservativo, a maioria informou que nunca o usara antes do diagnóstico, e que mesmo após o conhecimento do diagnóstico exerciam práticas sexuais desprotegidas, não usando o preservativo sistematicamente. A persistência da subestimação da infecção pelo HIV também é evidenciada pela falta de interesse em buscar fatores de risco em seu parceiro e pela sua despreocupação em relação às doenças sexualmente transmissíveis (DST), de modo geral.

DISCUSSÃO

Parcela importante das mulheres declarou-se casada; o estado civil pode ser considerado uma importante condição social, uma vez que confere ao indivíduo uma série de papéis sociais, porém não é um bom parâmetro para avaliar a atividade sexual ou o tipo de parceria.

Os avanços tecnológicos e científicos possibilitaram mudanças tanto no modo como nas condições para a realização do diagnóstico da soropositividade ao HIV, ou seja, abreviaram os resultados dos testes anti-HIV, e ampliaram a rede de serviços especializada em aids.

Em muitos casos, os testes não são feitos voluntariamente⁷ e o motivo de maior relevância para as mulheres se submeterem ao teste sorológico inclui a gravidez ou o parto, predominantemente. Isso reforça a importância da realização do pré-natal e de se oferecer a sorologia anti-HIV a todas as gestantes, independentemente de relatarem ou não fatores de risco para a sua aquisição.

Vale salientar que nos relacionamentos heterossexuais, as mulheres, em sua maioria, tendem a manter relações exclusivas com seus parceiros, embora a recíproca nem sempre seja verdadeira. Chama a atenção o perigo que correm por encararem dessa

forma o seu relacionamento com o parceiro; por acreditarem em sua exclusividade como parceira sexual, não o identificam como risco para a infecção pelo HIV.

Ainda hoje muitas mulheres apresentam dificuldade para compreender que o companheiro sexual pode ser aquele que lhe traz “perigo”. No entanto, pelas explicações dadas sobre a baixa percepção de risco que têm, percebe-se a necessidade de se elaborar um programa que discuta o papel da mulher na sociedade, em busca de uma visão mais igualitária nas relações homem/mulher na sociedade⁶.

Foi notável observar como as mulheres reforçaram o “-achismo”, ao citarem as características físicas do primeiro parceiro como motivo para este não ter sido considerado como o infectante.

O uso de drogas injetáveis através de materiais compartilhados, de acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, é responsável por 22% dos casos notificados de contaminação pelo HIV. Ainda, segundo o próprio Ministério, a situação é preocupante uma vez que estes números estão em ascensão, e esta via de transmissão vem sendo responsabilizada pela alteração contínua do perfil da epidemia. Além disso, a rápida expansão do uso de drogas, como o *crack*, e sua associação com a prostituição e a violência, são fatores adicionais de vulnerabilidade das pessoas para aquisição das DST/Aids⁸.

O panorama atual do uso de drogas mostra que as mulheres ainda subestimam o consumo destas pelos seus parceiros, isto porque não os vêem como um fator de risco para a aquisição do HIV. Quanto ao álcool, este não é entendido como um fator de risco, propriamente dito, mas sim como uma condição ou um marcador que pode deixar a pessoa vulnerável a outros possíveis fatores de risco. Para estas pacientes, a parceria sexual múltipla constituiu-se em fator de risco modal, seguido pelo uso de drogas endovenosas.

Quanto à presença de outras DST, elas são obviamente um marcador de risco epidemiológico, pois indiretamente sinalizam a via sexual como porta de entrada para o HIV⁹; no entanto, poucas mulheres entrevistadas reconheceram as DST como fatores de risco em seus parceiros.

Constatou-se que muitas mulheres portadoras do HIV desempenham comportamento sexual inseguro, independentemente de conhecerem ou não as vias de transmissão e as maneiras de prevenção, por isso é importante considerar as informações corretas, o que não basta. Fatores como a baixa percepção de risco das mulheres investigadas, a falta de conhecimento sobre os comportamentos da parceria sexual e o descaso quanto à utilização de medidas de proteção mostram a vulnerabilidade feminina para a aquisição do HIV e a necessidade de se elaborarem medidas preventivas eficazes que aumentem sua percepção não só quanto à vulnerabilidade, mas também demonstrarem seu poder de negociação sexual.

É imprescindível, também, que o homem seja conscientizado de sua co-responsabilidade pela saúde sexual e reprodutiva de suas parceiras. Para tanto, os profissionais envolvidos nesse processo educativo devem sensibilizá-los a adotarem comportamentos sexuais, uma das principais metas dos programas de educação em saúde, e ainda discutir as situações que aumentam a vulnerabilidade desta clientela ao HIV e às DST.

A infecção pelo HIV requer uma atuação multiprofissional efetiva, com abordagem da dimensão psicossocial, cujos profissionais, além de capacitados, devem estar integrados à equipe.

Assim, Vitiello¹⁰ menciona que “o processo educativo é mais do que a soma do Informar, Orientar, Aconselhar. O Educar proporciona condições e meios para a pessoa crescer interiormente. O Informar, como uma das etapas deste processo significa apenas fornecer dados, sem necessariamente gerar discussões e consciência crítica”. Como afirma Pompidou¹¹, a mudança de atitudes efetiva-se a partir do momento que o indivíduo desperta para o problema e assume a não imposição ou a obrigação.

CONCLUSÃO

A prevenção da transmissão sexual deve-se constituir numa das principais metas dos programas de educação em saúde, buscando sensibilizar os indivíduos a adotarem comportamentos mais sexuais seguros. Com crescente aumento de HIV/aids entre a população feminina, não apenas estratégias preventivas específicas devem ser direcionadas a essa clientela, também deve haver a conscientização masculina sobre a sua co-responsabilidade pela saúde sexual e reprodutiva de suas parceiras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. AIDS. Bol Epidemiol Aids DST 2005, v1.
2. Vermelho LL, Barbosa RHS, Nogueira AS. Mulheres com Aids: desvendando história de risco. Cad Saúde Pública, Rio de Janeiro 1999; 15(2): 369-79.
3. David RA. Vulnerabilidade ao Adoecimento e à Morte por Aids em Usuários de um Serviço Ambulatorial Especializado em DST/AIDS do Município de São Paulo. [Dissertação] São Paulo. Escola de Enfermagem/USP; 2002.
4. Galvão MTG, Cerqueira ATAR, Machado JM. Medidas contraceptivas e de transmissão do HIV/aids por mulheres com HIV/Aids. Rev Saúde Pública 2004; 38(2): 194-200.
5. Reis RK, Gir E. Dificuldades enfrentadas pelos parceiros sorodiscordantes ao HIV na manutenção do sexo seguro. Rev Latino-am Enfermagem 2005; 13(1): 32-7.
6. Alves RN, Kavács MJ, Stall R, Paiva V. Fatores psicossociais e a infecção por HIV em mulheres, Maringá-PR. Rev Saúde Pública 2002; 36 (4): 32-9.
7. Praça NS, Latorre MRDO. Saúde sexual e reprodutiva com enfoque na transmissão do HIV: práticas de puérperas atendidas em maternidades filantrópicas do município de São Paulo. Rev Bras Matern Infantil 2003; 3(1): 61-74.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Aids Bol Epidemiol. Semanas epidemiológicas 36 a 52, outubro a dezembro de 2000; v XIII, n 3.
9. Carrington C. Doenças Sexualmente Transmissíveis. In: Naud P. Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
10. Vitiello NN. Reprodução e Sexualidade: um Manual para Educadores. São Paulo: Ceich 1994. 236 p.
11. Pompidou A. National Aids Information Programme in France. In: World Health Organization. AIDS: Prevention and Control. Geneva : Pergamon Press; 1998. p. 28-31.

Endereço para correspondência:

ELUCIR GIR

Departamento de Enfermagem Geral e Especializada
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto-USP
Avenida Bandeirantes 3900- Campus Universitário
14040-902, Ribeirão Preto, SP, Brasil
E-mail: egir@eerp.usp.br

Recebido em: 16/03/2006

Aprovado em: 28/09/2006

PAPILOMAVÍRUS HUMANO E NEOPLASIA CERVICAL: A PRODUÇÃO CIENTÍFICA DOS PAÍSES DA AMÉRICA LATINA E CARIBE NOS ÚLTIMOS 11 ANOS

*HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND CERVICAL NEOPLASIA: SCIENTIFIC PRODUCTION OF THE COUNTRIES OF
LATIN AMERICA AND CARIBBEAN IN LAST 11 YEARS*

*Mónica Cecilia TU Guanilo¹, Roudom F Moura²,
Crizelide A Conceição³, Lucia YI Nichiata⁴*

RESUMO

Introdução: desde 1995 o papilomavírus tem sido associado ao desenvolvimento de neoplasia cervical. No mundo todo, aproximadamente 37 mil mortes aconteceram devido a este agravo, sendo o vírus prevalente em 99,7% das mulheres. Colômbia, Argentina e Jamaica são os países da América Latina e do Caribe com maior prevalência. **Objetivo:** descrever a produção científica, dos países da América Latina e do Caribe, que tratam da associação do papilomavírus e de neoplasia cervical no intuito de identificar as lacunas do conhecimento nesta produção. **Métodos:** fez-se uma revisão bibliográfica de 1995 a 2005, no banco de dados LILACS, utilizando os descritores *Neoplasia do Colo Uterino, Papilomavírus e Infecções por Papilomavírus*. Os resumos foram analisados e organizados segundo o ano e o idioma de publicação, o país de origem dos autores e o(s) objetivo(s) do estudo. **Resultados:** analisaram-se 22 resumos; a maior produção foi nos últimos 4 anos; Brasil, México, Cuba e Chile foram os países que mais indexaram artigos, respectivamente. O idioma inglês foi mais prevalente. Os estudos abordaram principalmente os aspectos epidemiológicos e clínicos da associação em estudo. Identificaram-se a necessidade de produção científica que faça uma análise da situação com enfoque de gênero, a vulnerabilidade, a inserção social e as técnicas para a apropriação do conhecimento fornecido sobre a prevenção do papilomavírus e neoplasia cervical, para que a mulher possa exercer maior autonomia sobre sua saúde. **Conclusão:** a despeito da produção científica que tem subsidiado os Programas Preventivos de Neoplasia Cervical não se têm alcançado o impacto esperado. Mesmo com a produção de vacina contra o papilomavírus é necessário que se desenvolvam novos estudos que busquem maior autonomia da mulher. Indica-se a necessidade de intensificar a produção científica no sentido de desenvolver teorias e métodos que esclareçam a relação entre a produção da doença nas mulheres e as formas concretas de intervenção.

Palavras-chave: neoplasias do colo uterino, Papilomavírus, infecções por papilomavírus

ABSTRACT

Introduction: since 1995 papillomavirus has been associated with cancer of the cervix. In the world, approximately 37 thousand deaths have been reported due to cancer of the cervix, with papillomavirus being prevalent in 99.7% of these women. Colombia, Argentina and Jamaica are countries of Latin America and the Caribbean with the highest prevalence. **Objectives:** to describe the scientific production of Latin American and Caribbean countries that describes the association between papillomavirus and cervical cancer in order to identify the gaps of knowledge in this scientific production. **Methods:** a review of the literature was conducted from 1995 to 2005 in the LILACS database using the following key words: *Cervix Neoplasia, Papillomavirus and Papillomavirus Infections*. The abstracts were analyzed and organized by year of publication, authors' country, publication language and subject. **Results:** a total of 22 abstracts were analyzed; most of the scientific production was published in the last four years; Brazil, Mexico, Cuba and Chile were the countries with the largest number of publications, and the English language predominated. The studies mainly dealt with the clinical and epidemiological aspects of the association between Papillomavirus and cervical cancer. The author identified the need for scientific production that will analyze the situation with emphasis on gender, vulnerability and social insertion, as well as studies exploring new manners or techniques for the acquisition of the knowledge about the prevention of Human Papillomavirus and cervical cancer, so that women will acquire more autonomy regarding their own health. **Conclusion:** despite the scientific production that has subsidized programs of cervical cancer prevention, the expected impact has not been reached. Even with the production of a vaccine against Papillomavirus, it is necessary to carry out new studies aiming at greater autonomy for women. It is necessary to intensify scientific production in order to develop theories and methods that will clarify the relationship between the development of the illness in women and concrete forms of intervention.

Keywords: Cervical neoplasia, Papillomavirus, papillomavirus infections

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 18(1): 58-61, 2006

¹Obstetrix. Aluna do Curso de Especialização em Saúde Coletiva com enfoque no Programa Saúde da Família da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo e aluna de Pós-Graduação junto ao Programa de Enfermagem da Escola de Enfermagem da USP, Área de Concentração de Enfermagem em Saúde Coletiva.

²Enfermeiro. Aluno do Curso de Especialização em Saúde Coletiva com enfoque no Programa Saúde da Família da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

³Enfermeira. Aluno do Curso de Especialização em Saúde Coletiva com enfoque no Programa Saúde da Família da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

⁴Enfermeira. Professora Doutora do Departamento de Enfermagem em Saúde Coletiva. Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

INTRODUÇÃO

O interesse pelo Papilomavírus humano (HPV) tem se incrementado nos últimos anos, desde a possibilidade de sequenciamento do DNA e desde que a *International Agency for Reserch on Cancer* confirmou o HPV como agente causal responsável pela lesão escamosa intra-epitelial de baixo grau (*low-grade squamous intraepithelial lesions – LSIL*) ou alto grau (*high-*

grade squamous intraepithelial lesions – HSIL) e neoplasia cervical, em 1995.

Aproximadamente 40 tipos de HPV são transmitidos sexualmente^{1,2}. Estes são classificados considerando o potencial maligno, assim temos HPV de alto ou de baixo risco. Os tipos de HPV de baixo risco são usualmente associados com condiloma acuminado e LSIL. Os tipos de HPV de alto risco são relacionados com HSIL e carcinoma invasor do colo uterino. Estes últimos têm-se incrementado nos últimos anos, incluindo os tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 60, 66 e 70 aos já conhecidos 16 e 18. Na América Latina, os tipos 18, 31, 33 e 45 têm sido identificados como mais prevalentes^{1,2,3,4,5,6}.

OBJETIVO

A Organização Panamericana de Saúde estima que acontecem mais de 37.600 mortes devido a Neoplasia Cervical na América Latina e no Caribe (ALC)⁷. A neoplasia cervical é um dos poucos cânceres nos quais tem sido identificado um agente causal específico, registrando em nível mundial uma prevalência de HPV em neoplasia cervical de 99,7%. Colômbia e Argentina foram os países da América Latina com registros de prevalência mais altos, ambos com 94,7% e dos países do Caribe foi a Jamaica (92%)⁵. Evidencia-se, dessa maneira, alta prevalência de HPV associada à neoplasia cervical e sua recente identificação como principal agente causal.

Diante disso, a presente revisão bibliográfica busca descrever a produção científica, dos países de América Latina e do Caribe, que trataram da associação do HPV e de neoplasia cervical, no intuito de identificar as lacunas do conhecimento nesta produção, com a finalidade de compreender com maior profundidade essa temática para subsidiar as intervenções voltadas à prevenção e ao controle dessas enfermidades.

MÉTODOS

Realizou-se uma revisão bibliográfica da literatura científica que trata da associação do HPV e à neoplasia cervical, produzida por autores que pertencem aos países da ALC e publicada no Banco de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS. Utilizaram-se os descritores *Neoplasia do Colo Uterino*, *Papilomavírus* e *Infecções por Papilomavírus*, obtendo 94 trabalhos. Posteriormente, por meio da leitura dos resumos ou títulos dos trabalhos, foi realizada uma segunda seleção, considerando apenas os trabalhos cujo objetivo estava voltado para a associação do HPV e à neoplasia cervical, no período de 1995 a 2005. Assim, analisaram-se 22 resumos de trabalhos correspondentes a artigos originais, de revisão e de atualização. Os resumos foram analisados e organizados segundo: ano de publicação, país dos autores responsáveis pela publicação, idioma e objetivo (s) do estudo, com vista a uma síntese posterior. Todos os trabalhos foram publicados em revistas científicas.

RESULTADOS

No **Gráfico 1**, observa-se que, de todos os países de América Latina e Caribe, somente quatro indexaram trabalhos sobre a temática em estudo. Destaca-se o Brasil, com o maior número de publicações nos últimos quatro e 11 anos. (**Gráfico 1**).

O idioma inglês predomina em 50% da produção científica dos últimos 11 anos.

Referente ao tema abordado pelos pesquisadores, mostra-se maior porcentagem de trabalhos que abordam os aspectos clínicos e epidemiológicos do agravo. (**Gráfico 2**)

DISCUSSÃO

Desde o reconhecimento da associação do HPV com neoplasia cervical em 1995, foram identificadas 22 publicações por países da ALC.

Considerando que as ações dos Programas de Prevenção das Doenças Sexualmente Transmissíveis e Prevenção da Neoplasia Cervical na ALC não têm demonstrado impacto importante na morbidade e na mortalidade nos últimos anos³ e que a pesquisa científica e tecnológica implica o compromisso com a conquista de melhores níveis de saúde para a população, identifica-se a necessidade de uma maior participação na produção científica dos países da ALC perante a temática, particularmente de Argentina, Colômbia e Jamaica, países com a maior prevalência de casos e que não indexaram trabalhos, nesta base de dados.

Segundo avaliou Lewis⁵, consultor da *Pan American Health Organization* (PAHO), nem todos os países da ALC reconhecem a neoplasia cervical como problema de saúde pública, isto é, não contam com programas de prevenção voltados para ela. Além disso, de um modo geral, observa-se que os programas de prevenção e controle das DST e da neoplasia cervical operam ações de forma não-integradas, o que pode explicar a pouca participa-

Gráfico 1 – Distribuição do número de publicações que tratam da associação do HPV e neoplasia cervical, segundo o país da ALC e ano, nos últimos 11 anos

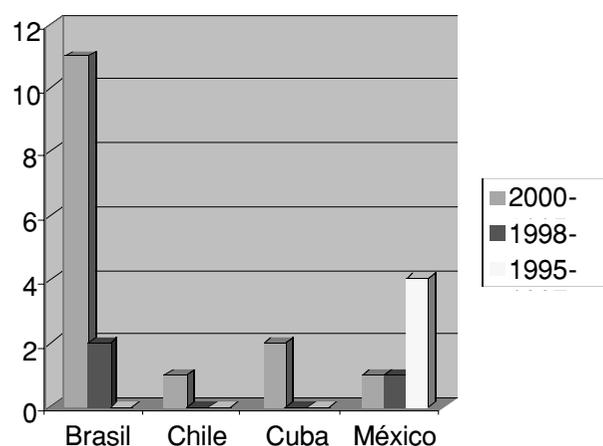
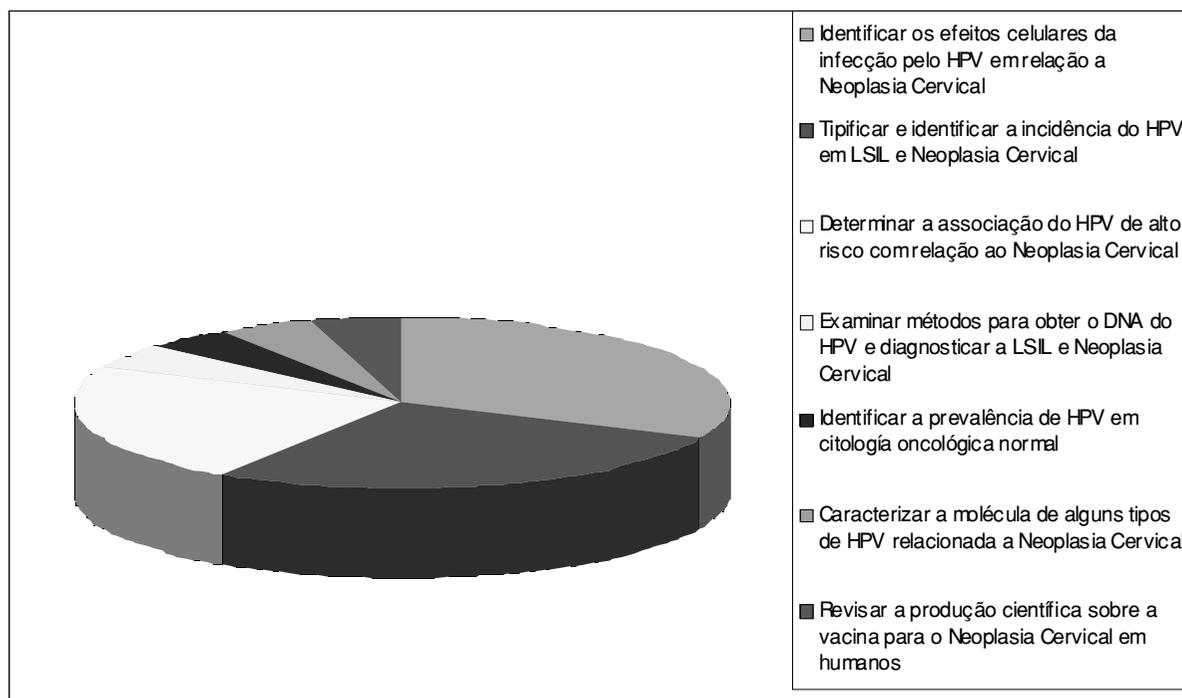


Gráfico 2 – Distribuição dos temas abordados nas pesquisas que tratam da associação do HPV a neoplasia cervical, produzidos por autores dos países ALC, nos últimos 11 anos.



ção na produção científica dos países da ALC sobre a temática, particularmente quando se trata de sua associação.

A base de dados LILACS permite a publicação dos resumos nos idiomas: inglês, português e espanhol, isso amplia o acesso dos pesquisadores na língua oficial de seu país. Vê-se a importância dada à publicação no idioma inglês, o que amplia a possibilidade de divulgação para outros países.

Segundo a PAHO³, a identificação definitiva dos tipos de HPV causais da neoplasia cervical dirigiu o rápido desenvolvimento da vacina HPV e os testes posteriores em humanos³, o que poderia explicar o maior interesse dos pesquisadores por temas epidemiológicos e clínicos.

Os temas abordados nos resumos analisados são importantes para a prevenção e o controle do HPV e da neoplasia cervical, mas a abordagem privilegiada sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos não é suficiente; é necessário que se amplie a compreensão sobre estes agravos no sentido de abordar questões relacionadas à sua dimensão social, ou seja, à vulnerabilidade da mulher frente a infecção pelo HPV, às questões de gênero, à sua inserção social e ao conhecimento da mulher sobre a prevenção do HPV e de neoplasia cervical^{5,6}.

A incidência e a severidade das complicações da infecção pelo HPV nas mulheres da ALC, fazem imprescindível a reflexão dos profissionais de saúde, pesquisadores e formuladores de políticas públicas de saúde, para reformular sua atuação no sentido de incorporar a dimensão social da mulher, a qual pode explicar, em uma certa medida, os determinantes destes agravos.

A definição social e cultural de gênero, na realidade onde se insere a mulher, influi no comportamento feminino, em particular na esfera da sexualidade. O gênero influencia na decisão da

mulher para realizar a avaliação regular. Por exemplo: sabe-se que as mulheres iniciam sua vida sexual cada vez mais cedo, no início da adolescência, e que parte delas tem dificuldade para procurar informação e atenção nos serviços de saúde, por receio ou medo de que seja revelada sua vida sexual ativa⁸.

A definição social e cultural de gênero, também, influi no controle que a mulher exerce sobre sua vida sexual, decorrente disso, proteger-se da exposição ao HPV e outras doenças sexualmente transmissíveis (DST). Nesse contexto, essa dimensão é importante de ser abordada, ao considerar que as mulheres da ALC exercem pouco ou nenhum controle sobre sua vida sexual e reprodutiva^{9,10}.

As normas de gênero também aumentam o risco dos homens de adquirir alguma DST, por associar-se a atividade sexual precoce e prolifera com a masculinidade, o que reflete no maior risco da mulher. Realidade que se agrava ao considerar que a autopercepção de vulnerabilidade da mulher não é um bom indicador, pois não identifica corretamente seu nível de risco para adquirir alguma DST^{8,11}.

Entende-se, então, que a presente revisão bibliográfica, evidencia lacunas na produção de conhecimento sobre a temática, que conduza a um conhecimento mais profundo da problemática para lograr um impacto maior na morbidade e mortalidade na mulher. Essas lacunas são referentes a estudos que abordem uma análise da situação com enfoque de gênero, o entendimento da vulnerabilidade e a inserção social e sua relação com a incidência de HPV e neoplasia cervical. Há também estudos que explorem novas formas ou técnicas para apropriação do conhecimento fornecido sobre a prevenção do HPV e da neoplasia cervical, e assim, ela mesma exercer autonomia sobre sua própria saúde.

CONCLUSÃO

A despeito da implantação de Programas Preventivos de Neoplasia Cervical não se tem demonstrado impacto esperado sobre o agravo. Mesmo com a produção de vacina contra o HPV, é necessário continuar com as ações preconizadas e, ao mesmo tempo, que se desenvolvam novas intervenções que busquem maior autonomia da mulher. Indica-se a necessidade de intensificar a produção científica no sentido de desenvolver teorias e métodos que esclareçam a relação entre a produção da doença nas mulheres e as formas concretas de intervenção neste grupo populacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Muñoz N, Bosch FX, Sanjose's. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(6):518-28.
- Herrero R, Castle PE, Schiffman M. Epidemiologic Profile of Type-Specific Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005; 191(11):1796-807.
- Pan American Health Organization (PAHO). Immunization unit. Family and community health area. Human Papillomavirus vaccines. A new tool for cervical cancer prevention [online]. Washington: PAHO; 2005 set. 20.7p. Disponível em: <http://www.paho.org/English/AD/FCH/IM/HPV-FactSheet1.pdf> [Acessado em 16 fev.2006].
- Andersson SMD, Mints MMD, Sällström JMD. The relative distribution of oncogenic types of human papillomavirus in benign, pre-malignant and malignant cervical biopsies. A study with human papillomavirus deoxyribonucleic acid sequence analysis. *Cancer Detection and Prevention* 2005; 29:37-41.
- Lewis MJ. A situational analysis of cervical cancer in Latin America and the Caribbean [online]. Washington: PAHO; 2004. 29p. Disponível em: <http://www.paho.org/English/AD/DPC/NC/pcc-cc-sit-lac.pdf>. [Acessado em 10 fev.2006].
- Clifford GM, Smith JS, Aguado T. Comparisation of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a metaanalysis. *Br J Cancer* 2003; 89(1): 101-5.
- Organización Pan-americana de la Salud (OPS). Noticias y información pública. Comunicado de prensa [online]. Washington; 2005 ago.19. Disponível em: <http://www.paho.org/Spanish/DD/PIN/ps050819.htm>. [Acessado em 17 fev.2006].
- Taquette SR, de Vilhena MM, Campos de PM. Doenças sexualmente transmissíveis e gênero: um estudo transversal com adolescentes no Rio de Janeiro. *Cad. Saúde Pública* 2004; 20(1): 282-90.
- Pan American Health Organization (PAHO). Cervical Cancer. Fact sheet of the program on women, health and development. Washington: PAHO; 2005.
- Marcovici K. Programa Mujer, Salud y Desarrollo. El UNGASS, género y la vulnerabilidad de la mujer ante VIH/SIDA em América Latina y el Caribe. [online]. Washington: Organización Panamericana de la Salud (OPS); 2002 dic. 28p. Disponível em: <http://www.paho.org/Spanish/AD/GE/GenderandHIVSpanish.pdf>. [Acessado em 12 fev. 2006].
- Silveira MF, Béria JU, Horta BL, Tomasi E. Autopercepção de vulnerabilidade às doenças sexualmente transmissíveis e Aids em mulheres. *Rev. Saúde Pública* 2002; 36(6): 670-7.

Endereço para correspondência:

LUCIA YASUKO IZUMI NICHATA.

Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. Departamento de Enfermagem em Saúde Coletiva.

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419, São Paulo, SP.

CEP: 05403-000.

Tel: 55 11 3085-4066 - Fax: 55 11 3088-8213.

E-mail: mdguanilo@usp.br

Recebido em: 27/07/2006

Aprovado em: 28/08/2006

MARCADORES IMUNOISTOQUÍMICOS DE LESÕES PRECURSORAS DO CÂNCER DO COLO UTERINO ASSOCIADAS AO HPV: O PAPEL DA PROTEÍNA DE SUPRESSÃO TUMORAL p16^{INK4A}

IMMUNOHISTOCHEMISTRY MARKERS FOR LESIONS PRECEDING HPV-INDUCED CERVICAL CANCER: THE ROLE OF TUMORAL SUPPRESSION p16^{INK4A} PROTEIN

José Eleutério Junior¹, Paulo C Giraldo², Ana K Gonçalves³

RESUMO

A relação entre o HPV e as lesões intra-epiteliais escamosas cervicais está bem estabelecida. O mecanismo de ação que o vírus parece utilizar para causar a transformação está associado a dois genes do HPV, E6 e E7. O gene E7 tem um papel importante induzindo alterações na célula hospedeira associadas à proteína do retinoblastoma (pRb) e o fator de transcrição E2F. Quando o fenômeno induzido pelo E7 do HPV ocorre, há expressão da proteína p16^{INK4a} que pode ser detectada por imunohistoquímica. Recentes trabalhos mostram a importância do uso de p16^{INK4a} como marcador de transformação celular induzida pelo HPV e a sua utilidade clínica na prática, principalmente ajudando no diagnóstico de lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau em biópsias. Esta revisão pretende fornecer ao leitor uma idéia atualizada de como alguns marcadores celulares podem contribuir para o diagnóstico e o prognóstico das neoplasias intra-epiteliais cervicais.

Palavras-chave: p16^{INK4a}, HPV, lesão intra-epitelial escamosa, câncer de colo uterino, DST

ABSTRACT

The HPV and cervical squamous intra-epithelial neoplasia relation is established. The mechanisms used by the virus which causes the transformation of the squamous intra-epithelial are associated to the E6 and E7 HPV genes

The E7 gene has an important role inducing the host cell changes which are related to the retinoblastoma protein and E2F transcription factor. When the phenomenon induced by the E7 occurs, there is the expression of the p16^{INK4a} protein which can be detected by immunohistochemistry. Recent studies have shown the importance of the use of the p16^{INK4a} as a marker for cellular transformation induced by HPV and its clinical use in practice, mainly helping in the diagnosis of high grade squamous intra-epithelial lesions in biopsies. This revision intends to provide to the reader an update to the understanding of how cellular markers can contribute to improve the differential diagnosis of the squamous intra-epithelial neoplasia and its prognosis.

Keywords: p16^{INK4a}, HPV, scamous intra-epithelial lesions, cervical cancer, sexually transmitted disease

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 18(1): 62-65, 2006

INTRODUÇÃO

O vírus do papiloma humano (HPV) é identificado em praticamente todos os casos de câncer escamoso do colo uterino, sendo o HPV 16, o tipo predominante nas regiões geográficas estudadas (43% a 65%).¹ A identificação de um HPV de alto risco nos cânceres de colo não implica em dizer que seja o fator determinante no processo evolutivo das lesões pré-neoplásicas. Seguramente, existe a necessidade da presença de co-fatores essenciais para que a malignização se instale. O *status* imunológico do hospedeiro e a persistência de HPV de alto risco, além do hábito do tabagismo, o início precoce de vida sexual e a história de múltiplos parceiros são co-fatores importantes que parecem ter papel decisivo no processo.^{2,3, 4}

A interação vírus-hospedeiro e as possíveis transformações a partir daí é algo que vem sendo exaustivamente estudado. Considera-se que a infecção viral se instala nas células da camada basal do epitélio escamoso, através de microtraumas do epitélio, passando a ter replicações virais que acompanham a evolução celular até a superfície epitelial. Na camada basal a replicação viral é não-produtiva, ou seja, é mínima, não se produzindo alterações identificáveis histologicamente (coilocitose e atipias celulares). Já nas células escamosas diferenciadas das camadas supra-basais ocorre uma replicação do tipo produtiva com evidentes manifestações morfológicas. O HPV pode permanecer nas células hospedeiras nas seguintes condições: forma epissomal (o genoma viral fica associado ao genoma da célula em um certo ponto) e forma integrada (o genoma do HPV incorpora-se ao da célula hospedeira).

De maneira geral as formas não integradas (epissomais) estão associadas a uma infecção produtiva, em que o vírus se replica acompanhando o amadurecimento celular. No entanto, embora se considere que a possibilidade de transformação celular evolutiva para o câncer ocorra na forma integrada, em algumas oportuni-

¹Aluno de pós-graduação nível de Doutorado do Departamento de Tocoginecologia/FCM da Universidade Estadual de Campinas

²Professor Associado, Livre-Docente do Departamento de Tocoginecologia/FCM da Universidade Estadual de Campinas

³Professora Adjunta Doutora da Universidade Federal do Rio Grande do Norte

des, principalmente associadas ao HPV 16, pode haver esta transformação na forma epissomal, porém não-produtiva do vírus.^{5,6,7,8}

Estudando as lesões intra-epiteliais escamosas não há ainda como identificar precisamente os fatores prognósticos que poderiam identificar aquelas com maiores possibilidades de evolução. Além disso, a subjetividade empregada nos exames anatomopatológicos tem levado a questionamento sobre o seu uso como um padrão-ouro para o diagnóstico destas lesões.⁹

Recentemente, tendo-se em conta esta falta de parâmetros confiáveis, marcadores de proliferação celular (MIB-1) e supressão tumoral (p16^{INK4a}) vêm sendo testados em busca de indicadores mais confiáveis na identificação de quais lesões pré-neoplásicas teriam maior potencial desfavorável¹⁰⁻¹².

O HPV contém um DNA em dupla fita, circular que mede cerca de 8.000 pares de bases^{4,13} no qual estão presentes as regiões gênicas E (*early*) e L (*late*). A região E está relacionada a replicação do DNA viral, controle de transcrição, maturação, alteração da matriz celular e estímulo de proliferação, além da transformação celular. Neste último fenômeno estão envolvidos E6 e E7^{7,14}, que são os principais transformadores do HPV e estão diretamente envolvidos na indução de proliferação benigna e transformação maligna nas células do hospedeiro.¹⁵ Geralmente o câncer se desenvolve como consequência de alterações genéticas com ativação de oncogenes ou inativação de genes supressores de tumor. Os mais assiduamente estudados nas relações do HPV com seu potencial oncogênico têm sido o p53 e o Rb. O papel dos produtos destes genes é regular ao ciclo celular por controle da transcrição de genes celulares envolvidos na progressão do ciclo e na proliferação celular.⁶

p53

A proteína nuclear p53, denominada “guardião do genoma”, tem como principal efeito supressor tumoral a ativação transcripcional dos genes que mantêm a estabilidade genômica. Células com p53 mutado ou inativado perdem a habilidade de induzir ao bloqueio na fase G1 do ciclo celular ou à apoptose, em resposta a um dano de DNA. Isto resulta em uma instabilidade genética e mutações críticas para a oncogênese^{6,16}.

pRb

O produto do gene Rb, proteína nuclear pRb, interage com o fator de transcrição celular E2F na fase G1 do ciclo celular. Esta interação inibe a transcrição E2F induzida dos genes celulares envolvidos na proliferação e replicação de DNA, tais como timidina-quinase, c-myc, polimerase alfa entre outros. Mutações de Rb ou inativação de pRB causam proliferação celular descontrolada⁶.

A perda de função das vias pRb e p53 ocorre na maioria dos casos de cânceres humanos, ou até em todos. Fortes evidências genéticas, epidemiológicas e bioquímicas estabeleceram que suas proteínas seriam componentes de diferentes barreiras contra o câncer. Não só HPV de alto risco, mas também os de baixo risco

expressam E6 e E7; no entanto, só os primeiros codificam as oncoproteínas E6 (que inativam o p53) e E7 (que inativam o pRb).¹⁷

p16^{INK4a}

A relação entre pRb e E2F pode levar à ativação de quinases dependentes de ciclina 4 e 6 (CDK4 e CDK6) que, por sua vez, levam à expressão de proteínas quinase associadas, encontrando-se a p16^{INK4a} entre elas^{14,18}.

A proteína do p16 age como supressora tumoral inibindo as quinases dependentes de ciclina (CDK4 e CDK6), que regulam o ponto G1 de checagem do ciclo celular.^{19,20} Alterações em p16 e/ou pRb têm sido descritas em muitos cânceres incluindo melanomas,²¹ leucemias,²² linfomas,²³ neurofibromas,²⁴ retinoblastomas,²⁵ osteossarcomas e vários outros tumores malignos de cabeça e pescoço,²⁶ mama,^{27,28} pulmão²⁹ e próstata.³⁰

O p16 é detectado quando o gene Rb sofre mutação, sendo deletado ou inativado, e, contrariamente, esta proteína fica marcadamente reduzida ou ausente em linhas celulares e espécimes clínicos que contêm o gene Rb intacto. Ou seja, o marcador p16 não é expressado em epitélio normal, células proliferativas e lesões inflamatórias.^{27,31} Os dois mecanismos mais comuns de inativação de p16 são a deleção homozigótica ou a hipermetilação do gene.³¹

DISCUSSÃO

Nas lesões intra-epiteliais e no câncer de colo a alteração no p16 pode ter um papel primordial no desenvolvimento do tumor. Assim, a expressão do p16 torna-se um possível marcador para a diferenciação de lesões neoplásicas daquelas reativas ou hiperplásicas na cérvix.^{31,32} Desde que a expressão do p16^{INK4a} é controlada por pRb funcional, que está ligado à oncoproteína do E7 do HPV, a sobre-expressão de p16^{INK4a} pode representar um excelente biomarcador para células com expressão ativa de oncogenes de HPV.^{31,33}

Estudos sugerem um valor preditivo positivo de 88,7% do p16^{INK4a} para a positividade do HPV.³⁴ Outros trabalhos experimentais demonstraram a não sobre-expressão do p16 em linhagens celulares de cânceres cervicais, como também marcado aumento da expressão do p16 em células ectocervicais humanas imortalizadas pelo HPV 16 e 18. Sugerindo assim, que a inativação da cascata regulatória p16/ciclina D1/CDK4/pRb pelo HPV ocorre durante o passo de imortalização precoce na carcinogênese cervical, mas não durante a fase tardia de transformação, o que morfológicamente se traduziria como máxima expressão no carcinoma *in situ*, com uma redução no carcinoma invasor³¹.

Klaes *et al.*⁹ comparando diagnósticos histológicos de biópsias cervicais entre experientes patologistas observaram uma discordância diagnóstica para lesões tipo NIC 1 e NIC 2 e o uso de reação imunoistoquímica para o p16^{INK4a} reduziu esta discordância. O uso do marcador mostrou um valor preditivo positivo de 100% para as lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau e de

Tabela 1 – Marcadores imunoistoquímicos mais estudados para gravidade e prognóstico das lesões epiteliais escamosas do colo de útero.

Marcador	Mecanismo	Utilidade
Ki-67 (MIB -1) ^{10, 33}	Alteração do ciclo celular	Positividade identifica atividade proliferativa Sugere prognóstico
p53 ^{11,18}	Mutação ou degradação do gene p53 via E6-HPV	Positividade sugere prognóstico
p16 ^{INK4a9,11,12,15,18,19, 22, 31, 34, 36}	Mutação (deleção homozigótica ou metilação) do gene Rb via E7-HPV	Positividade identifica lesão intra-epitelial escamosa de alto grau Sugere prognóstico
Ciclina E ³³	Alteração do ciclo celular	Dados experimentais indicam a direta relação com índice de ciclo celular

88% para as lesões de baixo grau. Dentre os casos de lesões de baixo grau, havia dois grupos. O primeiro, composto por lesões que simplesmente refletiam infecções agudas por HPV, ou seja, aquelas, com infecção em curso e replicação viral, mas com expressão de HPV de alto risco restrita nas células epiteliais diferenciadas (p16^{INK4a} negativo nas camadas basal e parabasal). E um segundo, com expressão de oncogene do HPV de alto risco desregulada (p16^{INK4a} positivo nas camadas basal e parabasal). Assim, parece que a progressão para lesões de mais alto grau preferencialmente ocorreria naqueles casos que possuem expressão de oncogene de HPV de alto risco ativado no compartimento basal do epitélio.⁹ Achados de Kalof *et al.*,³⁵ Volgareva *et al.*,³⁶ e Branca *et al.*¹⁸ também observaram uma positividade evolutiva para o marcador, embora com uma certa heterogeneidade nos resultados da marcação nos casos de neoplasia intra-epitelial cervical e carcinoma escamoso. Tsuda *et al.*¹⁷ observaram que 41,3% dos cânceres invasivos do colo do útero expressavam p16^{INK4a} contra 14,3% das lesões intra-epiteliais escamosas, permitindo-lhes concluir que há um aumento de anormalidades da via do Rb (assim, como do p53) com a progressão de lesão intra-epitelial para carcinoma.

CONCLUSÃO

Considera-se que do universo de mulheres infectadas pelo HPV, uma grande maioria obterá eliminação do vírus e apenas uma pequena parte deverá ser portadora de lesões com potencial evolução para invasão. O estudo de fenômenos da interação entre o HPV e a célula hospedeira tem levado à identificação de marcadores com possível associação com um maior risco evolutivo, tais como o MIB-1 e o p53.^{11,12,17} No entanto, os achados não permitem considerá-los de grande utilidade na prática diária.

O p16^{INK4a}, devido a sua expressão mais claramente associada ao mecanismo transformante viral parece que tende a ser um marcador a entrar na prática clínica no auxílio diagnóstico de lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau, por vezes morfológicamente difíceis de serem diferenciadas de quadros reparativos intensos e de lesões de menor grau com importantes alterações reativas, bem como em uma provável identificação de lesões com maior potencial evolutivo para a invasão.^{2,9,11,12,32} A sua correlação

aqui descrita com a oncogênese do carcinoma cervical deve permitir melhores estudos sobre o seu papel e importância no processo evolutivo do câncer de colo e correlações com o efeito citopático do HPV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J *et al*. Prevalence of Human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) study group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:796-802.
- Pfister H. Papel do Papilomavírus humano no câncer anogenital. In: Lörincz AT & Reid R. Clínicas Obstétricas e Ginecológicas da América do Norte – Papilomavírus humano I. Rio de Janeiro: Interlivros; 1996. p. 565-80.
- Schifman M, Castle Pe. Human papillomavirus – epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 1271: 930-4.
- Viscidi RP. Epidemiology of genital tract Human papillomavirus infections. In: Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M. *Colposcopy: principles and practice*. 1 Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia 2002. p. 1-22.
- Crum CP, Cibas ES, Lee KR. Pathology of early cervical neoplasia. Contemporary issues in surgical pathology, 1ª Ed v. 22. New York: Churchill Livingstone; 1997, 288 p.
- Wieland U, Pfister H. Papillomaviruses in human pathology: epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In: Gross GE & Barrasso R. *Human papillomavirus infection – a clinical atlas*. 1st Ed. Ulstein Mosby. Wiesbaden 1997. p. 1-20.
- Villa LL. Aspectos moleculares da oncogênese por Papilomavírus. In: Bibbo M & Moraes AM. Lesões relacionadas à infecção por HPV no trato anogenital. 1ª Ed. Rio de Janeiro: Revinter; 1998. p. 51-58.
- Hudelist G, Manavi M, Pischinger KI, Watkins-Riedel T, Singer CF, Kubista E, Czerwenka KF. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different level of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol Oncol* 2004; 92:873-80.
- Klaes R, Benner A, Friedrich T, Ridder R, Herrington S, Jenkins D *et al*. p16^{INK4a} immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Sur Pathol* 2002; 26: 1389-99.
- Pirog EC, Baergen RN, Soslow RA, Tam D, Demattia AE, Chen YT, Isaacson C. Diagnostic accuracy of cervical low-grade squamous intraepithelial lesions is improved with MIB 1 immunostaining. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:70-5.
- Wang JL, Zheng BY, Li XD, Angstrom T, Lindstrom MS, Wallin KL. Predictive significance of the alterations of p16^{INK4a}, p14^{ARF}, p53 and proliferation cell nuclear antigen expression in the progression of cervical cancer. *Clin Cancer Resear* 2004; 10:2407-14.
- Wang SS, Trunk M, Schiffman M, Herrero R, Sherman ME, Burk RD, Hildesheim A *et al*. Validation of p16^{INK4a} as a marker of oncogenic human Papillomavirus infection in cervical biopsies from a population-based cohort in Costa Rica. *Cancer Epid Bio Preven* 2004; 13:1355-60.
- De Villiers EM. Human pathogenic papillomavirus types: an update. *Curr Trop Microbiol Immunol* 1994;186:1-12

14. Gupta S, Takhar PP, Degenkolbe R, Koh CH, Zimmermann H, Yang CM et al. The Human papillomavirus type 11 and 16 E6 proteins modulate the cell cycle regulator and transcription cofactor TRIP-Br1. *Virology* 2003;317:155-164.
15. Giarre M, Caldeira S, Malanchi I, Ciccolini F, Leao MJ, Tommasino M. Induction of pRb degradation by the Human papillomavirus type 16 E7 protein is essential to efficiently overcome p16^{INK4a} - imposed G1 cell cycle arrest. *J Virol*, 2001; 75:4705-12.
16. Isaka K, Nishi H, Osakabe Y, Miyata M, Hokamura M, Nakada T et al. Establishment of a HPV and p53-mutations-negative human cell line (CA) derived from a squamous carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2004; 92:15-21.
17. Tsuda H, Hashiguchi Y, Nishimura S, Kawamura N, Inoue T, Yamamoto K. Relationship between HPV typing and abnormality of 1 cell cycle regulators in cervical neoplasm. *Gynecol Oncol* 2003; 91:476-85.
18. Branca M, Ciotti M, Santini D, Di Bonito L, Giorgi C, Benedetto A et al. p16^{INK4a} expression is related to grade of CIN in a high-risk Human papillomavirus but does not predict virus clearance after conization or disease outcome. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23:354-65.
19. Lukas J, Petersen Bo, Holm K, Bartek J, Helin K. Deregulated expression of E2F family members induces S-phase entry and overcomes p16^{INK4a} -mediated growth suppression. *Mol Cell Biol* 1996;16: 1047-57.
20. Ragione FD, Russo GL, Oliva A, Mercurio C, Mastropietro S, Pietra VD, Zappia V. Biochemical characterization of p16^{INK4a}- and p18-containing complexes in human cell lines. *J Biol Chem* 1996; 271:15942-49.
21. Pollock PM, Welch J, Hayward NK. Evidence for three tumor suppressor loci on chromosome 9p involved in melanoma development. *Canc Res* 2001;61: 1154-61.
22. Dalle JH, Fournier M, Nelken B. p16^{INK4a} immunocytochemical analysis is an independent prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;99:2620-3.
23. Villuendas R, Sanchez-Beato M, Martinez JC, Saez AI, Martinez-Delgado B, Garcia JF et al. Loss of p16/INK4A protein expression in non-Hodgkin's lymphomas is a frequent finding associated with tumor progression. *Am J Pathol* 1998;153:887-97
24. Birindelli S, Perrone F, Oggionni M, Lavarino C, Pasini B, Vergani B et al.. Rb and TP53 Pathway alterations in sporadic and NF1-related malignant peripheral nerve sheath tumors. *Lab Invest* 2001; 81:833-44.
25. Alexander K, Hinds PW. Requirement for p27^{KIP1} in retinoblastoma protein-mediated senescence. *Mol Cel Biol* 2001; 21:3616-31.
26. Doki Y, Imoto M, Han EK, Sgambato A, Weinstein IB. Increased expression of th p27^{KIP1} protein in human esophageal cancer cell lines that overexpress cyclin D1. *Carcinogen* 1997; 18:1139-48.
27. An HX, Beckmann MW, Reifemberger G, Bender HG, Niederacher D. Gene amplification and overexpression of CDK4 in sporadic breast carcinomas is associated with high tumor cell proliferation. *Am J Pathol* 1999; 154:113-8.
28. Hui R, Macmillan RD, Kenny FS, Musgrove EA, Blamey RW, Nicholson RI et al. INK4a gene expression and methylation in primary breast cancer: overexpression of p16^{INK4a} messenger RNA is a marker of poor prognosis. *Clin Cancer Resear* 2000; 6:2777-87.
29. Tam AS, Devereux TR, Patel AC, Foley JF, Maronpot RR, Massey TE. Perturbations of the INK4a/Arf gene locus in aflatoxin B1-induced mouse lung tumors. *Carcinogen* 2003; 24:121-32.
30. Li LC, Zhao H, Shiina H, Kane CJ, Dahiya R. PgdB: a curated and integrated database of genes related to the prostate. *Nucleic Acids Res* 2003; 31:291-293.
31. Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, Fukuda T, Nakajima T. Expression status of p16 protein is associated with Human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol* 1998; 153:1741-7.
32. O'Neill, McCluggage. p16 expression in the female tract and its value in diagnosis. *Adv Anat Pathol* 2006; 13:8-15.
33. Van De Putte G, Kristensen GB, Lie AK, Baekelandt M, Holm R. Cyclins and proliferation markers in early squamous cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 92:40-6.
34. Keating JT, Cviko A, Riethdorf S, Riethdorf L, Quade BJ, Sun D et al. Ki-67, cyclin E and p16^{INK4a} are complimentary surrogate biomarkers for Human papillomavirus - related cervical neoplasia. *Am J Sur Pathol* 2001; 25:884-91.
35. Kalof AN, Evans MF, Simmons-Arnold L, Beatty BG, Cooper K. p16^{INK4a} immunoeexpression an HPV in situ hybridization signal patterns potential markers of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2005;29:674-9.
36. Volgareva G, Zavalishina L, Andreeva Y, Frank G, Krutikova E, Golovina D et al. Protein p16 as a marker of dispastic and neoplastic alterations in cervical epithelial cells. *BMC Cancer* 2004; 4:58-68.

Endereço para correspondência:**PAULO CÉSAR GIRALDO**

Universidade Estadual de Campinas – Unicamp - Departamento de Tocoginecologia

Rua Alexander Fleming, 848, Campinas, SP. CEP: 13093-140.

Tel: 55 19 3788-9306

E-mail: giraldo@unicamp.br

Recebido em: 15/03/2006

Aprovado em: 22/05/2006

CORRELAÇÃO CLÍNICO-TERAPÊUTICA E ASPECTOS MOLECULARES DA INFECÇÃO PELO HIV EM PACIENTES PEDIÁTRICOS: EM BUSCA DE MELHOR QUALIDADE DE VIDA

PHYSICIAN-THERAPEUTICAL CORRELATION AND MOLECULAR ASPECTS OF THE INFECTION FOR THE HIV IN PEDIATRIC PATIENTS: IN SEARCH OF THE BETTER QUALITY OF LIFE

Juliènne C Martins¹, Danielle B Vequi¹, Denise G da Silva², Rosiângela S Knupp³,
Paula BM Mello⁴, Philippe Godefroy⁵, Daniela D Gardioli⁶,
Dennis C Ferreira⁷, Giogo Mirela⁸

RESUMO

Introdução: o controle da infecção pelo HIV em pacientes pediátricos tem alcançado um amplo espectro que vai desde a abordagem da família na adesão ao tratamento anti-retroviral até a análise dos aspectos moleculares da infecção neste grupo, a fim de que ocorra a promoção de uma melhor qualidade de vida e uma maior sobrevivência destes. **Objetivo:** descrever os aspectos clínico-terapêuticos de pacientes pediátricos infectados pelo HIV e descrever sua correlação com os aspectos moleculares da infecção, nutricionais e psicológicos. De modo a enfatizar a importância de se avaliar estas crianças sobre a ótica da qualidade de vida. **Métodos:** foi realizado um levantamento bibliográfico que teve como base publicações de organismos nacionais e internacionais (Medline e Lilacs), periódicos científicos e livros técnicos. **Resultados:** as particularidades no curso da infecção pelo HIV em pacientes pediátricos vão desde as manifestações clínicas que os diferem dos adultos, a necessidade do apoio familiar na adesão ao tratamento proposto pelo médico até a superação de possíveis efeitos adversos da terapia anti-retroviral, como a intolerância e a toxicidade. Por outro lado diante do quadro patológico impõem-se desafios, como amparar estas crianças que podem desenvolver distúrbios psicológicos, conceder uma dieta que contribua em uma melhor ação no tratamento, assim como a necessidade de se estudar as possíveis mutações que implicam em resistência viral a fim de que ocorra o desenvolvimento de novas drogas. **Conclusão:** o curso clínico-terapêutico deve ser a base no conhecimento dos diversos aspectos da infecção pelo HIV em pacientes pediátricos concedendo ao profissional de saúde o apoio fundamental na escolha dos meios de fornecer uma melhor qualidade de vida a estes pacientes e uma maior tranquilidade durante o acompanhamento clínico a seus responsáveis.

Palavras-chave: aids, HIV, criança

ABSTRACT

Introduction: the control of the HIV infection in pediatrics patients has reached a larger specter that goes since the boarding of the family in the adherence to the anti-retroviral treatment until the analysis of the molecular aspects of the infection in this group to promote better quality of life and a greater follow-up. **Objective:** report the clinical-therapeutical aspects of pediatrics patients infected by the HIV and describe its psychological correlation with the molecular aspects of the infection, nutritional. In order to emphasize the importance of evaluating these children on the optics of the quality of life. **Methods:** it was carried through a bibliographical survey that had as base publications of national and international organisms (- Medline and Lilacs), periodic scientific and books technician. **Results:** the particularities in the course of the infection for the HIV in pediatrics patients go since the clinical manifestations that differ them from the adults, the necessity of the familiar support in the adherence to the treatment considered for the doctor until the overcoming of possible adverse effect of the anti-retroviral therapy as the intolerance and the toxicological effects. On the other hand ahead of the pathological picture one imposes challenges as to support these children who can develop psychological clutters, to grant a diet that contribute in one better action in the treatment, as well as the necessity of if studying the possible mutations that imply in viral resistance so that the development of new drugs occurs. **Conclusion:** the clinical-therapeutical course must be the base in the knowledge of the diverse aspects of the infection for the HIV in pediatrics patients granting to the health professional the basic support in the choice of the ways to supply to one better quality of life to these patients and a bigger tranquillity during the clinical accompaniment its responsible ones.

Keywords: aids, HIV, child

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 18(1):66-72, 2006

INTRODUÇÃO

A aids (síndrome da imunodeficiência adquirida) é a mais letal de todas as DST (doenças sexualmente transmissíveis). Desde que foi descoberta em 1981 pela comunidade científica, um número crescente de casos é descrito a cada ano em todos os países do mundo. Sua propagação continua alarmante e cada vez mais a ciência médica tenta, com todos os seus recursos, os melhores métodos para combatê-la.

A consolidação da política de atenção às pessoas que vivem com HIV (vírus da imunodeficiência humana) e aids no Brasil

¹ Mestranda em Pediatria – Universidade Federal Fluminense (UFF); Prof.^a Substituta de Pediatria – UFF

² Prof.^a Assistente da Graduação de Periodontia e Coordenadora do Curso de Especialização em Periodontia – UNIGRANRIO

³ Prof.^a de Odontologia Coletiva – UNESA/Saúde Coletiva e Clínica Integrada – Faculdade São José

⁴ Prof.^a do Departamento de Odontologia Social e Preventiva – UFRJ

⁵ Mestrando em Ciências Médicas da UFF – Linha de Pesquisa DST; Chefe de Clínica do Setor de DST – UFF.

⁶ Mestranda em Ciências Médicas da UFF – Linha de Pesquisa DST

⁷ Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente – UFF

⁸ Prof.^a do Departamento de Odontologia Social e Preventiva – UFRJ/Coordenadora do Programa de Saúde Bucal da SMS – RJ

tem demonstrado alguns resultados positivos, porém ainda não alcançou o que seria considerado um aceitável nível de enfrentamento à infecção¹. Dentro desta realidade, podemos verificar a assistência integral aos pacientes, a tentativa de respeito aos seus direitos e a sua dignidade, ao lado de poucas ações de prevenção através de campanhas, na busca do processo de educação permanente dos profissionais de saúde, que estão entre as respostas que o país conquistou nos últimos anos.

Com a distribuição gratuita dos medicamentos e o aumento da sobrevivência destes usuários, aliados aos investimentos constantes na indústria farmacêutica para o desenvolvimento de novas drogas, que alcancem menos resistência viral e toxicidade, são fatores que trazem sempre novas esperanças no combate a esta infecção. Além da busca contínua do desenvolvimento de uma vacina que seja verdadeiramente eficaz. No entanto, infelizmente, ainda não se chegou ao que poderia ser considerado um fator decisivo na eliminação da doença².

Diante destas evidências, grandes são os esforços empregues no atendimento dos indivíduos infectados pelo HIV e de suas famílias, que já alcançaram os diversos campos das ciências sociais e da saúde. Existem projetos sendo desenvolvidos em profundidade na medicina, na odontologia, na nutrição, na psicologia e em todos os campos de atendimento destes pacientes. Esta abordagem multidisciplinar tem o privilégio de avaliar estes pacientes por uma visão mais ampla de suas realidades e ainda trás uma nova preocupação, que é a de promover uma melhor qualidade de vida, uma vez que, como doentes crônicos, caminhem pouco a pouco na intimidade da auto-aceitação e da auto-adequação aos diversos aspectos que a doença lhes apresenta.

Na tentativa de apoiar os indivíduos infectados pelo HIV e seus familiares, surgiram diversas Organizações Não-governamentais (ONGs) na busca de atender estes pacientes em sua integralidade, a fim de encontrar respostas para suas diferentes necessidades, sem preconceitos e tabus, impostos muitas vezes pelo desconhecimento ou pelo medo da infecção pelo HIV. Estas procuram reinserir estes indivíduos na realidade e promover através de diversas atividades uma melhor qualidade de vida de seus participantes.

Neste contexto, encontra-se um grupo específico, que são as crianças infectadas pelo HIV, em sua maioria vítimas da transmissão vertical, que ainda desperta uma grande preocupação em nível mundial, pois esta via de contaminação ainda permanece presente. O futuro destas crianças, mediante as particularidades da infecção, faz surgir novos conceitos sobre a doença e desperta o interesse dos pesquisadores na busca de um melhor prognóstico, uma vez que a aids se tornou uma das cinco principais causas de morte em crianças no mundo³.

OBJETIVOS

Demonstrar os aspectos clínico-terapêuticos do acompanhamento de pacientes pediátricos infectados pelo HIV e descrever sua correlação com os aspectos moleculares, nutricionais e psicológicos da infecção neste grupo.

ETIOPATOGENIA DA INFECÇÃO

O HIV-1, o vírus da imunodeficiência humana, apresenta mecanismos de desenvolvimento da sua infecção e patogenicidade em crianças semelhantes aos observados em adultos, porém a evolução de suas alterações imunológicas e suas repercussões clínicas são bastante distintas^{4,5}.

No Brasil, as crianças e mulheres infectadas geram uma grande preocupação, pois a via perinatal ou vertical de transmissão do vírus ainda é a principal⁶⁻¹⁰. A mãe portadora do vírus é a fonte de contágio da criança. Este contágio vai ocorrer no período pré-natal, no momento do parto (com exposição ao sangue e secreções vaginais), ou no período pós-natal, por meio da amamentação natural. Durante a gestação, a terapia anti-retroviral tem ajudado a prevenir e controlar a infecção por via vertical¹¹.

Já foi descrito, gestantes infectadas pelo HIV tinham de 25% a 30% de chance de transmitir o HIV para seus bebês. Podendo a transmissão ocorrer antes do parto, no momento do parto e no pós-parto por meio do aleitamento materno. Quanto maior for a carga viral da mãe, maiores são as chances de transmissão¹².

Estudos também demonstraram que o risco de transmissão perinatal do HIV foi reduzido em 2% com o uso do ZDV (zidovudina), administrado durante a gravidez, no parto e no recém-nascido¹³. Especula-se até o momento sobre possíveis anormalidades fetais devido ao uso dos anti-retrovirais, demonstrando seu potencial teratogênico¹⁴.

Sabendo que os lactentes de mães infectadas possuem anticorpos maternos anti-HIV circulantes, o teste ELISA não é confiável antes da idade de 18 meses, sendo este estado do HIV nestas crianças considerado indeterminado, ao menos que sejam utilizados outros exames laboratoriais¹⁵.

Vários fatores podem influenciar no prognóstico da infecção, podendo ser idade em que a infecção foi adquirida, sua via de transmissão e seus sintomas^{16,17}.

O HIV tem preferência por infectar o linfócito T helper, podendo também ser encontrado em outras linhagens celulares, como os linfócitos B, monócitos, macrófagos, promielócitos, células dendríticas, dentre outras¹⁸.

Em pacientes pediátricos, o quadro de imunodeficiência celular desenvolve-se de forma mais tardia, onde nos estágios iniciais e intermediários da infecção as principais alterações imunológicas detectadas são aquelas relacionadas à imunidade humoral (com o aumento do número de linfócitos B, hipergamaglobulinemia policlonal e uma diminuição na produção de anticorpos específicos contra infecções bacterianas). Estes linfócitos B irão apresentar sua função comprometida pela infecção viral e a falta de um repertório de anticorpos a patógenos bacterianos. Os linfócitos B apresentarão anormalidades provocadas pela função T helper deficiente ou também pela estimulação direta do linfócito B pelo HIV¹⁸.

Deste modo, com o comprometimento da função imunológica, muitas são as manifestações clínicas da infecção pelo HIV, o que fez o Centro de Controle de Doenças (CDC) em 1994, as dividir por categorias clínicas e imunológicas¹⁹.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Desde o aparecimento da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) na década de 1980, a infecção pelo HIV vem se difundindo pelo mundo, totalizando um número estimado de 40 milhões de pessoas infectadas entre crianças e adultos²⁰.

Para o ano de 2004, a distribuição de casos de aids notificados no Brasil, demonstrou que a região Sudeste foi a mais prevalente, estando o estado de São Paulo em primeiro lugar seguido do estado do Rio de Janeiro. Quanto à sua taxa de incidência, também ocorreu um aumento de 18,6 em 1993 para 30,5 no ano de 2003 no RJ²¹.

Os casos diagnosticados de aids segundo a faixa etária por sexo no Brasil no ano de 2004 foram de 200 e 130 casos em crianças do sexo masculino abaixo dos 5 anos de idade e entre 5 e 12 anos, respectivamente²¹.

Quanto à transmissão vertical no Brasil, esta se encontra responsável por cerca de 83,6% do total de casos de Aids pediátrica para o ano de 2004. Porém, espera-se que com a implantação da quimioprofilaxia da transmissão vertical do HIV, estes índices que já estão reduzindo, cheguem a taxas de menos de 3%²¹.

ASPECTOS TERAPÊUTICOS

A saúde destas crianças será favorecida pelo uso de medicamentos anti-retrovirais, buscando impedir a replicação do vírus. As crianças infectadas pelo HIV podem permanecer assintomáticas por meses ou anos antes de progredir para aids; dependo do grau de imunossupressão, a apresentação clínica pode variar²².

A terapia anti-retroviral sofreu muitas modificações decorrentes de novos estudos. A partir de 1995-1996 novas recomendações surgiram²³, pois a alta velocidade da replicação do vírus, levando a conseqüentes mutações, trouxe consigo o estabelecimento de formas de resistência, que é a princípio uma conseqüência inevitável do uso prolongado da medicação e que gera grandes preocupações, uma vez que pode levar à resistência de toda a classe do medicamento. Por outro lado, conduziu a comunidade científica ao entusiasmo de novas possibilidades terapêuticas, com indicação de tratamento precoce e agressivo. O efeito dos antivirais é temporário, embora algumas combinações tenham efeito prolongado²³.

A decisão do momento exato de utilizar a terapia anti-retroviral, dá-se através de três fatores determinantes, que se somam à carga viral destes pacientes, a contagem de linfócitos T CD4+, além do estado clínico destes^{22,23}. Sendo assim a recomendação do uso da TARV para crianças infectadas pelo HIV vai estar relacionado com os sintomas clínicos (categorias clínicas A, B ou C) ou na presença de quadro de imunossupressão (categoria imunológica 2 ou 3)^{24,25}.

Procurando reduzir a morbidade e mortalidade, a terapia anti-retroviral ainda não alcançou a eliminação da infecção pelo HIV, porém tem buscado alcançar a máxima redução da carga viral e fazer com que esta seja constante, conduzir a uma melhor função imunológica destes pacientes, melhorando assim a qualidade de vida²⁶.

Os medicamentos anti-retrovirais trazem efeitos colaterais que podem variar de paciente para paciente e, dependendo do tipo de combinação terapêutica utilizada, conduzirá à presença de alterações sistêmicas locais e orais. Além da TARV, algumas crianças infectadas pelo HIV necessitam receber doses mensais de gamaglobulina com o objetivo de reforçar a função imune, procurando reduzir manifestações de febre e bacteremia^{22,23,26}.

A TARV após longo consenso do *Working Group on Anti-retroviral Therapy and Medical Management of Hiv-Infected Children* desde 1993, apoiada na literatura internacional e em sua experiência clínica, ficou instituída para qualquer criança com o diagnóstico definitivo de infecção pelo HIV com evidência de imunodeficiência substancial ou que demonstrasse sintomas associados a infecção pelo HIV. No entanto, não era recomendada para as crianças que fossem assintomáticas ou possuíssem sintomas mínimos e estado imunológico normal^{14,27}.

A TARV tem indicação de início logo em seguida da confirmação do diagnóstico de infecção pelo HIV, independente do status imunológico ou da carga viral em crianças menores de 12 meses^{7,13}.

O risco de progressão da doença em pacientes pediátricos acima dos 30 meses aumenta consideravelmente quando os níveis de carga viral ultrapassam 10.000-20.000 cópias/ml. Demonstrando que existe uma correlação direta entre a progressão da doença e óbito com altas cargas virais^{7,13}.

Em caso de falha no esquema terapêutico, este deve ser substituído, podendo ser observado quando ocorrer declínio persistente na taxa de células T CD4+ evidenciando uma piora na categoria imunológica, aparecimento de algumas infecções oportunistas, déficit progressivo do neurodesenvolvimento e dificuldades de crescimento e desenvolvimento⁵.

Com o avanço nas pesquisas sobre os ARV (anti-retrovirais), aliado ao aumento da sobrevida destes pacientes, também surgem alguns problemas como a adesão e os efeitos adversos da terapia anti-retroviral⁵.

Quanto à adesão ao tratamento, esta é uma atividade na qual o paciente não só obedece a orientação médica, mas também entende, concorda e segue as orientações e prescrições combinadas com seu médico. Que foi definida como uma aliança terapêutica entre o médico e o paciente, além das responsabilidades de todos que estão envolvidos, direta ou indiretamente, no tratamento. Desta forma o paciente deve tomar os remédios prescritos nas horas previstas, na dosagem certa e realizar alimentação como suporte de forma regular²⁸.

Os pacientes são orientados a não pular as doses recomendadas, nem parar de tomar as medicações nos finais de semana ou por conta de festas e viagens. Sendo assim, para que o tratamento seja bem-sucedido, os responsáveis pelas crianças infectadas pelo HIV devem estar conscientes e motivados da importância da adesão, o que constitui um grande desafio, uma vez que estes muitas vezes também estão sob acompanhamento e uso destes medicamentos²⁸.

Estes efeitos adversos ou o receio de os manifestar estão ligados diretamente à motivação do paciente e/ou familiares na realização do tratamento, o que poderá influenciar de forma negativa na adesão e na eficácia do esquema preconizado, levando a comorbidades e a uma influência negativa na qualidade de vida²⁸.

Podem ser subdivididos os efeitos adversos da TARV, da seguinte forma²⁸:

- | | |
|-----------------------------|---|
| Intolerância | <ul style="list-style-type: none"> • Náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia (maior relação com aparelho digestivo, porém são transitórios); • Orientação para os familiares quanto às medidas de suporte e como estes efeitos são transitórios, impedindo assim a não-adesão. |
| Toxicidade | <ul style="list-style-type: none"> • Em nível hematológico, pancreático e hepático (maior frequência em pacientes pediátricos); • Acompanhamento laboratorial e clínico (para detecção precoce, a fim de realizar substituição do medicamento ou ajuste da dose). |
| Outras alterações possíveis | <ul style="list-style-type: none"> • Erupções cutâneas – <i>rash</i> e erupções urticariformes (mais comuns em crianças e adolescentes, sem necessidade de suspender tratamento); • Sistema nervoso central – alterações de comportamento e distúrbios do sono (mais comum em adolescentes); • Complicações metabólicas – alterações no metabolismo de lipídeos e glicídeos); • Lipodistrofia – alterações na distribuição da gordura corporal, gerando alterações corporais, que podem tornar-se motivo de angústia e sofrimento para adolescentes (em que a auto-estima que está sendo construída é intimamente ligada à estética, além da insegurança diante do início dos relacionamentos afetivos e sexuais, levam muitos pacientes a abandonarem o tratamento, ao perceberem os seus primeiros sinais em si mesmos ou nos outros); • Alterações no metabolismo ósseo – possibilitando osteopenia, osteoporose, osteonecrose, necrose avascular da cabeça do fêmur e acidose láctica. |

Vale ressaltar que, diante dos efeitos adversos destes medicamentos, ainda são muito limitadas as intervenções para minimizá-los ou preveni-los. Não devendo ser esquecido o acompanhamento cuidadoso destes pacientes, ligado a uma abordagem multidisciplinar de modo a favorecer a qualidade de vida destes, pois a taxa de mortalidade de crianças com aids permanece alta, principalmente na faixa etária de 1 aos 4 anos de idade²⁸.

ASPECTOS NUTRICIONAIS

A nutrição até o presente momento tem sido um ponto fundamental na melhora da qualidade de vida de crianças infectadas

pelo HIV, pela sua influência em retardar a progressão da doença neste grupo.

A eficácia da TARV e a toxicidade destes medicamentos possuem uma interação direta com os alimentos e o estado nutricional da criança. Com o objetivo de garantir o efeito desejado destas drogas e ao mesmo tempo reduzir seus efeitos colaterais, o emprego de uma alimentação balanceada e saudável faz-se necessário, além dos cuidados de higiene com a alimentação^{29,30}.

Esta se dá pela união da qualidade dos alimentos e sua ingestão em horários regulares com a necessidade do uso destes fármacos de forma adequada na hora estipulada. Alguns medicamentos devem ser ingeridos com alimentos e outros não, de modo a favorecer sua melhor absorção^{29,30}.

Destaca-se então a importância do acompanhamento multidisciplinar, onde o médico e o nutricionista poderão ajudar os responsáveis destas crianças promovendo uma dieta satisfatória, com um cardápio colorido e nutritivo, para também fornecer satisfação e prazer à criança durante a alimentação^{29,30}.

ASPECTOS CLÍNICOS

Os aspectos clínicos são divididos em órgão-específica e infecciosa. As complicações órgão-específicas compreendem a pneumonite intersticial linfocítica, as alterações neurológicas, os distúrbios do crescimento, as disfunções endócrinas, as manifestações orais, os distúrbios gastrointestinais, as manifestações hematológicas, as anormalidades cardíacas e neoplasias^{31,32}.

A pneumonite intersticial linfocítica é uma pneumopatia crônica de origem desconhecida, caracterizada por um infiltrado reticulonodular intersticial difuso. O quadro clínico tem um amplo espectro de gravidade. A criança pode ser assintomática ou cursar com intolerância ao exercício e dependência ao oxigênio. O diagnóstico definitivo é feito através de biópsia pulmonar, mas raramente ela é necessária. O tratamento está indicado na presença de hipoxemia e consiste na administração de corticóide oral por no mínimo 6 semanas^{31,32}.

As alterações neurológicas compreendem a encefalopatia pelo HIV e os distúrbios de comportamento. A encefalopatia é comum nas crianças sintomáticas e aparece na lactância, caracterizada pelo atraso do desenvolvimento. As alterações motoras desenvolvem-se progressivamente, resultando em diplegia espástica e disfunções da deglutição. O curso pode variar desde doença estática (aquisição dos marcos do desenvolvimento com atraso) até doença progressiva (com perda dos marcos do desenvolvimento já adquiridos). A tomografia computadorizada pode demonstrar dilatação ventricular e atrofia cortical ou calcificações cerebrais, principalmente nos núcleos da base. A TARV resulta em melhora importante da encefalopatia^{31,32}.

O déficit do crescimento, caracterizado por baixo peso e baixa estatura, é um achado comum nas crianças infectadas pelo HIV e é considerado um marco específico da progressão da doença. A sua causa é multifatorial, incluindo deficiência de micronutrientes, alterações neuroendócrinas, distúrbios dos hormônios tireoideanos, GH, fator de crescimento insulina-like 1 e disfunção da adrenal. Também está associado à ingestão nutricional inade-

quada causada por anorexia, patologias orais, doença neurológica e baixa ingestão alimentar^{31,32}.

Com relação aos distúrbios endócrinos, o hipotireoidismo subclínico é um achado freqüente. A prevalência aumenta com o desenvolvimento da imunodeficiência (queda do CD4)^{31,32}.

A infecção pelo HIV interfere na maturação sexual, podendo resultar no atraso da puberdade³².

As manifestações hematológicas ocorrem por alterações na hematopoiese relacionadas aos fatores de estimulação e de inibição dos progenitores das três linhagens celulares (hemácias, plaquetas e leucócitos). A anemia é o achado mais comum e está relacionada ao estágio da doença e ao uso de TARV, especialmente ZDV. As infecções também podem causar anemia, tais como infecção pelo *Mycobacterium avium* e Parvovírus B19^{31,32}.

A neutropenia é freqüentemente encontrada associada à toxicidade a TARV. A plaquetopenia pode resultar dos efeitos diretos do HIV, da presença de microrganismos oportunistas na medula óssea, da destruição auto-imune, do seqüestro esplênico e do uso de TARV. O seu tratamento inclui o uso de corticóide oral, imunoglobulina, agentes citotóxicos, plasmaferese, interferon- α ou esplenectomia, de acordo com a etiologia^{31,32}.

As anormalidades cardíacas presentes nas crianças infectadas pelo HIV incluem taquicardia persistente, aumento do ventrículo esquerdo, redução da função ventricular esquerda e alterações em estruturas e funções cardiovasculares. Estas alterações estão associadas à alta mortalidade^{31,32}.

As neoplasias são raras na infância. Quando se desenvolvem, as mais encontradas na infância são os linfomas não-Hodgkin, incluindo o linfoma de Burkitt e do sistema nervoso central^{31,32}.

As infecções que ocorrem nas crianças infectadas pelo HIV podem ser bacterianas, virais, fúngicas e parasitárias^{31,32}.

As infecções bacterianas graves e recorrentes são comuns, mesmo na ausência da deficiência de CD4, porque representam um defeito das células B que resulta no déficit de anticorpos. Os principais agentes etiológicos são as bactérias encapsuladas, principalmente o *Streptococcus pneumoniae*. As síndromes clínicas mais comuns são otite média aguda, pneumonia, sinusite, bacteremia e infecção de partes moles. A TARV reduziu de forma significativa a morbimortalidade das infecções bacterianas nas crianças infectadas pelo HIV^{31,32}.

As infecções causadas pelas micobactérias são comuns nas crianças com CD4 menor que 50 células/mm³. A infecção pelo *Mycobacterium avium* é caracterizada por febre recorrente, sudorese noturna, dor abdominal, diarreia e perda ponderal. O diagnóstico pode ser realizado através de hemocultura. O tratamento é feito com claritromicina associada ao etambutol. A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* é bastante comum no Brasil. As principais manifestações clínicas incluem a tuberculose pulmonar, miliar e ganglionar. O diagnóstico na criança pode ser feito através de lavado gástrico ou broncoalveolar. O PPD pode auxiliar, porém pode ocorrer anergia nas crianças infectadas pelo HIV. O tratamento consiste na administração de rifampicina, isoniazida e pirazinamida por 6 a 12 meses^{31,32}.

As infecções virais podem resultar em maior risco de morbimortalidade, principalmente as causadas pelo vírus *Varicella zoster*, *Herpes simplex* e citomegalovírus^{31,32}.

As infecções por *Varicella zoster* estão associadas à disseminação visceral do vírus, podendo cursar com pneumonite e encefalite. Com a progressão da imunossupressão, a criança pode desenvolver *Herpes zoster*, que geralmente é recorrente. A infecção pelo *Herpes simplex* está associada a gengivostomatite herpética, esofagite e infecção labial crônica. A infecção pelo citomegalovírus pode cursar com retinite, pneumonite, enterocolite, hepatite, esofagite e pancreatite^{31,32}.

As infecções respiratórias causadas pelo vírus sincicial respiratório, parainfluenza III e adenovírus podem causar pneumonite grave e fatal^{31,32}.

Os principais fungos causadores de infecção nas crianças infectadas pelo HIV são *Pneumocystis carinii* e *Candida spp.*^{31,32}.

A infecção pelo *Pneumocystis carinii* é comum no lactente, independente da presença de imunossupressão. Os principais achados clínicos incluem taquipnéia, dispnéia, tosse e febre. O quadro inicialmente é insidioso. O achado laboratorial típico é a hipoxemia. A radiografia de tórax é inespecífica, podendo demonstrar desde um infiltrado intersticial difuso até a consolidação alveolar. O diagnóstico é confirmado através da análise do lavado broncoalveolar. O tratamento é feito com sulfametoxazol-trimetoprim, associado a corticóide. Após o tratamento, o paciente deve permanecer em profilaxia secundária. Pela alta morbimortalidade causada por esta infecção nos lactentes, a profilaxia primária está indicada em todos os lactentes expostos ao vírus na gestação até a confirmação do diagnóstico ou quando a contagem de CD4 é inferior a 15%^{31,32}.

As infecções causadas pela *Candida albicans* são comuns nas crianças infectadas pelo HIV. As principais manifestações clínicas são candidíase orofaríngea recorrente e esofagite. O tratamento da primeira é feito com antifúngico tópico (nistatina) e da segunda manifestação é realizado com antifúngicos sistêmicos como anfotericina B ou fluconazol^{31,32}.

A infecção causada pelo *Cryptosporidium* cursa com diarreia crônica em algumas crianças infectadas pelo HIV, sem tratamento específico disponível^{31,32}.

As infecções pelo *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum* não são comuns na infância^{31,32}.

ASPECTOS PSICOSSOCIAIS

A qualidade de vida para as crianças infectadas pelo HIV está também intimamente relacionada com os aspectos psicossociais, pois são questões que transcendem a avaliação clínica, uma vez que estas crianças dentro do seu desenvolvimento quanto indivíduos, começam a desenvolver seu projeto de felicidade que se transcorrerá ao longo da sua vida. Diferente dos adultos, a infecção neste grupo se dá de outra forma, por isto esforços têm sido empregados a fim de que a revelação do diagnóstico se torne o mais precoce possível, de modo que seja acolhida de forma aceitável. Destaca-se a grande importância das equipes multidisciplinares nesta tarefa³³⁻³⁶.

Outro fator de extrema relevância foi o fato já descrito pela literatura, como a perda dos responsáveis, consequência desde o

início da infecção até os dias atuais, em que os chamados responsáveis cuidadores aparecem neste contexto sendo eles de origem institucional ou de ordem familiar (avós, tios, primos...). Esta reinserção em uma família já constituída pode trazer consigo algumas seqüelas, como o estigma de “órfãos da aids” para estas crianças, assim como a vitimização na educação³³⁻³⁶.

Um estudo piloto realizado com 47 jovens, com idade entre 9 e 16 anos, infectados pelo HIV por via vertical e com seus cuidadores demonstrou que 55% destes apresentaram critérios para distúrbios psicológicos. O diagnóstico mais prevalente foi o distúrbio da ansiedade (40%), seguido por déficit de atenção (21%) e distúrbios do comportamento (13%)³⁷.

A rejeição e o preconceito perpassam por um período de desenvolvimento e formação da personalidade, em que a aceitação da própria infecção e o convívio com a doença influenciam diretamente nas representações de si quando infectado. Sem contar com outros fatores como o medo diante do futuro, além do posicionamento na escola, com os amigos e familiares³³⁻³⁶.

ASPECTOS MOLECULARES – DIVERSIDADE GENÉTICA DO HIV

O vírus HIV-1 tem como marca um enorme grau de variabilidade genética. Os diversos padrões genéticos nas populações de HIV podem alterar a estrutura, a função e a imunogenicidade de seus produtos gênicos de maneira biologicamente significativa. Nunca encontraremos duas cepas virais idênticas, mesmo quando analisando os vírus que infectam um único indivíduo. A população viral num indivíduo infectado com HIV apresenta-se com microvariantes que são bastante relacionadas, porém geneticamente distintas entre si³⁸.

Esta diversidade genotípica permite ao vírus uma enorme flexibilidade para responder a pressões seletivas, além de colaborar com a geração rápida de mutantes resistentes às drogas terapêuticas³⁸⁻⁴⁰ e ao sistema imunológico no indivíduo infectado³⁹. A taxa de substituição nucleotídica é de aproximadamente uma substituição por genoma, por ciclo replicativo^{40,41}, assim, em um indivíduo infectado, são produzidos constantemente variantes genéticos e mutantes resistentes, o que representa um importante obstáculo no desenvolvimento de vacinas e drogas eficientes⁴². Do mesmo modo, o vírus replica-se continuamente em todos os estágios clínicos da infecção, sem estágio de latência real^{43,44}.

Alguns estudos realizaram a análise dos mecanismos que descrevem a extensa variação do genoma do HIV. A alta taxa de mutação no HIV torna-se fruto da atividade da enzima transcriptase reversa, que durante a replicação do genoma viral de RNA atua na síntese da molécula de DNA dupla fita³¹. O genoma do HIV sofre substituição de bases, assim como outros tipos de mutações como elisões, inserções e mudanças na fase de leitura. Outra fonte de variabilidade genética descrita foi a recombinação⁴⁵.

As primeiras análises realizadas no Brasil com o intuito de identificar a prevalência de subtipos detectaram a presença dos subtipos B e F, em que o subtipo B mostrava ser o mais frequente⁴⁶. Outro grupo de pesquisa⁴⁷, em 1998, ao analisar 131 pacientes do Rio de Janeiro, identificaram que 80,9% das amostras

eram de subtipo B, 15,3% de subtipo F e uma única amostra de (0,8%) de subtipo D. Algumas amostras de um banco de sangue do Rio de Janeiro coletadas em 1998 (n = 44), foram avaliadas para determinar a frequência dos subtipos, em que 89% eram subtipo B, apenas 2% eram do subtipo C e os 9% restantes eram possíveis recombinantes⁴⁸.

No Brasil, o subtipo dominante é o B, porém podemos encontrar cada vez mais um maior número de pacientes infectados com subtipos não-B. No entanto, considerava-se até os anos de 2000/2001, o subtipo F como o mais prevalente entre os não-B, representando 18% dos isolados virais de HIV-1 encontrados nas cidades brasileiras⁴⁹.

O comportamento do vírus HIV-1 parece estar associado aos diferentes subtipos, definindo o curso da progressão da doença, tendo em vista que alguns subtipos progridem mais rapidamente que outros, apresentando vantagens adaptativas durante a infecção natural pelo vírus⁵⁰.

CONCLUSÃO

Os conhecimentos dos aspectos clínicos, terapêuticos, moleculares, nutricionais e psicológicos contribuem positivamente na abordagem e no atendimento das crianças infectadas pelo HIV e de suas famílias, de modo a facilitar o entendimento do percurso da infecção neste grupo, facilitando um trabalho em busca da promoção de uma melhora na adesão à terapia e conseqüentemente na qualidade de vida destes pacientes.

A falha terapêutica de muitos pacientes infectados pelo HIV está relacionada à não-adesão ao tratamento, assim como à replicação elevada do vírus, que se torna mutante e resistente aos medicamentos administrados nos pacientes.

O aparecimento da resistência às drogas anti-HIV é o fator limitante para o sucesso da terapia, sugere-se o incentivo de pesquisas para o desenvolvimento de novas drogas visando à formulação de anti-retrovirais que sejam eficazes no combate dos vírus mutantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva CRC. Criança e AIDS. Ensaio e experiências. NEPAIDS/USP. CRT-DST/Aids. São Paulo: UNICSUL; 1999.
2. Revista Pais & Filhos. AIDS. São Paulo: Bloch Editores 2000; 326:17-26.
3. Ramos-Gomez FJ, Hilton JF, Canchola AJ, Greenspan D, Greenspan JS, Maldonado YA. Risk factors for HIV-related orofacial soft-tissue manifestations in children. *Pediatric Dent* 1996; 18(2):121-126.
4. Leggot PJ. Oral manifestations of HIV infection in children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73(2):187-193.
5. Rubini N. AIDS Pediátrica. In: Passos MRL. Deesetologia – DST 5. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2005.
6. Bartlett JG. The Johns Hopkins Hospital – Assistência clínica ao paciente com HIV/AIDS. Guia Prático. Rio de Janeiro: Revinter; 1999.
7. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for HIV infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43(RR.12):1-10.
8. Perinatal transmission of HIV and diagnosis of HIV infection in infants: a review. *Ir J Med Sci* 1998; 167(1):28-32.
9. Rossi P, Moschese V. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus. *FASEB J* 1991; 5:2419-2426.

10. Nourse CB, Conlon T, Hayes E, Kaminski G, Griffin E, Hillary I et al. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus (HIV) in Ireland: a prospective study. *Ir J Med Sci* 1998;167(3):145-8.
11. Parker L. Patterns of T-cell repopulation, virus load reduction, and restoration of T-cell function in HIV-infected persons during therapy with different anti-retroviral agents. *J Acquire Immune Defic Syndr* 1997; 16(5):318-326.
12. Israel MS, Pimentel R, Maciel VA. Manifestações orais associadas à infecção pelo HIV em crianças. *RBO* 2002; 59(5): 335-337.
13. Brasil. Ministério da Saúde – Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para a Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-Retroviral em Gestantes. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use of anti-retroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR* 1998; 47: 43-82.
15. Lissauer T, Clayden G. *Manual Ilustrado de Pediatria*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998.
16. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981; 305:1425-1431.
17. Castro GFB, Portela MB, Souza IPR et al. Infecção pelo HIV em crianças e suas manifestações bucais: revisão de literatura. *JBF* 2000; 2:16-22.
18. M et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996; 381:661- 666.
19. Center for Diseases Control and Prevention. Revised pediatric HIV classification system. *American Academy of Pediatric Dentistry, MMWR* 1996; 18(2):104-105.
20. Unaid. 2004 Report on the global HIV/AIDS epidemic: 4th Global Report. Switzerland: UNAIDS 2004. p. 231.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de AIDS e DST. Dados epidemiológicos AIDS 2004; 1:1-34.
22. Temas da Actualidad, Current Topics. Directrices para el uso de antirretrovíricos en adolescents y adultos infectados por VIH1. *Rev Panam Salud Publica* 2001; 10(3):202-216.
23. Bartlett JG. The Johns Hopkins Hospital.– Assistência clínica ao paciente com HIV/AIDS. Guia Prático. Rio de Janeiro: Revinter; 1999.
24. Butler KM, Husson RN, Balis FM, Brouwers P, Eddy J, el-Amin D et al. Dideoxynosine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324:137-144.
25. McKinney RE Jr, Maha MA, Connor EM, Feinberg J, Scott GB, Wulfsohn M et al. A multicenter trial for oral zidovudine in children with advanced human immunodeficiency virus disease. *N Engl J Med* 1991; 324:1018-1025.
26. Temas da Actualidad – Current Topics. Directrices para el uso de antirretrovíricos en adolescents y adultos infectados por VIH1. *Rev Panam Salud Publica* 2001; 10(3):202-216.
27. McKinney R E. Antiviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children. *Pediatric Clinics of North America* 1991; 38(1): 133-151.
28. Rubini N. Efeitos adversos dos ARVs em crianças e adolescentes. *Ação anti-AIDS*. 2004; 51:8.
28. Gonçalves ES. *Nutrição Superpositiva 2. Para gestantes e crianças vivendo com HIV/AIDS*. Rio de Janeiro: ABIA;1999.
29. Thomaz PH. *Manual de boa alimentação para pacientes portadores de HIV e AIDS*. São Paulo: BMS Virologia; 2000.
30. Ammann AJ. Pediatric Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. *Immunologic Disorders. In Infants and Children*. Saunders: Elsevier; 2004.
31. *Pediatric and Adolescent HIV Guidelines*. Committee for the Care of Children and Adolescents with HIV Infection. New York: Department of Health AIDS Institute, 2003.
32. Carvalho CML, Braga VAB, Galvão MTG. AIDS e saúde mental: Revisão Bibliográfica. *DST- J bras Doenças Sex Transm* 2004; 16(4):50-55.
33. Schwarzstein J, Pinto TCR, Branco CAC. *A AIDS e a Escola. Nem indiferença, nem discriminação*. Rio de Janeiro: ABIA; 1993.
34. Raxach JC, Lima DB, Guimaraes M, Parker R, Pimenta C, Terto Jr. V. *Qualidade de vida para pessoas vivendo com HIV/AIDS. Aspectos políticos, socioculturais e clínicos*. Rio de Janeiro: ABIA. 2004.
35. Saldanha AAW, Figueiredo MAC, Coutinho MPL. Atendimento Psicossocial à AIDS: a busca pelas questões subjetivas. *DST- J bras Doenças Sex Transm* 2004; 16(3):84-91.
36. Mellins CA, Brackis-Cott E, Dolezal C, Abrams EJ. Psychiatric disorders in youth with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2006; 25(5): 432-437.
37. Coffin NJ. *Human Immunodeficiency Viruses and their replication*. Fundamental Virology. Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Eds. Philadelphia. Lippincott-Raven; 1996.
38. Brasil Ministério da Saúde - Programa Nacional de DST e AIDS. *Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV*. Brasília: Ministério da Saúde; 2002/2003. p.132.
39. Identification of biased amino acid substitution patterns in Human Immunodeficiency Virus type 1 isolates from patients treated with protease inhibitors. *J Virol* 1999; 73:6197-6202.
40. Inter and intra-clade neutralization of Human Immunodeficiency Virus type-1: genetic clades do not correspond to neutralization serotypes but partially correspond to gp120 antigenic serotypes. *J Virol* 1996; 70:427.
41. Saag MS, Hahn BH, Gibbons J, Li Y, Parks ES, Parks WP et al. Extensive Variation of Human Immunodeficiency Virus Type-1 In Vivo. *Nature*, 1988; 334: 440-444.
42. A Short-Term Clinical Evaluation of L-697, 661, A Nonnucleoside Inhibitor Of HIV-1 Reverse Transcriptase. *N Engl J Med* 1993; 329: 1065-1072.
43. Larder BA, Darby G, Richman DD. HIV With Reduced Sensitivity To Zidovudine (AZT) Isolated During Prolonged Therapy. *Science*, 1989; 243: 1731-1734.
44. Larder BA, Kemp SD. Multiple Mutations In HIV-1 Reverse Transcriptase Confer High-Level Resistance To Zidovudine (AZT). *Science* 1989; 246: 1155-1158.
45. Goudsmit J, Back NKT, Nara PL. Genomic diversity and antigenic variation of HIV-1: links between pathogenesis, epidemiology and vaccine development. *FASEB J* 1991; 5:2427-2436.
46. Molecular epidemiology of HIV-1 in Brazil: high prevalence of HIV-1 subtype B and identification of an HIV-1 subtype D infection in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Evandro Chagas Hospital AIDS Clinical Research Group. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 15; 18(5):488-494.
47. Tanuri A, Vicente AC, Otsuki K, Ramos CA, Ferreira OC, Jr, Schechter M et al. Genetic Variations and susceptibilities to protease inhibitors among subtype B and F isolates in Brazil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 43(2):253-258.
48. A specific subtype C of human immunodeficiency virus type 1 circulates in Brazil. *AIDS* 2003; 17(1):11-21.
49. Letvin NL. Vaccines against human immunodeficiency virus progress and prospect. *N Engl J Med* 1993; 329: 1400-1405.

Endereço para correspondência:**DENNIS DE CARVALHO FERREIRA**

Rua Riodades 132 - Fonseca

24130-240, Niterói, RJ, Brasil.

E-mail: carvalhoferr@yahoo.com.br

Recebido em: 05/07/2006

Aprovado em: 15/08/2006

INFECÇÕES CAUSADAS PELOS PAPILOMAVÍRUS HUMANOS: ATUALIZAÇÃO SOBRE ASPECTOS VIROLÓGICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E DIAGNÓSTICO

HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION: UPDATE ON VIROLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS AND DIAGNOSIS

Silvia MB Cavalcanti¹ & Fernanda N Carestiato²

RESUMO

Papilomavírus humanos são pequenos vírus de DNA capazes de infectar epitélio da pele e mucosas. Mais de 100 tipos já foram descritos, sendo que cerca de 40 causam doenças sexualmente transmissíveis. É também no trato genital que alguns tipos exercem poder oncogênico, sendo 13 considerados agentes etiológicos do câncer cervical, responsável pela morte de 200.000 mulheres em todo o mundo, anualmente. O diagnóstico disponível para o controle das DST e câncer causados pelos HPV baseia-se no tripé colposcopia, citologia e histopatologia, podendo ser confirmado laboratorialmente por técnicas de biologia molecular. Dentre elas: PCR e captura do híbrido. Recentemente, duas vacinas profiláticas contra os tipos 6, 11, 16 e 18 (Merck) e 16 e 18 (Glaxo) foram desenvolvidas. São compostas de VLPs (*Virus-like particles*) expressas em leveduras. Resultados promissores vêm sendo publicados, embora alguns mecanismos imunológicos de defesa contra o HPV não estejam ainda esclarecidos.

Palavras-chave: Papilomavírus humanos, câncer, prevenção, diagnóstico molecular

ABSTRACT

Human papillomavirus are small DNA viruses capable of infecting the epithelium of skin and mucosa. More than a hundred types have already been described, and nearly 40 promote sexually transmitted diseases. It is in the genital tract that 13 HPV types exert their oncogenic potential, being responsible by the death of 200,000 women worldwide, annually. The available diagnosis to STD and cancer control is based upon the colposcopy, cytology and histopathology tools, and can be laboratorially confirmed by molecular biology techniques: PCR and hybrid capture. Recently, two prophylactic vaccines against HPV types 6, 11, 16 e 18 (Merck) and 16 e 18 (Glaxo) were developed. They are composed by VLP (*Virus-like particles*) expressed in yeasts. Promising results have been published. Nevertheless, immunological mechanisms for human defense are not well elucidated.

Keywords: Human Papillomavirus, cancer, prevention, molecular diagnosis

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 18(1): 73-79, 2006

HISTÓRICO

As verrugas genitais, também conhecidas como condilomas, vêm sendo descritas desde a Antiguidade. Logo após a Idade Média, a explicação postulada para sua origem foi atribuída de maneira equivocada às manifestações da sífilis e até mesmo da gonorréia. Somente no século XX, a etiologia viral das verrugas pôde ser confirmada através de experimentos inoculando extratos genitais em regiões da pele previamente escarificadas, onde apareciam lesões típicas exatamente nesses locais inoculados. A primeira associação da progressão do papiloma a câncer foi descrita por Shope¹, que realizou infecções experimentais em coelhos, nos quais as lesões benignas induzidas por papilomavírus de coelho progrediam a carcinoma invasivo. Reforçando estes achados, Rous & Beard², além de confirmarem que os papilomas benignos poderiam progredir a carcinomas de células escamosas nos coe-

lhos, estabeleceram que co-fatores não virais específicos contribuíam para acelerar este processo de malignização.

Mas o interesse pelo estudo dos papilomavírus só aumentou de forma expressiva a partir da década de 1970, quando Meisels *et al.*³ descreveram que as alterações celulares e morfológicas displásicas nos exames de Papanicolau e biópsias estavam extremamente ligadas à presença destes vírus na cérvix uterina. Neste mesmo período, zur Hausen⁴ e sua equipe iniciaram pesquisas utilizando técnicas de hibridização molecular recém desenvolvidas que permitiram a identificação do DNA dos papilomavírus. Este feito permitiu distinguir os vários tipos de papilomavírus humanos (HPV) existentes, baseando-se no grau de semelhança de suas bases nitrogenadas. Uma série de estudos sucedeu-se sobre a possibilidade de envolvimento do HPV na gênese de câncer. Dentre estes, destaca-se o trabalho de zur Hausen,⁴ que sugere o HPV como o mais importante agente na etiologia do câncer cervical.

A completa caracterização do vírus sempre foi dificultada devido à estreita relação da infecção viral com a diferenciação celular do tecido epitelial, não sendo portanto possível cultivar os

^{1,2}Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Instituto Biomédico da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ

HPV em culturas de células ou em qualquer outro sistema de cultivo. Por isso, a princípio, o único meio de pesquisa e de diagnóstico era a simples observação clínica das lesões. Porém, nos últimos anos, o progresso das técnicas de Biologia Molecular tem possibilitado uma melhor condição tanto de pesquisa, para a completa caracterização da partícula viral e dos seus mecanismos de infecção e patogênese no organismo humano, quanto de diagnóstico, que possibilita uma definição dos diferentes tipos de HPV nas lesões, a fim de traçar o risco real de oncogênese numa dada população, permitindo assim, elaborar medidas eficientes para a prevenção do câncer.

A PARTÍCULA VIRAL E O GENOMA

O papilomavírus humano é um pequeno vírus não envelopado, com um diâmetro de aproximadamente 55 nm. A partícula viral apresenta seu genoma constituído de DNA de fita dupla circular, medindo entre 7.500 a 8.000 pares de base, associado a histonas celulares; e seu capsídeo é formado por 72 subunidades protéicas, denominadas capsômeros, que estão arranjadas em conformação icosaédrica, e cujas proteínas estruturais são do tipo L1 (proteína maior) que é gênero-específica e L2 (proteína menor) que é altamente tipo-específica.⁵

O genoma é dividido em regiões gênicas denominadas seqüências abertas de leitura, do inglês *open reading frames* (ORF) que estão localizados na mesma fita de DNA. Estas ainda podem ser funcionalmente separadas em três regiões principais: a primeira é uma região regulatória, não codificadora, de 400 a 1.000 pares de bases que é conhecida pelas denominações *long control region* (LCR) ou *upper regulatory region* (URR), situada entre os genes L1 e E6. É nesta região pouco conservada que estão localizados os genes reguladores e iniciadores da replicação viral. A segunda é chamada de região precoce ou E (*early*), constituída pelos ORF E1, E2, E4, E5, E6 e E7, que estão envolvidos na replicação viral, no controle da transcrição e na oncogênese. E a terceira região denominada tardia L (*late*), codifica as proteínas L1 e L2 do capsídeo viral.⁵

REPLICAÇÃO VIRAL, INTEGRAÇÃO E CARCINOGENESE

A infecção pelo HPV ocorre nas células da camada basal do epitélio escamoso estratificado e sua replicação é vinculada ao processo de diferenciação destas células. Por esta razão, os mecanismos de patogênese no hospedeiro, induzidos por esses vírus, permaneceram muito tempo sem condições de serem estudados, tendo em vista a impossibilidade de recriação da estrutura estratificada do epitélio *in vitro*. Recentemente, foram criados sistemas de culturas de células organotrópicas capazes de propagar alguns tipos de HPV, como os tipos HPV 6, 11, 16 e 40, quando cultivadas sob uma matriz de colágeno mantida num suporte sólido em meio contendo tetra-decanoil forbol-acetato (TPA), que induz à diferenciação celular⁶.

Tanto na infecção produtiva do HPV quanto na não-produtiva, a replicação do HPV inicia-se com a interação de fatores celula-

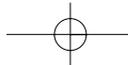
res do hospedeiro com a região LCR do genoma do HPV, dando início à transcrição dos genes virais E6 e E7, cujas proteínas interferem nas vias de regulação do ciclo celular e modificam o ambiente celular para facilitar a replicação do vírus dentro da célula. Isso se dá por meio da ligação e inativação das proteínas supressoras de tumor, alteração das ciclinas celulares e quinases dependentes de ciclinas (CDK)⁶.

Nos processos produtivos, a ligação cooperativa entre E1 e E2 dentro da origem do vírus tem um papel chave na regulação da transcrição dos genes virais e na replicação do DNA. Durante os estágios precoces da infecção viral, a proteína E2 reprime a transcrição dos oncogenes E6 e E7, permitindo que o produto do gene E1 se ligue à origem de replicação viral. A partir dessa ligação, o genoma viral passa a ser replicado como elemento extracromossomal na fase S do ciclo celular. O número de cópias do genoma é mantido constante nas células, e com um nível baixo de transcritos sendo expresso. Esta regulação negativa mediada por E2 sob a transcrição de E6 e E7 resulta na liberação das proteínas p53 e pRB, permitindo assim a continuação do processo de diferenciação celular normalmente. Em seguida, o produto do gene E5 induz o aumento da atividade de uma proteína quinase mitogênica, que aumenta a resposta celular de proliferação e diferenciação.⁷ Já o produto do gene E4 tem um papel importante na maturação e na liberação das partículas dos papilomavírus, pois esta proteína leva ao colapso da rede de citoqueratina, que resulta no aspecto típico das células infectadas pelo HPV também chamadas de coilócitos.

Finalmente, os genes tardios L1 e L2 são ativados pelo promotor tardio, permitindo que as partículas virais sejam montadas no núcleo. E a completa liberação dos vírions ocorre na camada córnea do epitélio quando as células se desprendem durante o processo de descamação do epitélio⁶.

Nos processos não-produtivos, seguindo-se à integração, o produto do gene E6 liga-se com alta afinidade a p53 promovendo uma rápida degradação desta proteína via uma ubiquitina-ligase celular. Esta degradação simula o mesmo efeito da inativação resultante de mutação do gene da p53. Vale lembrar que, quando ocorrem erros no DNA, a proteína p53 interage com outras proteínas para que o DNA seja reparado. Se isto não for possível, a p53 sinaliza para outras proteínas reguladoras induzirem a apoptose, a fim de eliminar as células mutantes. A inativação da p53 leva à regulação repressora da ciclina B, proteína que forma um complexo com a CDK1 e apresenta um papel de fator promotor de mitose, regulando a transição de G2 para a fase M no ciclo celular normal. Logo, a inativação da p53 resulta na perda dessas funções⁶.

O produto do gene E7 liga-se à forma hipofosforilada da proteína RB, e esta ligação quebra o complexo formado entre a proteína RB e o fator de transcrição celular E2F-1, liberando-o para a transcrição dos genes cujos produtos são necessários para a célula entrar na fase S do ciclo celular. A proteína E7 pode associar-se também a outras proteínas mitogênicas. Como consequência, a síntese de DNA e a proliferação celular são estimuladas, prolonga-se a fase S, induzindo à instabilidade do DNA, que leva à transformação das células⁶.

**Tabela 1** – Tipos de HPV e suas manifestações clínicas**Papilomavírus humano (HPV)**

HPV 1 (a, b, c)
 HPV 2 (a – e)
 HPV 3 (a, b)
 HPV 4
 HPV 5 (a, b), HPV 8
 HPV 6 (a - f)
 HPV 7
 HPV 9, HPV 12, HPV 15, HPV 19, HPV 23, HPV 24, HPV 25, HPV 47, HPV 50
 HPV 10 (a, b)
 HPV 11 (a, b)
 HPV 13 (a, b)
 HPV 14 (a, b), HPV 17 (a, b), HPV 20
 HPV 16
 HPV 18
 HPV 21
 HPV 22
 HPV 26, HPV 27
 HPV 28, HPV 49
 HPV 29, HPV 60
 HPV 30
 HPV 31, HPV 35, HPV 45, HPV 51, HPV 52, HPV 56
 HPV 32
 HPV 33
 HPV 34
 HPV 36
 HPV 37
 HPV 38
 HPV 39
 HPV 40
 HPV 41
 HPV 42
 HPV 43, HPV 44, HPV 53, HPV 58, HPV 59
 HPV 46
 HPV 48
 HPV 54
 HPV 55
 HPV 57
 HPV 58
 HPV 59
 HPV 60
 HPV 61, HPV 62, HPV 64, HPV 66, HPV 67, HPV 68, HPV 69, HPV 71, HPV 74
 HPV 63
 HPV 65
 HPV 70
 HPV 72, HPV 73
 HPV 75, HPV 76, HPV 77
 HPV 78

Manifestação clínica

Verrugas plantares
 Verrugas vulgares, verrugas filiformes, verrugas palatais
 Verrugas planas, verrugas juvenis, formas leves de EV
 Verrugas palmares e plantares do tipo hiperkeratótico
 Lesões maculares da EV, carcinoma de células escamosas
 Condiloma acuminado, NIC I – III, papilomas de laringe
 Verrugas vulgares da mão de açougueiros
 Lesões verrucosas maculares e planas da EV

Verrugas planas
 Condilomas, NIC I-III, papilomas de laringe, conjuntivais
 Hiperplasia focal epitelial na mucosa oral
 Lesões verrucosas da EV, carcinoma de células escamosas
 Condiloma acuminado, NIC I-III, carcinoma da cérvix, de pênis
 Condiloma acuminado, NIC I-III, carcinoma da cérvix, de pênis
 Lesões verrucosas planas da EV
 Lesões maculares da EV
 Verrugas cutâneas (pacientes imunodeprimidos)
 Lesões verrucosas planas cutâneas
 Verrugas cutâneas
 Carcinoma escamoso de laringe, NIC I, II
 NIC I-III, carcinoma da cérvix
 Hiperplasia epitelial focal em mucosa oral, papiloma oral
 NIC I-III, carcinoma da cérvix
 Doença de Bowen, NIC
 Ceratose actínica, lesões benignas da EV
 Ceratoacantoma (tumor benigno de pele)
 Melanoma maligno
 Carcinoma da cérvix, NIC I, II, papulose bowenóide
 Neoplasia intraepitelial peniana e NIC
 Verrugas múltiplas planas da pele, câncer de células escamosas
 Papilomas genitais, condilomas planos, NIC
 NIC
 Lesões benignas da EV
 Carcinoma de células escamosas da pele
 Condiloma acuminado
 Papulose bowenóide
 NIC, verrugas da pele, papilomas invertidos nasais
 NIC
 NIC
 Verrugas cutâneas
 Displasias anogenitais e neoplasmas

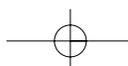
Verrugas *Myrmecia*
 Verrugas pigmentadas
 Papiloma vulvar
 Papilomas orais (em pacientes HIV-positivos)
 Verrugas genitais de pacientes com transplante renal
 Verrugas cutâneas

NIC (neoplasia intra-epitelial cervical) e EV (epidermodisplasia verruciforme).

O DNA do vírus pode se apresentar de diferentes formas nos diversos tipos de lesões. Normalmente, nas lesões benignas o DNA, está na forma circular, chamada epissomal, não integrado ao genoma da célula hospedeira, e em grande número de cópias. Nas lesões malignas, apresenta-se na forma integrada ao genoma da célula hospedeira. Entretanto, é possível encontrar formas

epissomais nas células malignas e, uma vez estando integrado, o vírus não pode ser revertido à sua forma epissomal.⁵

A afinidade entre as proteínas derivadas dos genes supressores de tumores com as proteínas virais E6 e E7 determina o grau de oncogenicidade dos diferentes tipos de HPV, permitindo assim que alguns tipos de HPV sejam mais oncogênicos que



outros, como por exemplo os produtos dos genes E6 e E7 do HPV 16 e 18, que apresentam grande afinidade com as proteínas p53 e pRB, e a do HPV 6 e 11, que possuem baixa afinidade pelas mesmas proteínas.

A integração do genoma do vírus ao genoma da célula hospedeira é um evento necessário para o processo de imortalização dos queratinócitos, e por tanto da carcinogênese. As células infectadas por HPV podem tornar-se imortais pela proteína E6, que ativa a telomerase, e pela E7, que inativa a pRB, porém ainda não são consideradas tumorigênicas. Para que essa condição se estabeleça é necessário que mutações adicionais ocorram nessas células para que possa haver a progressão maligna. Portanto, além da indução da carcinogênese pelas próprias proteínas do HPV que facilitam a aquisição das mutações, é necessária a interação de fatores genéticos, epigenéticos, hormonais, imunológicos. Dentre eles, a indução da transcrição da telomerase humana mediada por E6 intervém no oncogene *c-myc*, que leva à perda de inibidores celulares de telomerase, que são considerados mecanismos importantes no processo de imortalização da célula infectada por HPV de alto risco.⁸

CLASSIFICAÇÃO

Recentemente, os papilomavírus passaram a pertencer a família *Papillomaviridae*, reconhecida pelo *International Committee on the Taxonomy of Viruses* (ICTV)⁹. Desde os estudos pioneiros de zur Hausen (1977), a classificação antiga dos tipos de HPV era feita baseando-se na hibridização. A cada novo tipo de papilomavírus era atribuída uma denominação numérica conforme a ordem de sua identificação. Com o surgimento da técnica de seqüenciamento genômico, a taxonomia está sendo voltada para a completa identificação da seqüência nucleotídica do DNA viral. Em torno de 118 papilomavírus já foram descritos, incluindo cerca de 100 tipos de HPV que foram totalmente seqüenciados, porém, muitos ainda estão sem classificação.⁹

PATOGENIA

Os HPV são espécie-específicos e exclusivamente epiteliotrópicos. Podem infectar células da camada basal tanto dos epitélios da pele quanto dos epitélios de mucosas que recobrem a boca, garganta, trato respiratório e trato anogenital. Por isso, são divididos em tipos cutâneos e mucosos.⁴ A infecção viral pode gerar lesões clínicas de forma localizada, subclínica ou latente. De uma maneira geral, o HPV segue o ciclo produtivo viral clássico: adsorção, penetração, transcrição, tradução, replicação do DNA, e maturação.⁵ Mas em alguns casos esse processo não chega a acontecer completamente, uma vez que o vírus pode integrar-se ao genoma das células hospedeiras e induzir à carcinogênese dessas células. Dos 118 tipos descritos,⁹ cerca de 40 são capazes de infectar o trato anogenital, e ainda podem ser separados em grupos quanto ao risco de câncer cervical. Como exemplos de HPV do grupo de baixo risco, temos os tipos 6, 11, 42, 43 e 44, e do grupo de alto risco, os tipos 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52,

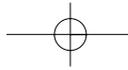
56, 58, 59, 66, 68 e 70. Entretanto, vale ressaltar que tipos de baixo risco, também podem, excepcionalmente, ser encontrados em casos de câncer cervical.¹¹

Uma variedade de condições clínicas pode ser atribuída aos HPV, desde lesões inócuas ao câncer. Primeiramente, estes vírus foram reconhecidos como causas das verrugas cutâneas (verrugas plantares, comuns e planas). As verrugas podem ser descritas como áreas de hipertrofia da pele repletas de queratina e geralmente têm uma resolução espontânea dentro de 1 a 5 anos. Os tipos que acometem a face podem produzir câncer de pele mais facilmente, assim como os tipos de HPV que produzem pequenas elevações nodulares na boca. A epidermoplastia verruciforme é uma doença de caráter genético associado aos HPV. Nela, as verrugas surgem principalmente no tronco e nas extremidades altas do corpo, e podem também evoluir ao câncer invasivo de células escamosas. Finalmente, as papilomatoses conjuntival e respiratória estão relacionadas à contaminação durante o nascimento dos bebês, visto que muitas mulheres apresentam lesões no canal do parto⁶.

A transmissão do HPV ocorre pelo contato direto, através de microlesões na pele que expõem a membrana basal do epitélio. No caso da infecção genital, a transmissão se dá principalmente pelo contato genital durante o ato sexual. Prova disso é que entre mulheres que não tiveram nenhuma relação sexual prévia, o índice de infecção é de apenas de 0-8%. Como os HPV são bastante resistentes ao calor e a dessecação, também é possível que ocorra a transmissão não sexual, via fômites, sendo que numa proporção bastante reduzida. Outros tipos de contato genital com ausência de penetração, incluindo o sexo-oral, também têm sido descritos como vias de transmissão, entretanto são bastante raros. Além destas, existem outras vias de transmissão de HPV genitais como a transmissão vertical, da mãe para o recém-nascido⁶.

A infecção genital pelo HPV pode resultar em três possibilidades de manifestação clínica: (a) verrugas anogenitais, também chamadas de condilomas acuminados, que se localizam ao redor dos genitais e do ânus. Estão geralmente relacionadas aos HPV 6 e 11 (baixo risco), e não levam ao câncer. Muitas são assintomáticas e podem ter uma resolução espontânea em 3 a 4 meses, caso contrário, podem permanecer na mucosa ou até aumentarem de tamanho e número; (b) infecção latente ou inativa, neste tipo de manifestação o indivíduo não apresenta sintomas aparentes da infecção; (c) infecção ativa, que está associada aos tipos de HPV de alto risco, responsáveis pelas alterações celulares que podem resultar em neoplasias intra-epiteliais.

Estudos têm mostrado que 70% das infecções genitais por HPV são eliminadas espontaneamente do organismo dentro de 1 ano, e em 2 anos este valor aumenta para 91%. Estas infecções são caracterizadas como transitórias, enquanto as demais são caracterizadas como infecções persistentes, e geralmente são estas infecções que estão associadas à progressão ao câncer cervical CDC.¹² O câncer cervical surge principalmente numa região da cérvix uterina chamada “zona de transformação”, que fica situada entre transição do epitélio colunar da endocérvix e o epitélio escamoso da ectocérvix, expondo as células basais. Isto porque é justamente nesta região que ocorrem mudanças metabólicas constantemente. Tais mudanças são mais expressivas



durante a puberdade, na primeira gravidez e declina após a menarca.

EPIDEMIOLOGIA

Evidências moleculares e epidemiológicas indicam claramente que certos tipos de HPV são a principal causa de câncer cervical.¹¹ Atualmente, sabe-se que o DNA do HPV pode ser detectado em 95% a 100% dos cânceres cervicais e a Organização Mundial de Saúde já reconhece este vírus como agente etiológico de câncer de cérvix uterina. Em todo o mundo, a infecção por estes vírus é uma das causas mais comuns de doenças sexualmente transmissíveis (DST), tanto em homens quanto em mulheres. Por isso, o HPV ainda é considerado um tema relevante em Saúde Pública, pois os níveis de infecção por estes vírus continuam crescendo, apesar de todos os esforços em sentido contrário.

O câncer cervical é o segundo câncer mais freqüente em mulheres (o primeiro é o câncer de mama) e é responsável por considerável morbidade e mortalidade em todo o mundo. São diagnosticados cerca de 470.000 novos casos de câncer de útero anualmente e, aproximadamente, 230.000 mulheres morrem todos os anos. A média mundial estimada de sobrevivência após 5 anos é de 49%.¹³ A maioria dos casos (80%) ocorre em países pobres e em desenvolvimento. As taxas de incidência em países desenvolvidos é em torno de 10 por 100.000, mas ultrapassa os 40, chegando acima de 100 por 100.000 em alguns países mais pobres.

No Brasil, segundo os dados do Instituto Nacional do Câncer, as taxas brutas de mortalidade estimadas por 100.000, foram de 3,44 em 1979; 4,59 em 2000 e 4,58 em 2003, mostrando que não houve modificação significativa deste quadro. A explicação dada para diferença entre os anos de 1979 e 2000 foi de que, além do aumento real dos casos pela disseminação dos HPV, houve também melhoras do sistema de notificação dos casos.¹³ O Brasil permaneceu por muito tempo carente de estudos mais profundos sobre o HPV, mas essa situação tem melhorado nos últimos anos. O estudo longitudinal realizado em colaboração entre o Instituto Ludwig e a Universidade McGill (Canadá), foi realizado em São Paulo, no período entre 1993 e 1997, e investigou 2.528 mulheres com idade média de 32 anos, com o objetivo de traçar um perfil das infecções genitais na população geral e identificar aquelas de caráter persistente. Como resultados dos testes, o estudo encontrou uma incidência de HPV em 13,8% dos casos, sendo o HPV 16 o mais prevalente (2,8%), seguido do HPV 53 (1,5%), HPV 58 (1,2%), HPV 6/11 (1,0%), HPV 31 (1,0%) e HPV 18 (0,8%).¹⁴

No Rio de Janeiro, um estudo realizado durante os últimos 10 anos, investigou as infecções por HPV em lesões cervicais de mulheres atendidas em diversos hospitais e laboratórios, públicos e privados, do estado (Instituto Nacional do Câncer, Hospital Universitário Antônio Pedro – Clínica de Doenças Sexualmente Transmissíveis – UFF, Laboratórios Sergio Franco), onde foram avaliadas 3.369 amostras envolvendo condilomas, LSIL, SIL e carcinomas cervicais. O percentual de amostras infectadas por algum tipo de HPV foi de 47% (1.826/3.369). O HPV16 foi o tipo mais prevalente (50%), seguido do HPV18 (27%). Os

estudos de integração apontaram um papel relevante na progressão ao câncer, que foi de aproximadamente de 28% nessas amostras^{15,16}.

Outra questão importante a ser levantada trata da deficiência na prevenção e controle do câncer cervical na população, apesar do país ter sido um dos primeiros a implantar o Papanicolaou para a detecção das lesões precursoras e do próprio câncer de colo de útero, poucas mulheres fazem o exame ou, se o fazem, não o repetem regularmente. Situação que explica as altas taxas de incidência de câncer cervical encontradas no Brasil, devidas principalmente ao diagnóstico tardio das lesões.¹³

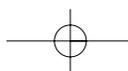
A infecção genital pelo HPV é mais freqüente em mulheres jovens sexualmente ativas, entre 18 e 30 anos de idade. Depois dos 30 anos ocorre uma acentuada diminuição nos casos de novas infecções. Por outro lado, o câncer cervical é mais comum em mulheres acima dos 35 anos, atingindo o pico de incidência geralmente na faixa etária de 45 a 49 anos, sugerindo que as infecções se dão realmente em mulheres mais jovens, e as infecções persistentes provocadas principalmente por HPV de alto risco são responsáveis pela maioria dos casos que evoluem lentamente até o câncer cervical⁶.

A infecção persistente por HPV oncogênico é considerada o fator de risco mais importante para o câncer cervical. Mulheres com testes positivos para DNA de certos tipos de HPV têm quatro vezes mais chance de desenvolverem lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) e 13 vezes mais chances de desenvolverem lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL), que são lesões precursoras do câncer de colo do útero. Se forem considerados os três últimos testes para HPV (ao longo de 3 anos), sendo todos positivos para tipos de alto risco, o risco de desenvolverem câncer cervical é 14 vezes maior quando comparadas às mulheres que apresentam resultados negativos. Entretanto, segundo alguns estudos longitudinais, 60% das LSIL regredem espontaneamente e raramente progridem ao câncer, enquanto as HSIL o índice de eliminação diminui para 30% a 40% e cerca de 10% a 20% progridem a carcinoma invasor.¹²

A presença de HPV de alto risco é necessária, mas não é suficiente para o desenvolvimento do câncer cervical. Estudos sugerem uma variedade de fatores adicionais que atuam de forma conjunta aos HPV no processo de oncogênese⁶. Os fatores de risco clássicos para essa neoplasia são basicamente os mesmos relacionados à infecção pelo HPV.

Dentre os fatores de risco para o câncer cervical podemos citar: início precoce da vida sexual; ter vários parceiros sexuais ao longo da vida; multiparidade; tabagismo; outras doenças sexualmente transmissíveis; redução da imunidade celular pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV); uso de anticoncepcional oral; variantes do HPV com diferenças nas propriedades biológicas e de patogenicidade; deficiências nutricionais; consumo de álcool; falha da utilização da camisinha; herança genética ligada aos antígenos de histocompatibilidade HLA classe I e II.

Diante destas evidências relacionando possíveis fatores de risco associados tanto à infecção pelo HPV quanto ao desenvolvimento de câncer por estes vírus, fica claro que medidas visando informar a população seriam decisivas para controlar e até mesmo erradicar uma doença tão prevenível como o câncer de



colo de útero. Lembrando que as lesões genitais por HPV são uma DST, e portanto devem ser prevenidas pelo uso de preservativos, escolha de parceiros mais seguros, fazerem parte de campanhas educativas por parte da Saúde Pública, bem como dos programas de triagem e acompanhamento das pessoas infectadas pelos HPV⁶.

Vale ressaltar que o tratamento das infecções e lesões provocadas por HPV é bastante ponderado, tendo em vista a possibilidade de remissão espontânea pelo organismo. A decisão de tratar ou não cabe aos médicos, que levam em consideração os fatores envolvidos, manifestações clínicas, sintomas e potencial de malignidade. Vale ressaltar que ainda não existe nenhuma substância antiviral específica capaz de eliminar completamente o HPV. Portanto, todos os tratamentos não excluem a possibilidade de retorno da doença. Algumas terapias com substâncias medicamentosas, ou não, têm sido utilizadas, incluindo podofilina, ácido tricloroacético, retinóides, indol-3-carbinol, cidofivir, imiquimod, interferon, dentre outras. No tratamento das lesões intra-epiteliais associadas aos HPV oncogênicos podem-se realizar desde medidas invasivas como excisão cirúrgica, por *laser*, ou eletrocauterização, e também crioterapia, fototerapia entre outras⁶.

Recentemente, duas vacinas profiláticas e terapêuticas contra os tipos 6, 11, 16 e 18 (Merck) e 16 e 18 (Glaxo) foram desenvolvidas. São compostas de VLP (*virus-like particles*) expressas em leveduras¹⁷. Resultados promissores vêm sendo publicados, embora alguns mecanismos imunológicos de defesa contra o HPV não estejam ainda esclarecidos.

DIAGNÓSTICO

A necessidade de se fazer a detecção e o tratamento precoces em lesões pré-malignas causadas por HPV podem perfeitamente prevenir a progressão ao câncer. Prova disso são os estudos indicando a elevação das taxas de progressão das lesões conforme o aumento do tempo das infecções: num prazo de 1 ano o risco de progressão da displasia moderada para displasia severa é de 1%; dentro de 2 anos esse valor sobe para 16% e num prazo de 5 anos o risco eleva-se para 25%⁶.

O diagnóstico do HPV restringiu-se primeiramente à citopatologia e à histopatologia, até que foram desenvolvidos os métodos de biologia molecular capazes de detectar as seqüências do DNA do HPV no material clínico. Para essa detecção ser eficiente é necessário que os testes empregados apresentem alta sensibilidade e especificidade, além de serem seguros, reproduzíveis, de baixo custo e automatizados. Por tanto, a busca de novas técnicas de detecção que possam ser usadas nos rastreamento das infecções causadas por HPV continuam sendo objeto de estudo.

Citopatologia

A primeira forma de detecção de alterações compatíveis com a infecção pelo HPV foi a coloração feita pelo método de Papanicolaou, introduzida no ano de 1949, antes mesmo da causa do câncer cervical ser conhecida. Até hoje é o teste utilizado no ras-

tratamento das lesões provocadas pelo HPV nos programas de triagem⁶, tendo em vista a sua grande abrangência, o baixo custo e a facilidade de execução. Entretanto, o teste apresenta um número elevado de resultados falso-negativos que varia em torno de 15% a 50% e percentuais de resultados falso-positivos de 10% em média, que correspondem a uma sensibilidade de 50% a 90% e especificidade de 70% a 90%. Mesmo assim, nos últimos, os países desenvolvidos que empregaram o teste nos programas de triagem como medida preventiva diminuíram muito os casos de cânceres cervicais.¹²

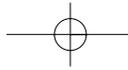
O método utiliza esfregaços celulares que são fixados em lâmina e posteriormente corados. A observação de alterações celulares típicas como presença de coilócitos, disceratose, anomalias celulares, etc, compatíveis com a infecção pelo HPV é definida em graus variados. Estas classificações dos resultados do Papanicolaou sofreram algumas modificações desde a introdução do método. Atualmente, a classificação seguida é a do sistema Bethesda, separando em quatro categorias as anormalidades das células escamosas: Bethesda III – 1ª categoria: ASC (*atypical squamous cells*) subdividida em ASC-US (*atypical squamous cells of undetermined significance*) e ASC-H (*atypical squamous cells cannot exclude HSIL*); 2ª categoria: LSIL (*low grade squamous intraepithelial lesions*), 3ª categoria: HSIL (*high grade squamous intraepithelial lesions*) e a 4ª categoria: SCC (*squamous cell carcinoma*)⁶.

Histopatologia

Neste exame, o material é preparado para a observação dos tecidos no microscópio onde é feita uma análise da distribuição e arranjo das células na pele. O método não identifica o HPV, ele apenas observa as alterações patológicas características da infecção por estes vírus, como hiperplasia (acantose), coilocitose (vacuolização do citoplasma), disceratose, paraceratose, atipias nucleares etc⁶. O resultado baseia-se na graduação das lesões cervicais, que são classificadas conforme o sistema Bethesda III.

Colposcopia

O colposcópico tem uma lente que amplia de 4 a 40 vezes o epitélio, no qual se aplica uma solução de ácido acético entre 3% a 5%, e onde houver anormalidades histológicas o epitélio torna-se esbranquiçado (acetobranco) devido a precipitação de proteínas. A vascularização também pode ser observada com o auxílio de uma luz com filtro verde. Durante o exame amostras das regiões suspeitas podem ser coletadas e biopsiadas. É um exame de extremo valor para a detecção das lesões causadas pelos HPV, entretanto, outras situações como, por exemplo, inflamações intensas, mosaicismos, também expressam um epitélio branco. Logo, existe um risco de se tratar uma lesão que não é a pretendida.



Detecção pela reação em cadeia da polimerase

A técnica amplifica uma seqüência específica do DNA, delimitada por um par de *primers*, com a ajuda de uma enzima termoestável (Taq-polimerase). Existem quatro tipos de *primers* genéricos que amplificam uma região dentro do gene L1 do HPV, que é comum a 43 tipos de HPV: MY09/11, PGMY09/11 (do sistema Amplicor MWP) GP5+/GP6+, e SPF1/2 (do sistema Innogenetics), que amplificam fragmentos de 450 bp, 170 bp, 100 bp e 65 bp, respectivamente. A revelação das amostras amplificadas (amplicons) pode ser feita de diversas formas, dentre elas a análise da seqüência do polimorfismo do fragmento de restrição, hibridização com sondas tipo-específicas, eletroforese em gel.

Existem variações da técnica que pode ter diferentes objetivos: tipagem por PCR, que usa seqüências dos genes E6 e E7 dos diferentes tipos de HPV; PCR em tempo real (*real-time PCR*), que é quantitativo, determinando a carga viral através de oligonucleotídeos marcados com fluorescência; PCR multiplex dos genes E2 e E6, que permite a distinção de formas epissomais e integradas do genoma viral; PCR *in situ*, que é realizado em cortes histológicos desparafinizados, dentre outros. A sensibilidade é de 0,1 a 0,001 pg de DNA viral/célula. Entretanto, esta alta sensibilidade reflete no aumento dos resultados falso-positivos por causa da contaminação entre as amostras¹⁸. O produto do PCR genérico pode ser utilizado no sistema de detecção de *Microarray* (HPV *genotyping chips*). O PCR é feito com oligonucleotídeos marcados com fluoresceína, depois são hibridizados sob um *chip* onde é feita uma varredura por um *laser* fluorescente.¹⁷

Captura do Híbrido

Utiliza um coquetel de sondas do grupo de baixo risco (grupo A) e um de alto risco (grupo B), que se hibridizam com o DNA do HPV presente na amostra, depois os híbridos são capturados por anticorpos presentes nas paredes da microplaca, e então revelados por quimioluminescência. A revelação é feita por um luminômetro que capta a luz emitida pela reação e a converte em uma unidade de luz relativa (RLU), comparando-a com um valor de *cut-off*. Este valor tem sido usado como referência de carga viral. Por ser bastante sensível e automatizada, a técnica tem sido utilizada em várias pesquisas e em laboratórios de rotina⁶. Apresenta alguns problemas de resultados falso-positivos, resultantes de reações cruzadas e de falso-negativos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Shope RE, Hurst W. Infectious papillomatosis of rabbits. J Exp Med 1933; 58:607-625.
- Rous P, Beard JW. The progression to carcinoma of virus-induced rabbit papillomas J Exp Med 1935; 62: 523-548.
- Meisels A, Fortim R, Roy M. Condylomatous lesions of the cervix I. Cytologic patterns. Acta Cytol 1976; 20: 505-509.
- zur Hausen H. Human papillomavirus and their possible role in squamous cell carcinomas. Microbiol Immunol 1977;78;1-30.
- Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 518-526.
- Fehrmann F, Laimins LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. Oncogene 2003; 22: 5201-5207.
- Villa LL. Molecular variability of Human papillomavirus and susceptibility to cervical neoplasia. J Braz Assoc for Advancement of Science 1999; 51:212-217.
- Spinelli OM. HPV, p53, Apoptosis; una interacción peligrosa. Conferencia presentada en: XII Congreso Latinoamericano, I Congreso Boliviano y X Reunión Iberoamericana: Citologia; 2000.
- de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Minireview: Heterogeneity of the Human papillomavirus group. Virology 2004; 324: 17-27.
- zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host cell control in carcinogenesis. Journal of the National Cancer Institute 2000; 92(9): 690-698.
- Muñoz N, Bosch FX, Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Keerti VS, Snijders PJF, Meijer CJLM. For the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of Human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348:518-27.
- CDC – A Centers for Disease Control and Prevention – Prevention of Genital Human papillomavirus Infection. Gerberding JL (Director) Department of Health and Human Services. Report to Congress 2004.
- INCA. Estimativa da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil 2006: Rio de Janeiro: INCA; 2006. <http://> acessado em 10/abril/2006.
- Franco E, Villa L, Rohan T, Ferenczy A, Petzl-Erler M, Matlashewski G. Design and methods of the Ludwig-McGill longitudinal study of the natural history of human Papillomavirus infection in Brazil. Pan Am J Public Health 1999; 6(4):223-233.
- Cavalcanti SM, Zardo L, Passos MRL, Oliveira LH. Epidemiological aspects of human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil. J Infect 2000; 40(1): 80-87.
- Cavalcanti SMB, Oliveira LHS. Epidemiological aspects of Human papillomavirus infection in the female genital tract. Virus Reviews and Research 2003; 1(8): 42-47.
- Iftner T, Villa LL. Chapter 12: Human papillomavirus technologies. J Nat Cancer Inst Monographs 2003; 31: 80-88.
- Bigio CT, Barbosa FA, Cavalcanti SMB. Detecção e tipagem viral para Papilomavírus humanos: progressos recentes e perspectivas clínicas. DST – J bras Sex Transm 2002; 14 (4): 32-35.

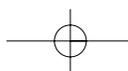
Endereço para correspondência:

SILVIA MARIA BAETA CAVALCANTI.

Laboratório de Diagnóstico Viroológico, Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Instituto Biomédico da Universidade Federal Fluminense. Rua Professor Ernani Melo, 101, sala 321, Centro, Niterói, RJ. 24210-130 – Tel.: 55 21 2629-2431
E-mail: silviabc@ism.com.br

Recebido em: 17/06/2006

Aprovado em: 20/07/2006



PRESENÇA DE CONDILOMA LATA EM CRIANÇAS COM SÍFILIS

PRESENCE OF CONDYLOMA LATA IN CHILDREN WITH SYPHILIS

Sandra F Moreira-Silva¹, Diana O Frauches², Patricia A Prebianchi³, Claudia S B Riccio³, Grasielly R Andreatá⁴, Clarissa M Oliveira⁵, Paulo Sérgio Emerich⁶, Ana Paula NB Lima³

RESUMO

Introdução: doenças sexualmente transmissíveis são verdadeiras epidemias e a sífilis vem causando danos ao longo da história, só se comparando com a aids. **Objetivo:** relatar três casos de sífilis em crianças, com manifestação clínica inicial de condiloma *lata*. **Método:** relato de caso por revisão de prontuários de crianças acompanhadas no Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória. Caso 1: L, 9 anos, masculino, lesão em região anal sugestiva de condiloma *lata*. Avaliação médico-legal não evidenciou sinais de abuso sexual. VDRL 1:128, FTA-Abs IgG positivo e IgM negativo, líquido normal com VDRL não-reator. Mãe com VDRL 1:8, FTA-Abs IgG positivo e IgM negativo. Caso 2: G, 5 anos, feminino, lesão condilomatosa perianal, suspeita de abuso sexual não comprovada por avaliação médico-legal. VDRL 1:256, líquido normal com VDRL não-reator. Não foi realizada sorologia materna. Caso 3: K, 4 anos, feminino, lesão condilomatosa perianal. Avaliação médico-legal não mostrou sinais de abuso sexual. VDRL 1:256, FTA-Abs IgM reagente, líquido normal com VDRL não-reator. Não foi realizada sorologia materna. Nos três casos não houve confirmação da classificação da doença, se congênita ou adquirida. **Conclusão:** há poucos dados na literatura sobre condiloma *lata* em crianças e o diagnóstico constitui um desafio para o pediatra, pois pode ser confundido com condiloma acuminado do papiloma vírus, por este ser mais comum. Além da importância de reconhecer a lesão condilomatosa da sífilis, é necessário dar ênfase à realização adequada da assistência pré-natal, visando reduzir os casos de sífilis congênita.

Palavras-chave: sífilis, condiloma *lata*, DST

ABSTRACT

Introduction: sexually transmitted diseases are a real epidemic and Syphilis has been historically provoking terrible harm; perhaps as much harm as aids. **Objective:** present three cases of syphilis in children, with initial clinical manifestation caused by condyloma *lata*. **Method:** case report extracted from children's medical handbooks at Hospital Infantil Nossa Senhora da Gloria. Case 1: L, nine years old, male, lesion at anal region suggesting condyloma *lata*. Sexual molestation not present according to medical evaluation. VDRL 1:128, FTA-Abs IgG positive and IgM negative, normal liquor with non-reactive VDRL. Mother with VDRL 1:8, FTA-Abs IgG positive and IgM negative. Case 2: Gnb, five years old, female, Condylomatosa lesion at perianal region; sexual molestation suspicion not confirmed according to medical evaluation. VDRL, 1:256, normal liquor with non-reactive VDRL. Maternal sorology not undertaken. Case 3: K, four years old, female, aspects of Condylomatosa lesion at perianal region. Sexual molestation not present according to medical evaluation. VDRL 1:256, FTA-Abs IgG reactive, normal liquor with non-reactive VDRL. Maternal sorology not undertaken. In all three cases, the classification of the disease, congenital or acquired, was not confirmed. **Conclusion:** there is not many information on the medical literature regarding condyloma *lata* in children. Hence, it becomes a challenge to pediatricians when diagnosing such disease, mainly because it may be confused with condyloma acuminado of papiloma virus – this being more frequent. Besides the importance of recognizing the condylomatosa lesion of syphilis, it is necessary to emphasize an adequate pre-natal assistance, aiming the reduction of congenital syphilis.

Keyword: syphilis, condyloma *lata*, STD

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 18(1): 80-84, 2006

INTRODUÇÃO

As doenças sexualmente transmissíveis (DST) são consideradas uma verdadeira epidemia da época atual, estimando-se que

ocorram aproximadamente 50 milhões de casos, anualmente, nas Américas. As mais frequentes são as vaginoses bacterianas, herpes genital, infecção por clamídia, gonorréia, tricomoníase, candidíase, bem como infecções pelo papilomavírus, hepatite B, sífilis e vírus da imunodeficiência humana (HIV). Segundo a Organização Mundial de Saúde, 250 milhões de pessoas adquirem alguma DST a cada ano, em todo o mundo, e, desse total, 3,5 milhões são acometidos por sífilis, que constitui, assim, um problema de saúde pública mundial.¹

Há 100 anos, Fritz Richard Schaudinn identificou o agente etiológico da sífilis, o *Treponema pallidum*, responsável por uma das infecções de transmissão sexual que mais danos provocou ao longo da sua história, só se comparando com a aids.¹

No período de 1998 a 2003, a incidência média de sífilis congênita, no Brasil, foi de 1,15 caso por 1.000 nascidos vivos, sendo os maiores coeficientes encontrados na região Sudeste, principalmente nos Estados do Rio de Janeiro e Espírito Santo.

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

²Médica sanitária, mestre em Psicologia, coordenadora da Unidade de Vigilância Epidemiológica do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória – Vitória/ES e professora do Departamento de Saúde Coletiva da Emescam

³Médica pediatra infectologista do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória de Vitória/ES

⁴Estudante do 6º ano de Medicina da Emescam – Santa Casa de Misericórdia de Vitória/ES

⁵Médica pediatra, residente de Infectologia Pediátrica do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória de Vitória/ES

⁶Médico, Preceptor de ensino de Dermatologia Pediátrica do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória de Vitória/ES. Instituição: Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória

Isso pode estar refletindo não uma realidade mais desfavorável nestes que em outros estados, mas a intensidade dos esforços para detecção e notificação de casos, ou seja, a maior efetividade dos programas de vigilância epidemiológica voltados para o controle da doença.

A prevalência da sífilis em gestantes, em 2000, foi de 1,7%, no Brasil, o que leva a crer que o subdiagnóstico e a subnotificação da sífilis congênita ainda é elevado. Porém, observa-se um aumento de casos notificados nos últimos oito anos, passando de um pouco mais de 200, em 1995, para mais de 3.000, nos últimos 4 anos.²

A sífilis congênita leva a um grave problema nos países sub-desenvolvidos, pois é um dos principais fatores para aumento do coeficiente de mortalidade infantil.

Apesar de todos os esforços do Ministério da Saúde na tentativa de eliminar a sífilis congênita, esta meta não está sendo alcançada. O acompanhamento pré-natal ainda é deficiente em muitas regiões, impossibilitando assim um diagnóstico precoce e um tratamento adequado às gestantes. A cobertura pré-natal nas diversas regiões e estados do país apresenta uma grande variação: a proporção de nascidos vivos cujas mães não realizaram consulta pré-natal alcançou níveis altos entre os estados das regiões Norte e Nordeste e níveis mais baixos no Sul e Sudeste. Mesmo nestas regiões mais desenvolvidas a proporção de mulheres que realizaram sete ou mais consultas pré-natal encontra-se um pouco acima de 50%.³

A taxa de infecção da transmissão vertical do *T. pallidum* em gestantes não-tratadas é de 70% a 100% nas fases primária e secundária da doença, reduzindo-se para 30% nas fases tardias (-latente tardia e terciária)⁴.

Embora ocorra aborto espontâneo, natimorto ou morte perinatal em aproximadamente 40% dos casos, mais de 50% das crianças infectadas são assintomáticas ao nascimento, com surgimento dos primeiros sintomas por volta dos três meses de vida⁴. Por isso, é muito importante a triagem sorológica da mãe na maternidade.

Atualmente, outro problema cada dia mais freqüente é a sífilis adquirida em crianças e adolescentes vítimas de abuso sexual. A sífilis adquirida é uma doença predominantemente sexual e aproximadamente um terço dos indivíduos expostos a um parceiro sexual com sífilis contrai a doença².

Neste contexto, é importante o relato de casos de crianças que apresentaram condiloma *lata* como apresentação clínica inicial de sífilis confirmada por métodos sorológicos, fato que é pouco freqüente na população pediátrica.

Os dados da literatura são escassos em relação ao condiloma *lata* em crianças. Esta lesão é freqüente nos pacientes com sífilis adquirida, aparecendo em aproximadamente 80% dos casos, mas muito rara na sífilis congênita.

Os dados da literatura são escassos em relação à presença de condiloma *lata* em crianças. Carvalho et al. determinaram a ocorrência de sífilis adquirida em crianças atendidas no Setor de DST da Universidade Federal Fluminense, em Niterói, no período de 1987 a 1996 e somente três pacientes foram atendidos neste período, e o sintoma mais freqüente foi condiloma plano⁵. Esta lesão é freqüente nos pacientes com sífilis adquirida, aparecendo

em aproximadamente 80% dos casos, mas muito rara na sífilis congênita.

O diagnóstico de condiloma *lata* em crianças é um desafio para o pediatra, pois a sífilis adquirida é incomum nesses pacientes. Alguns autores sugerem que a quase totalidade de casos pediátricos com diagnóstico de sífilis adquirida são decorrentes de abuso sexual⁶.

O presente estudo tem por objetivo relatar três casos de sífilis em crianças, nas quais o condiloma *lata* foi a manifestação clínica inicial da doença.

Os três casos objeto do presente trabalho foram atendidos e tiveram seu tratamento e acompanhamento realizado no Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória de Vitória (HINSG), um hospital público estadual, cujo serviço de infectologia pediátrica é referência para todo o estado do Espírito Santo, sul da Bahia e leste de Minas Gerais.

MÉTODOS

Estudo descritivo tipo relato de caso, baseado na revisão de prontuários de três crianças que estiveram internadas no Serviço de Infectologia Pediátrica do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória de Vitória e que apresentaram condiloma *lata* como manifestação clínica inicial da doença.

Caso 1

L, 9 anos, sexo masculino, residente no município de Cariacica, na Grande Vitória-ES. Foi levado ao serviço de Infectologia do HINSG pela mãe com queixa de aparecimento de uma lesão em região anal, com duas semanas de evolução. Ao exame físico, não apresentava alterações significativas, exceto pela lesão em região perianal, sugestiva de condiloma *lata* **Figura 1**. Durante a consulta, a mãe relatou que, na gravidez, fez tratamento para sífilis com penicilina benzatina, mas o parceiro não foi tratado. Ao nascimento, não foi realizado tratamento da criança.

A criança residia com pai e um primo de 20 anos a aproximadamente cinco meses, e afirmava que pegou a doença ao se enxugar com a toalha do primo. Foi internada na enfermaria de infectologia do HINSG para tratamento de sífilis secundária, não classificada se adquirida ou congênita. Recebeu tratamento com penicilina cristalina por dois dias, sendo esta substituída por ceftriaxone, devida reação alérgica. A avaliação do Departamento Médico Legal não evidenciou sinais de abuso sexual.

Os exames laboratoriais mostravam um VDRL de 1:128; FTA-Abs IgG positivo e IgM negativo; hemograma com discreta anemia, leucograma e plaquetas normais. Sorologias para hepatites B e C, herpes simples e anti-HIV foram negativas. Exame líquido estava normal, com VDRL não reator. Os exames da mãe mostravam VDRL de 1:8; FTA-Abs IgG positivo e IgM negativo.

A criança manteve-se estável durante a internação, sendo encaminhada para acompanhamento médico ambulatorial quando da alta hospitalar.



Figura 1 – Caso 1 - Condiloma *lata* em criança do sexo masculino, 9 anos de idade.

Caso 2

G, 5 anos, sexo feminino, residente no município de Cariacica, na Grande Vitória/ES. Criança nascida de parto normal, sem acompanhamento pré-natal, foi internada na enfermaria de infectologia do HINSG devido a lesão condilomatosa em região perianal, com suspeita de abuso sexual. Ao exame físico apresentava-se em bom estado geral, hipocorada, adenomegalias em cadeia cervical, submandibular e inguinal, lesões de impetigo em mãos e pernas, lesão condilomatosa em região perianal (**Figura 2**), demais sistemas dentro da normalidade.

Os exames laboratoriais mostravam um VDRL 1:256; hemograma com anemia discreta, leucograma normal; culturas negati-



Figura 2 – Caso 2 – Condiloma *lata* em criança do sexo feminino, 5 anos de idade.

vas; sorologias para hepatites B e C e anti HIV negativas; exame liquórico normal com VDRL não-reator.

Foi instituído tratamento com penicilina cristalina e realizada cauterização da lesão perianal. Apresentou boa evolução durante a internação, com redução nos títulos de VDRL, tendo recebido alta em bom estado geral, para acompanhamento ambulatorial. Não ficou comprovada a suspeita de abuso sexual.

Caso 3

K, 4 anos, sexo feminino, residente no município de Cariacica, na Grande Vitória/ES. Criança nascida de parto normal, sem acompanhamento pré-natal. Internada na enfermaria de infectologia do HINSG com história de lesão verrugosa em região perianal de seis meses de evolução. O exame físico inicial apresentava-se normal, exceto pela lesão em região perianal, de aspecto condilomatoso (**Figura 3**), volumosa e com sinais de infecção local.

A criança residia com a mãe e o parceiro, que é alcoólatra e a agredia fisicamente, porém nega qualquer agressividade por parte do parceiro para com a criança.

Os exames laboratoriais mostravam VDRL 1:256; hemograma com anemia; provas de coagulações normais; sorologias para hepatite B e C, *Toxoplasma gondii*, herpes vírus, citomegalovírus e anti-HIV negativas; FTA-Abs IgM reagente; exame de urina normal; exame de fundo de olho normal. Foi realizada biópsia da lesão, com confirmação diagnóstica de condiloma *lata*.

Foi instituído tratamento com penicilina cristalina, para sífilis, e sulfametoxazol/trimetropim, para infecção local. A criança evoluiu satisfatoriamente, com redução significativa da lesão, tendo recebido alta para acompanhamento ambulatorial. A criança foi submetida à avaliação do Departamento Médico-Legal, que não evidenciou sinais de violência sexual.



Figura 3 – Caso 3 – Condiloma *lata* em criança do sexo feminino, 4 anos de idade.

DISCUSSÃO

A mortalidade infantil representa problema de saúde pública prioritário para o governo brasileiro. É um indicador que está diretamente relacionado às condições de vida de um país, sofrendo forte influência das condições sociais e econômicas de uma população. Assim, no Brasil, a redução dessa mortalidade pode estar relacionada com a ampliação dos serviços de saneamento básico, a ampliação da oferta dos serviços de saúde e da atenção básica, a implantação de programas voltados para a saúde da mulher e da criança, o aumento das coberturas vacinais e a queda da fecundidade³.

Os coeficiente de mortalidade infantil passaram de 158,3 óbitos por 1.000 nascidos vivos, no período 1930/1940, para 45,3 óbitos por 1.000 nascidos vivos, em 1990, e 25,7 óbitos por 1.000 nascidos vivos, em 2001⁷. Em 2003, no Brasil, foi de 24,2 óbitos por 1.000 nascidos vivos⁸ e as doenças infecciosas, que representavam cerca de 20% da mortalidade proporcional nos anos 1980, passaram a representar 7,9% em 2000³.

A sífilis é uma das patologias que colaboram para o aumento da mortalidade infantil em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Sua ocorrência evidencia falha dos serviços de saúde, particularmente da atenção ao pré-natal, pois o diagnóstico precoce e o tratamento da gestante são medidas relativamente simples e bastante eficazes na prevenção desta forma da doença. A taxa de óbito (aborto, natimorto, óbito neonatal precoce) é elevada, estimada de 25% a 40% dos casos².

Ao contrário dos países desenvolvidos, onde a primeira causa de mortalidade no período perinatal está nas malformações congênitas, no Brasil a maioria dos óbitos perinatais é determinada pelas condições da gestante, as circunstâncias do parto e nascimento⁹.

Uma das armas para erradicar a sífilis congênita é a assistência pré-natal, através da triagem sorológica e do tratamento adequado das gestantes acometidas. Mas a cobertura pré-natal adequada com sete ou mais consultas conforme preconizado pelo Ministério da Saúde ainda é deficiente em muitas regiões. Tendo como base os nascidos vivos, 47,8% das mães referiram sete ou mais consultas de pré-natal em 2002 e 49,9% em 2003, numa proporção que foi menor na região Norte (28%) e maior nas regiões Sudeste e Sul (60%). As mães com maior nível de escolaridade apresentaram maior proporção de consultas pré-natal⁷.

O baixo peso ao nascer, outro indicador da qualidade da assistência à saúde reprodutiva da mulher, pois seus fatores causais são passíveis de controle na presença de atenção adequada à mulher em idade fértil, dentre eles a triagem sorológica para sífilis, também aponta para a deficiência da assistência pré-natal. Nas regiões Sul e Sudeste, foram observadas as maiores proporções de nascidos vivos com baixo peso ao nascer, mas acredita-se que esses resultados, em vez de indicarem menor qualidade de assistência, refletem melhor qualidade das informações nessas regiões em comparação com as demais³.

A sífilis é uma doença infecto-contagiosa sistêmica, de evolução crônica, sujeita a surtos de agudização e períodos de latência. A sífilis congênita é conseqüente à infecção do feto pelo *Treponema pallidum*, por via placentária, em qualquer momento da

gestação. A criança com sífilis congênita pode já se encontrar gravemente enferma ao nascimento, ou com manifestações clínicas menos intensas, ou até aparentemente saudável, vindo a manifestar sinais da doença mais tardiamente, meses ou anos depois, quando seqüelas graves e irreversíveis já se terão instalado².

Em 50% dos casos de sífilis congênita há manifestações mucocutâneas. Há poucos dados na literatura em relação ao condiloma *lata* em pacientes pediátricos, mas se sabe que a lesão, quando presente, aparece tipicamente perto do fim do primeiro ano de vida e, embora seja característica de sífilis, é infreqüente na sífilis congênita¹⁰.

O diagnóstico de condiloma *lata* é um desafio para o pediatra. Alguns médicos, pouco familiarizados, podem equivocadamente o tratar como condiloma acuminado do *Papiloma vírus*, por este ser mais comum⁵.

Nos casos de sífilis adquirida, o condiloma *lata* surge seis a 12 semanas após o contato sexual¹¹, fazendo parte da fase secundária da doença. Localiza-se em áreas quentes e úmidas, como o períneo, vulva e região perianal, constituindo-se em papulas grandes, pálidas e achatadas que podem coalescer. Pode ser encontrado ainda nas axilas e, raramente, de forma generalizada, sendo extremamente contagioso. O principal diagnóstico diferencial é com condiloma acuminado cujas lesões são pequenas, múltiplas e mais elevadas¹².

Além da importância de se reconhecer a lesão condilomatosa da sífilis em crianças, é importante dar ênfase à realização adequada da assistência pré-natal, visando à redução do número de casos e, por fim, à erradicação da sífilis congênita no Brasil.

CONCLUSÃO

Há poucos dados na literatura sobre condiloma *lata* em crianças e o diagnóstico constitui um desafio para o pediatra, pois pode ser confundido com condiloma acuminado do papiloma vírus, por este ser mais comum. Além da importância de reconhecer a lesão condilomatosa da sífilis, é necessário dar ênfase à realização adequada da assistência pré-natal, visando reduzir os casos de sífilis congênita.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berdasquera DC, Lazo MAA, Galindo S, Belkis M et al. Sífilis: pasado y presente. Rev Cubana Hig Epidemiol 2004; 42(2).
2. Brasil. Guia de Vigilância Epidemiológica/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – 6ª. Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
3. Saúde Brasil 2004 – Uma Análise da Situação de Saúde/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde – Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Diretrizes para o controle da Sífilis Congênita/Ministério da Saúde, secretária de Vigilância em Saúde, Programa Nacional DST e Aids. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
5. Carvalho AVV, Passos MRL, Oliveira LHS, Lopes VGS et al. Sífilis adquirida na infância: estudo clínico laboratorial e abuso sexual. DST – J bras Doenças Sex Transm 1999; 11(5): 4-20.

6. Connors JM, Schubert C, Shapiro R. Syphilis or abuse: making the diagnosis and understanding the implications. *Pediatr Emerg Care* 1998; 14(2): 139-42.
7. Simões C. A mortalidade infantil na transição da mortalidade no Brasil. Um estudo comparativo entre Nordeste e Sudeste (tese de doutorado). Belo Horizonte (MG): UFNG/Cedeplar; 1997.
8. Saúde Brasil 2005. Uma Análise da situação da saúde no Brasil/Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde, Departamento da Análise de Situação em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
9. Brasil. A mortalidade perinatal e neonatal no Brasil/Ministério da Saúde – Brasília: Ministério da Saúde; 1998.
10. Karthikeyan K, Thappa DM. Early congenital syphilis in the new millennium. *Pediatr Dermatol* 2002; 19(3): 275-6.
11. Sagerman PM, Kadish AS, Niedt GW. Condyloma acuminatum with superficial spirochetosis simulating condyloma latum. *Am J Dermatopathol* 1993; 15(2): 176-9.
12. Bennett JC, Plum F. Tratado de Medicina Interna. 20ª. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p. 1884

Endereço para correspondência:**SANDRA F. MOREIRA-SILVA**

Rua Natalina Daher Carneiro, 55/302 - Bairro: Jardim da Penha

29060-490, Vitória, ES, Brasil.

Tel. 55 27 3225-6070 – Fax: 55 27 3137-2415 / 3137-2477

E-mail: sanfag@terra.com.br

Recebido em: 05/06/2006

Aprovado em: 03/07/2006

ÚLCERA GENITAL, NEM SEMPRE UMA CLÁSSICA DST: RELATO DE UM CASO DE TUBERCULOSE VULVAR

GENITAL ULCER, NOR ALWAYS A CLASSIC DST: CASE REPORT OF A TUBERCULOSIS VULVAR

*Antônio C Filho¹, Priscila C Rabelo², Thiago Martinelli³,
Carlos de Faria⁴, Ricardo B de Rezende⁵*

RESUMO

A tuberculose vulvar é uma patologia rara, geralmente associada a um foco primário pulmonar. O objetivo deste relato é apresentar o quadro clínico, diagnóstico e tratamento de um caso de tuberculose vulvar acompanhado no serviço de Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de Vitória em 2004. Relata-se o caso de uma paciente de 54 anos, casada, com uma úlcera genital crônica, de grande extensão, sem outros sintomas associados. Foi submetida a biópsia da lesão e exames para investigação de doenças sexualmente transmissíveis (sífilis, hepatites e HIV). Dos resultados, o estudo histopatológico evidenciou granuloma sugestivo de tuberculose, após descartar outras suspeitas. Realizou-se então como propedêutica radiografia de tórax, o qual apresentou lesões sugestivas de tuberculose. Fez-se baciloscopia do escarro, com resultado positivo. Diante do quadro de tuberculose pulmonar e do resultado encontrado na biópsia da úlcera genital, iniciou-se o tratamento com tuberculostáticos. Obteve-se então confirmação da tuberculose vulvar através da prova terapêutica positiva, com melhora significativa da lesão genital nos primeiros sete dias de tratamento. Observou-se a importância de ter a tuberculose como diagnóstico diferencial nas úlceras genitais crônicas, por requerer investigação diagnóstica adequada para se instituir o tratamento preciso e obter a cura.

Palavras-chave: tuberculose vulvar, úlcera genital, doenças sexualmente transmissíveis

ABSTRACT

The tuberculosis to vulvar is a rare pathology, generally associated to a pulmonary primary focus. The objective of this report is to present the clinical, diagnostic picture and treatment of a vulvar tuberculosis followed in the service of Gynecology of the Santa Casa de Misericórdia de Vitória in 2004. The case of a patient of 54 years old, married, with a chronic genital ulcer, of great extension, without other symptoms associates. It was submitted the biopsy of the injury and examinations for inquiry of some sexually transmitted diseases (syphilis, hepatites and HIV). The results the biopsy it evidenced granuloma suggestive of tuberculosis, after to discard others suspicion. It was become fulfilled x-ray of thorax, which presented suggestive injuries of tuberculosis. Baciloscopia of pulmonary secretion became, with positive result. Ahead of the pulmonary picture of tuberculosis and the result found in the biopsy of the genital ulcer, the treatment with tuberculostatics was initiated. Confirmation of the tuberculosis was gotten then to vulvar through positive the therapeutical test, with significant improvement of the genital injury in first the seven days of treatment. It was observed the importance of if having the tuberculosis as diagnostic differential in the chronic genital ulcers, for requiring adequate diagnostic inquiry to do the necessary treatment and getting the cure.

Keywords: tuberculosis to vulvar, genital ulcer, sexually transmitted diseases

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 18(1): 85-88, 2006

INTRODUÇÃO

As doenças sexualmente transmissíveis (DST) têm tido importância no Brasil e no mundo como um sério problema de saúde pública.¹ Elas englobam várias doenças infecciosas, que são classificadas com relação à transmissão sexual em obrigatoriamente, freqüentemente ou eventualmente transmitidas por contato sexual.² Nas mulheres, as DST podem se apresentar como vesícula e úlceras genitais, corrimento vaginal e uretral, cervicite, dor pélvica, adenopatia inguinal e outros sintomas.³

As doenças caracterizadas por úlceras genitais incluem as clássicas DST que são obrigatoriamente de transmissão sexual, como a sífilis primária, o linfogranuloma venéreo, a donovanose e o cancro mole, também o herpes simples genital, o qual é freqüentemente de transmissão sexual.²⁻⁴ Outras doenças, eventualmente transmitidas por contato sexual, são a leishmaniose tegumentar americana e a tuberculose cutânea. Além dessas, têm-se ainda como diagnóstico diferencial erosões traumáticas e neoplasias, entre outras.^{1,2} Dentre essas doenças, a tuberculose vulvar é rara e foi descrita, por alguns autores, com quadro clínico inespecífico e de diagnóstico geralmente tardio.⁵⁻⁷

Tão crescente quanto as DST, com o impacto da aids, a tuberculose extrapulmonar tem ocorrido com maior freqüência. Com disseminação predominante por via hematogênica, o local mais comum acometido é o trato urinário (cerca de 30%). Nos órgãos genitais femininos são acometidos, de forma decrescente, as tubas uterinas (90%), o útero (50%), os ovários (25%), o colo uterino (5%) e com um número bem pequeno de casos (< 2%) a

¹Ph.D. Gineco-obstetra, chefe da residência médica em Ginecologia e Obstetrícia da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (SCMV).

²Médica-residente em Ginecologia e Obstetrícia da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (SCMV).

³Médico-residente em Ginecologia e Obstetrícia da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (SCMV).

⁴Médico Patologista da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (SCMV).

⁵Médico Patologista da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (SCMV), Mestre em Anatomia Patológica pela UFRJ.

vagina e a vulva. A tuberculose genital em muitos casos coexiste com a pulmonar, numa variação de 9% a 49% de incidência.⁷⁻⁹ Embora rara, a tuberculose vulvar possui grande importância por sua manifestação clínica, pelo impacto psicológico que causa na paciente e por necessitar de um diagnóstico preciso e tratamento adequado.

RELATO DO CASO

Paciente ONR, 54 anos, cor parda, natural do Espírito Santo, profissão do lar, casada, atendida no serviço de Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de Vitória em fevereiro de 2005, com queixa de ferida na vulva.

Referia há cerca de três meses ter iniciado mancha eritematosa na região perineal, associada a leve ardor e prurido. A lesão foi progressivamente ulcerando e crescendo. Negava outros sintomas genitourinários. Negava perda de peso ou febre. Negava contato com pessoas doentes. Relatava também pouca tosse seca, noturna, após contato com material de limpeza, há cerca de três meses.

História ginecológica: menarca aos 13 anos, ciclos menstruais regulares; coitarca aos 22 anos, único parceiro sexual; hábito sexual ativo; gesta três, para três, cesarianas. Negava antecedentes patológicos. Antecedente familiar de uma irmã diabética e um irmão que teve tuberculose tratada, porém que morava em outra cidade e a mesma não teve contato com este irmão.

Ao exame físico apresentava-se em bom estado geral, mediano-línea, peso adequado, sem alterações. Ao exame ginecológico apresentava uma úlcera perineal, da fúrcula vaginal à região perianal, de cerca de sete centímetros em seu maior diâmetro, com fundo sujo, granuloso, contornos regulares, bem delimitados, de bordas elevadas (**Figura 1**). Apresentava também linfadenomegalia inguinal bilateral, sem sinais flogísticos.

Foi submetida à biópsia da lesão dia 21/02/05 e solicitação de pesquisa sorológica para sífilis, hepatites B e C e HIV. Foi orientada a retornar em 15 dias para saber resultados, porém retornou após várias semanas. Os resultados: VDRL reator inferior (1/2), Elisa HIV não-reator, HBsAg e anti-HCV negativos. O estudo histopatológico da lesão evidenciou à microscopia processo inflamatório crônico constituído de granuloma formado por célula gigante multinucleada tipo Langhans, com células epitelióides e infiltrado de linfócitos de permeio, sugerindo investigar tuberculose (**Figura 2**).

A paciente foi internada para melhor investigação. Foram solicitados hemograma, urina I (elementos anormais e sedimento - EAS) e urocultura, FTA-Abs, retossigmoidoscopia, radiografia de tórax e ultra-sonografia endovaginal. Nos resultados: hemograma e urina normais; FTA-Abs não-reator; retossigmoidoscopia sem alterações; ultra-sonografia com útero e ovários normais, sem massas pélvicas, porém a radiografia evidenciava lesões fibrocísticas na metade superior do pulmão direito com condensações de permeio, altamente sugestivo de tuberculose (**Figura 3**). Foi realizada baciloscopia do escarro que veio positiva (duas cruzes de 1 a 10 bacilo álcool ácido resistente - BAAR encontrados em 50 campos microscópicos examinados).



Figura 1 – Úlcera genital crônica.

Diante do diagnóstico de tuberculose pulmonar (radiografia e baciloscopia) e do histopatológico da úlcera genital sugestivo de tuberculose, iniciou-se o tratamento da tuberculose com esquema I: rifampicina, isoniazida e pirazinamida dia 08/04/2005, o qual serviu como teste terapêutico para a lesão genital. Após sete dias de tratamento a paciente apresentou prova terapêutica positiva, com melhora importante da úlcera genital: diminuição do tamanho da lesão e involução das bordas (**Figura 4**). A melhora da lesão vulvar foi progressiva. Com 26 dias de tratamento a úlcera havia desaparecido, ficando apenas uma mancha hipocrômica, por ainda não ter ocorrido a pigmentação da pele (**Figura 5**) e com 42 dias a pele já estava epitelizando (**Figura 6**).

DISCUSSÃO

O caso relatado de úlcera genital crônica (mais de quatro semanas), segundo o Ministério da Saúde (MS), teria como diagnósticos mais frequentes a sífilis primária e o cancro mole, seguido da donovanose, sendo necessária investigação diagnóstica, inclusive da possível associação com o HIV, através das sorologias para sífilis e HIV e da biópsia da lesão.¹

Diante da investigação negativa para sífilis, conforme os resultados citados e, clinicamente, por a lesão não ter características do cancro mole (múltiplas lesões dolorosas, com bordas irregulares, fundo necrótico e bubão inguinal unilateral) ou da dono-

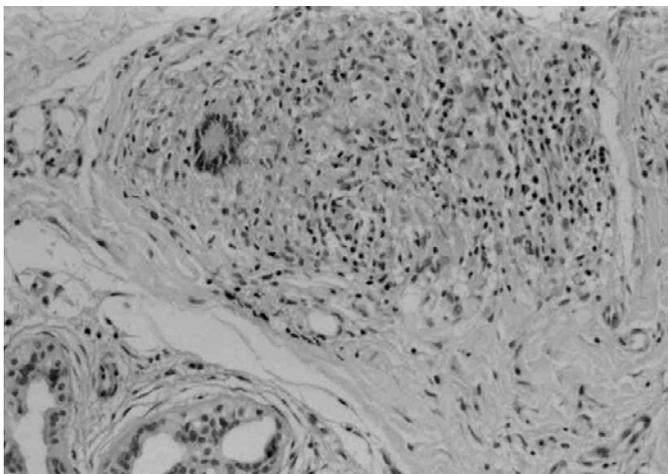


Figura 2 – Microscopia de fragmento da lesão genital (aumento de 100 × corado com hematoxilina-eosina): estrutura granulomatosa, constituída por células epitelióides em torno de célula gigante multinucleada tipo Langerhans, com linfócitos de permeio.



Figura 3 – Radiografia do tórax PA com lesões fibrocísticas na metade superior do pulmão direito, com condensações de permeio.

vanose (úlceras de bordas planas e ausência de adenite), aguardou-se o histopatológico da lesão, exame importante para esclarecimento diagnóstico, segundo o MS e outros autores.^{1,13,14}

O resultado do histopatológico, estudo com alta especificidade, evidenciou processo inflamatório crônico granulomatoso (reação de hipersensibilidade tipo IV). Os patologistas, após a investigação de rotina com as técnicas de PAS, Prata, Ziehl-Neelsen, Wharthin-Starry e Giemsa, descartaram infecções micóticas,



Figura 4 – Úlcera genital após 7 dias de tratamento com tuberculostáticos.



Figura 5 – Úlcera genital após 26 dias de tratamento com tuberculostáticos.

donovanose, leishmaniose, sífilis entre outras doenças e sugeriram tuberculose (embora não-patognomônica).^{9,11} Hoje se pode também dispor da biologia molecular, através do PCR, também altamente específico, porém de alto custo.^{12,15,16}

Como exames complementares na tuberculose genital, por sua possível associação com a tuberculose pulmonar, a radiografia de tórax é indicada, tendo neste relato evidenciado lesões que auxiliaram no diagnóstico de tuberculose pulmonar, seguida da coleta de escarro para baciloscopia (BAAR), confirmando o diagnóstico.

Devido ao acometimento dos órgãos genitais internos citados em vários relatos, a ultra-sonografia endovaginal é importante,



Figura 6 – Úlcera genital após 42 dias de tratamento com tuberculostáticos.

podendo ser complementada por histerossalpingografia, histeroscopia, biópsia endometrial e até videolaparoscopia na suspeita de granuloma nos órgãos genitais internos.^{16,17} Neste relato, a lesão acometia exclusivamente a região vulvoperineal, a localização mais rara na tuberculose genital.^{9,10}

O tratamento da tuberculose genital, preconizado pelo Ministério da Saúde, é o mesmo da tuberculose pulmonar, o esquema I (rifampicina e isoniazida por seis meses e pirazinamida por dois meses). Essa quimioterapia múltipla permanece o tratamento mais potente contra o *Micobacterium tuberculosis* sensível, tendo confirmado o diagnóstico de tuberculose genital neste relato devido à prova terapêutica positiva.^{2,7,9,18}

No acometimento de órgãos genitais internos, o tratamento cirúrgico está indicado quando há persistência do volume das massas na vigência do tratamento medicamentoso; recidiva da tuberculose endometrial um ano após o início do tratamento; persistência dos sintomas pélvicos; pacientes acima de 40 anos que não aderem ao tratamento e fístulas que não cicatrizam. Esse deve ser realizado com quimioterapia prévia (dois meses) e pós-cirúrgica (de 18 a 24 meses).^{7,9} Neste relato, a resposta ao tratamento medicamentoso foi rápida e eficaz.

Por ser a tuberculose genital resultante normalmente de disseminação hematogênica, pode apresentar complicações ao acometer os órgãos internos, como dor pélvica, abortamento e infertilidade, podendo até ser fatal, com uma taxa de mortalidade elevada, de 16% a 50% dos casos não tratados em 5 anos de doença ativa.^{9,10,18}

Enfim, embora uma doença rara, é preciso sempre se investigar a tuberculose nos casos de úlcera genital crônica, devido às sérias complicações que podem haver e também por existir no Brasil e no mundo tratamento adequado, com medicamentos eficazes e disponíveis a todos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Projetos Especiais de Saúde. Coordenação de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis. 3ª. Ed. Brasília: PN DST/AIDS; 1999. p. 5, 40-63.
2. Prado FC, Ramos JÁ, Valle JR. Atualização Terapêutica: Manual Prático de Diagnóstico e Tratamento. 21ª. Ed. São Paulo: Artes Médicas; 2003. p. 261-72.
3. Passos MRL. Deesetologia no bolso: o que deve saber um profissional que atende DST. Piraf: RQV; 2004. p. 11-2.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2004. MMWR 2004; 53(16): 103-10.
5. Mendiratta V, Harjai B, Sardana K. Tubercular lymphadenitis of the vulva. J Eur Acad Dermatol Venerol 2005; 19: 264-5.
6. Sardana K, Korane RV, Sharma RC, Mahajan S. Tuberculosis of the vulva masquerading as a sexually transmitted disease. J Dermatol 2001; 28 (9): 505-7.
7. Soares LC, Brolo JLA, Camilo-Coura LM. Tuberculose genital feminina: aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. An Acad Nac Med 2001; 161 (1); 33-5.
8. Hassoun A, Jacquette G, Huang A, Anderson A, Smith MA. Female genital tuberculosis: uncommon presentation of tuberculosis in the United States. Am J Med 2005; 118: 1295.
9. Halbe HW, Sakamoto LC. Tuberculose genital feminina. In: Halbe HW. Tratado de Ginecologia. 3ª. Ed. São Paulo: Roca; 2000. p. 1086-91.
10. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al. Tuberculose genitourinária. In: Harrison - Medicina Interna. 15ª. Ed. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill; 2002. p. 1089.
11. Cotran RS, Fumar V, Collins T. Tuberculose. In: Robbins - Patologia Estrutural e Funcional. 6ª. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 73-6, 314-6.
12. Aliyu MH, Aliyu SH, Salihu HM. Female genital tuberculosis: a global review. Int J Fertil Womens Med 2004; 49 (3): 123-36.
13. Ma YY, Hsu TY, Changchien CC, Chang SY, Lin JW. Vulvovaginal tuberculosis: a case report. Changeng Yi Xue Za Zhi 1997; 20 (1): 66-70.
14. Camargo MJ, Souza MCB, Reis AFF. Tuberculose genital feminina: diagnóstico. J Bras Ginecol 1993 103 (10): 365-72.
15. Dochviri TZ, Katsitadze VA, Khosiashvili GZ, Chigogidze TG. Detection of mycobacteria tuberculosis in patients with urogenital tuberculosis by PCR method. Georgian Med News 2005; (2): 14-7.
16. Abebe M, Lkew M, Kidane D, Lakew Z, Kiros K, Harboe M. Female genital tuberculosis in Ethiopia. Int J Gynecol Obstet 2004; 84: 241-6.
17. Bravo A. Hace 55 años: diagnostico de la tuberculosis genital. Ginecol Obstet Mex 2001; 69 (9): 371-4.
18. Rivera L, Rubén B. Tuberculosis multiorgánica en el Hospital gyeneche de Arequipa, 1990 a 1994. Arequipa - Es. Tese UNSA/ Perú 1995 Jul; 1-75.

Endereço para correspondência:

PRISCILA COELHO RABELO

Rua Ademar Luiz Nepomuceno, 400, 501
29090-520, Jardim Camburi, Vitória, ES, Brasil

Tel: 55 27 9903-9377

E-mail: priscilarabelo@click21.com.br

Recebido em: 01/06/2006

Aprovado em: 27/06/2006



DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

República Federativa do Brasil



PORTARIA Nº 156/GM DE 19 DE JANEIRO DE 2006.

Dispõe sobre o uso da penicilina na atenção básica à saúde e nas demais unidades do Sistema Único de Saúde (SUS).

O MINISTRO DE ESTADO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições, e

Considerando que, no Brasil, a sífilis congênita ainda se constitui grave problema de saúde pública em todas as regiões do País, com um diagnóstico esperado de aproximadamente 13.000 casos novos a cada ano;

Considerando a ocorrência de aborto espontâneo, natimorto e morte perinatal em 40% de crianças infectadas a partir de mães não tratadas;

Considerando que o País é signatário da resolução CE 116.R3, da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), de junho de 1995, que recomenda a eliminação da sífilis congênita nas Américas;

Considerando que a droga recomendada para o tratamento da sífilis é a penicilina, sendo a única droga capaz de atravessar a barreira placentária e, consequentemente, beneficiar o feto protegendo da sífilis congênita; e

Considerando que as reações anafiláticas graves após o uso da penicilina são raras, ocorrendo entre 0,5 a 1/100.000,

R E S O L V E:

Art. 1º Determinar a utilização da penicilina nas unidades básicas de saúde, e nas demais unidades do Sistema Único de Saúde (SUS), para situações em que seu uso se impõe, segundo esquemas padronizados pela Secretaria de Vigilância em Saúde.

Art. 2º Aprovar, na forma do Anexo a esta Portaria, a norma referente aos esquemas terapêuticos para situações em que o uso da penicilina se impõe, os procedimentos a serem tomados, materiais necessários e os sinais e sintomas de anafilaxia.

Art. 3º Determinar que compete à Secretaria de Vigilância em Saúde a adotar de medidas técnicas e administrativas necessárias ao fiel cumprimento desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SARAIVA FELIPE

ANEXO

O USO DA PENICILINA NA ATENÇÃO BÁSICA À SAÚDE E DEMAIS UNIDADES DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

1. Patologias com esquemas terapêuticos padronizados para o uso da penicilina.

a) Sífilis:

Estadiamento	Esquema Terapêutico	Intervalo entre as séries
Sífilis primária	Penicilina G Benzatina 1 Série Dose Total: 2.400.000 UI IM	Dose única
Sífilis secundária ou latente com menos de 1 ano de evolução	Penicilina G Benzatina 2 Séries Dose Total: 4.800.000 UI IM	1 semana
Sífilis terciária ou com mais de um ano de evolução ou com duração ignorada	Penicilina G Benzatina 3 Séries Dose Total: 7.200.000 UI IM	1 semana
Neurossífilis	Penicilina G Cristalina aquosa 18 a 24 milhões de UI por dia IV	4/4h diariamente por 10 dias

b) Sífilis Congênita: se houver alterações clínicas e/ou sorológicas e/ou radiológicas e/ou hematológicas: penicilina G cristalina – 50.000 UI/kg/dose, EV, 12/12 horas (nos primeiros 7 dias de vida) e 8/8 horas (após 7 dias de vida), durante 10 dias; ou penicilina G procaína 50.000 UI/kg, dose única diária, IM durante 10 dias; se houver alterações liquóricas: penicilina G cristalina – 50.000 UI/Kg/dose, EV, 12/12 horas (nos primeiros 7 dias de vida) e 8/8 horas (após 7 dias de vida), durante 10 dias; se não houver alterações clínicas, radiológicas hematológicas e/ou liquóricas e a sorologia for negativa: penicilina G benzatina - 50.000 UI/Kg IM dose única.

c) Febre Reumática – a dose recomendada de penicilina G benzatina é de 600.000 UI para crianças com menos de 25 Kg e 1.200.000 para os pacientes com 25Kg ou mais. Para profilaxia primária (erradicação do estreptococo) recomenda-se uma única aplicação e para a profilaxia secundária (para evitar novos surtos de febre reumática), uma aplicação a cada 21 dias;

d) São ainda indicações para o uso isolado da penicilina:

I. infecções do trato respiratório superior (amidalites, faringites, otites etc.);

II. infecções de tecidos moles (erisipela, impetigo);

III. pneumonias por *Streptococcus pneumoniae* sensíveis;

IV. endocardite bacteriana por *Streptococcus viridians*;

V. gangrena gasosa;

VI. difteria;

VII. actinomicose e antraz;

VIII. pós esplenectomia (por 3 anos).

2. Reações de Hipersensibilidade ao uso da Penicilina: em geral essas reações dependem do uso prévio (sensibilização) da medicação. As reações de hipersensibilidade às penicilinas podem ser divididas em:

a) reações imediatas: ocorrem em até 20 minutos após a administração de penicilina por via parenteral e, em até 1 hora, quando por via oral. Os sinais e sintomas traduzem-se por urticária, prurido difuso, rubor cutâneo e, em menor frequência, as mais graves como, edema laríngeo, arritmia cardíaca e choque. São reações mediadas por IgE e, em cerca de 95% dos casos, dirigidas contra os determinantes antigênicos principais da penicilina.

b) reações tardias: são as mais comuns, ocorrem após 72 horas e observam-se erupções cutâneas benignas, morbiliformes e de boa evolução, menos frequentes são as reações não cutâneas como febre, doença do soro-símile, anemia hemolítica imune, trombocitopenia, nefrite intersticial aguda, infiltrado pulmonar com eosinofilia e vasculite de hipersensibilidade.

c) após a dose terapêutica inicial da penicilina, na sífilis recente, poderá surgir a reação febril de Jarisch-Herxheimer, com exacerbação das lesões cutâneas e evolução espontânea em 12 a 48 horas. Geralmente exige apenas cuidado sintomático e não se justifica a interrupção do esquema terapêutico. Essa reação não significa hipersensibilidade à droga, todo paciente com sífilis submetido à terapêutica penicilínica deve ser alertado quanto à possibilidade de desenvolver tal reação.

3. Tratamento das Reações de Hipersensibilidade à Penicilina: a anafilaxia é uma emergência médica aguda que requer a instituição de um tratamento adequado. O sucesso do tratamento, bem como a prevenção de complicações mais graves, depende fundamentalmente do reconhecimento precoce dos sinais e sintomas que caracterizam o quadro clínico e da rápida implementação e execução de medidas terapêuticas apropriadas.

Após a injeção de penicilina, o paciente deve permanecer sob observação por pelo menos trinta minutos.

Os portadores de doença cardíaca congestiva e os portadores de doença arterioesclerótica coronariana apresentam risco de reações anafiláticas mais graves (disritmias, diminuição das forças de contração ventricular e infarto agudo do miocárdio) e para utilizar penicilinas injetáveis devem ser encaminhados para serviços de referências.

4. Aspectos Gerais do Tratamento da Anafilaxia: o tratamento é direcionado para três importantes manifestações:

a) manifestações cutâneas (angioedema, urticárias);

b) dificuldades respiratórias (estridor, laringoedema, laringo-espasmo e broncoespasmo); e

c) hipotensão.

A epinefrina (adrenalina) é a droga mais importante para o manejo da anafilaxia e deve ser administrada por via intramuscular. A droga deve ser administrada para todos os pacientes com manifestações sistêmicas de anafilaxia, tais como dificuldade respiratória e hipotensão.

4.1 Tratamento principal:

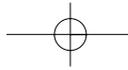
a) a solução de epinefrina (adrenalina) 1: 1.000 deve ser administrada na dose de 0,3 a 0,5 ml (adultos) e 0,01 ml/Kg até no máximo 0,3 ml (crianças), via intramuscular, com intervalo de 15 a 20 minutos entre as doses (máximo de 3 doses);

b) prometazina injetável: 0,25 a 1,00 mg/Kg a cada 12 horas, IM ou EV (diluir a 25 mg/min). Os anti-histamínicos, antagonistas H1 e H2 têm papel adjuvante no tratamento da anafilaxia, especialmente quando estão presentes: hipotensão, distúrbios cardíacos, obstrução de vias aéreas superiores, urticária, angioedema e hipersecreção brônquica. Os corticosteróides podem produzir o risco de recorrência ou de prolongamento da anafilaxia. Suprimem a progressão da urticária e do angioedema associados à anafilaxia, mas o estabelecimento da ação se dá após 4 a 6 horas da primeira dose; e

c) Utiliza-se a hidrocortisona 5 a 10 mg/Kg/dose IM ou EV (infusão), preferencialmente de 30 segundos (100mg) a 10 minutos (500 mg) a cada 6 horas. A dose média para adulto é de 500 mg. Outra opção é o succinato de metilprednisolona IM ou EV (dose de ataque de 2mg/Kg IM ou EV e manutenção 0,8 a 1,0 mg/Kg/dia IM ou VE a cada 6 horas). É fundamental monitorar os sinais vitais (frequência cardíaca, pressão arterial, pulso e frequência respiratória) e manter o paciente aquecido.

4.2. Tratamento de Suporte – se o paciente apresentar hipotensão deve ser colocado em posição deitada com as pernas elevadas.

Caso o problema dominante seja dificuldade respiratória, deve ser assegurada uma adequada oxigenação mantendo o paciente em decúbito dorsal, com o pescoço em extensão. Deve ser administrado oxigênio úmido por máscara (100% - 4 a 6 L/min), com a finalidade de manter boa oxigenação tissular, prevenindo assim a fibrilação ventricular e o sofrimento cerebral, se houver sintomas de asma, deve ser utilizada solução de



Cloreto de Sódio 0,9% (3ml) e Fenoterol (solução para inalação 0,5 – 1 gota/5Kg de peso, máximo de 8 gotas), repetir até duas vezes, com intervalo de 20 a 30 minutos.

A epinefrina por nebulização (epinefrina – 1:1000, 2,5 a 5ml em adulto ou 0,1mg/Kg em crianças diluídos para nebulização) é uma alternativa à epinefrina intramuscular em edema laríngeo leve a moderado. Se os medicamentos da terapêutica inicial não forem efetivos para o choque, fluidos intravenosos devem ser utilizados para restaurar a perda de líquido para o espaço extra vascular: Cloreto de Sódio 0,9% ou Ringer Lactato IV 1000 – 2000ml.

5. Materiais para atendimento à anafilaxia: toda Unidade Básica de Saúde (UBS) deverá contar com os seguintes materiais/equipamentos e medicamentos para o atendimento à anafilaxia:

a) pessoal/materiais/equipamentos:

a.1) equipe para administração de soluções parenterais;

a.2) agulhas hipodérmicas e descartáveis;

a.3) seringas;

a.4) máscara plástica para a administração de oxigênio úmido; e

a.5) cilindro de oxigênio, com válvula e manômetro em local de fácil visualização com saída para fluxômetro e umidificador.

b) medicamentos:

b.1) solução de epinefrina aquosa 1:1000 (ampola = 1ml = 1mg);

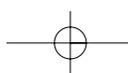
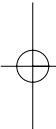
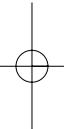
b.2) prometazina (ampola = 2ml = 50mg);

b.3) oxigênio;

b.4) fenoterol solução 0,5%;

b.5) solução de cloreto de sódio 0,9% (solução salina fisiológica, soro fisiológico – frasco de 250 e 500ml);

6. Medidas Gerais: toda reação leve à penicilina deve ser manejada pelos serviços de atenção básica que devem dispor de pessoal capacitado para o diagnóstico, tratamento, bem como de material necessário a sua abordagem. Os casos mais graves de anafilaxia à penicilina deverão ser diagnosticados pelas unidades de saúde da Atenção Básica, que após as medidas iniciais, deverão ser encaminhados para os serviços de referência estabelecidos.



NORMAS DE PUBLICAÇÃO – INSTRUÇÕES AOS AUTORES

O Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis (*DST - J bras Doenças Sex Transm* ISSN 0103-4065), publicação trimestral de Divulgação Científica da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis, da Associação Latino-Americana e Caribenha para o Controle das DST, da União Internacional Contra Infecções de Transmissão Sexual (para a América Latina) e do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis (MIP/CMB/CCM) da Universidade Federal Fluminense é dirigida a profissionais que atuam na área de DST/Aids, infectologistas, dermatologistas, urologistas, obstetras, ginecologistas e profissionais de áreas afins, com o propósito de publicar contribuições originais submetidas à análise e que versem sobre temas relevantes no campo das DST/HIV-Aids e áreas correlatas. É aberta a contribuições nacionais e internacionais. Na seleção dos manuscritos para publicação, avaliam-se a originalidade, a relevância do tema e a qualidade da metodologia científica utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela revista. Todos os manuscritos submetidos à revista serão revisados por dois ou mais pareceristas anônimos e o sigilo é garantido em todo o processo de revisão. **O material referente a Artigos recusados não será devolvido.** O conteúdo do material enviado para publicação não poderá ter sido publicado anteriormente, nem submetido para publicação em outras revistas. Para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos Editores. Cópias dos pareceres dos revisores serão enviados aos autores. Os manuscritos aceitos e os aceitos condicionalmente serão enviados para os autores para que sejam efetuadas as modificações e para que os mesmos tomem conhecimento das alterações a serem introduzidas no processo de edição. Os autores deverão retornar o texto com as modificações solicitadas, devendo justificar na carta de encaminhamento, se for o caso, o motivo do não atendimento de sugestões. Não havendo retorno do trabalho após seis meses se considerará que os autores não têm mais interesse na publicação.

Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. O manuscrito enviado para publicação deve ser redigido em português, inglês ou espanhol, e deve se enquadrar em uma das diferentes categorias de artigos da revista.

INSTRUÇÕES PARA AUTORES

Submissão on-line: <http://sgp.gn1.com.br/JBDST>

As normas que se seguem foram baseadas no formato proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors e publicado no artigo: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals, que foi atualizado em outubro de 2004 e está disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

Seções da revista

Artigos originais: completos prospectivos, experimentais ou retrospectivos. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original terão prioridade para publicação.

2. Notas prévias: de trabalhos em fase final de coleta de dados, mas cujos resultados sejam relevantes e justifiquem sua publicação.

3. Relatos de casos: de grande interesse e bem documentados do ponto de vista clínico e laboratorial.

4. Novas técnicas: apresentação de inovações em diagnóstico, técnicas cirúrgicas e tratamentos, desde que não sejam, clara ou veladamente, propaganda de drogas ou outros produtos.

5. Artigos de revisão e atualização, incluindo avaliação crítica e sistematizada da literatura, devendo descrever os procedimentos ado-

tados, a delimitação e os limites do tema, apresentar conclusões e referências podendo incluir metanálises. Devem ser atualizados.

6. Comentários editoriais, quando solicitados a membros do .

7. Resumos de Teses apresentadas e aprovadas nos últimos 12 meses, contados da data do envio do Resumo (ver instruções para resumo de teses em “Preparo do Manuscrito”). Deverão conter aproximadamente 250 palavras e seguir as normas habituais quanto à forma e ao conteúdo, incluindo no mínimo três palavras ou expressões-chave. O resumo deve ser enviado em disquete com uma cópia impressa. Em arquivo separado, apresentar: nome completo do autor e do orientador; membros da banca; data de apresentação e a identificação do Serviço ou Departamento onde a Tese foi desenvolvida e apresentada.

8. Cartas ao editor versando sobre matéria editorial ou não. As cartas poderão ser resumidas pela editoria, mas com manutenção dos pontos principais. No caso de críticas a trabalhos publicados a carta será enviada aos autores para que sua resposta possa ser publicada simultaneamente.

9. Informes Técnicos de órgãos do serviço público que discorram sobre assuntos de grande interesse em saúde pública e ligados às questões de DST/HIV-Aids.

Informações gerais

1. Os trabalhos devem ser digitados em espaço 2 em todas as seções, da página de rosto às referências, tabelas e legendas. Cada página deve conter aproximadamente 25 linhas em uma coluna. Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word® e a fonte Times New Roman 12. Não dar destaque a trechos do texto: não sublinhar e não usar negrito. Numerar todas as páginas iniciando pela página de rosto.

2. Não usar maiúsculas nos nomes próprios (a não ser a primeira letra) no texto ou nas referências bibliográficas. Não utilizar pontos nas siglas (OMS em vez de O.M.S.). Quando usar siglas, explicá-las na primeira vez que surgirem.

3. Para impressão, utilize folhas de papel branco, deixando espaço mínimo de 2,5 cm em cada margem. Inicie cada uma das seções em uma nova página: página de rosto; resumo e palavras ou palavras-chave; *abstract* e *keywords*; texto; agradecimentos; referências bibliográficas; tabelas individuais e legendas das figuras não-digitadas.

4. A revista não aceitará material editorial com objetivos comerciais.

5. O autor será informado, por carta ou por correio eletrônico, do recebimento dos trabalhos e o seu número de protocolo na Revista. Os trabalhos que estiverem de acordo com as Normas de Publicação - Instruções para Autores e se enquadrarem na política editorial da Revista serão enviados para análise por dois revisores indicados pelo Editor.

6. O número de autores de cada manuscrito fica limitado a nove. Trabalhos de autoria coletiva (institucionais) deverão ter os responsáveis especificados. Trabalhos do tipo colaborativo e estudos multicêntricos deverão ter como autores os investigadores responsáveis pelos protocolos aplicados (no máximo sete). Os demais colaboradores poderão ser citados na seção de agradecimentos ou como “Informações Adicionais sobre Autoria”, no fim do artigo. O conceito de co-autoria é baseada na contribuição substancial de cada um seja para a concepção e planejamento do trabalho, análise e interpretação dos dados, ou para a redação ou revisão crítica do texto. A inclusão de nomes cuja contribuição não se enquadre nos critérios citados não

é justificável. Todos os autores deverão aprovar a versão final a ser publicada.

7. Conflito de interesses: devem ser mencionadas as situações que poderiam influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho. Entre estas situações estão a participação societária nas empresas produtoras das drogas ou equipamentos citadas ou empregadas no trabalho, assim como em concorrentes. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, consultorias etc.

8. Deverá ser enviada a cópia do termo de aprovação do Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a pesquisas em seres humanos;

9. Para manuscritos originais, não ultrapassar 25 páginas de texto digitado. Limitar o número de Tabelas e Figuras ao necessário para apresentação dos resultados que serão discutidos (como norma geral, limitar a cinco). Para manuscritos do tipo Relato de Caso e Equipamentos e Técnicas, não ultrapassar quinze páginas, reduzindo também o número de figuras e/ou tabelas. As Notas Prévias deverão ser textos curtos com até 800 palavras, cinco referências e duas ilustrações (ver preparo do manuscrito – resultados).

10. Os originais em desacordo com essas instruções serão devolvidos aos autores para as adaptações necessárias, antes da avaliação pelo Conselho Editorial.

11. As cópias dos manuscritos devem vir acompanhadas de carta de encaminhamento assinada por todos os autores. Nesta, deve ficar explícita a concordância com as normas editoriais, com o processo de revisão e com a transferência de *copyright* para Revista. O material publicado passa a ser propriedade do **Jornal Brasileiro de DST**, só podendo ser reproduzido, total ou parcialmente, com a anuência desta entidade.

12. Envie disquete (preferencialmente CD) devidamente identificado com o arquivo contendo texto, tabelas, gráficos e as legendas de outras figuras (fotos). Encaminhar também três cópias impressas do manuscrito. O envio por correio eletrônico deve ser feito quando solicitado pela editoria para o trabalho completo ou partes do mesmo após a revisão.

Envio do manuscrito e da versão final:

Os documentos deverão ser enviados para:

Mauro Romero Leal Passos, Sociedade Brasileira de DST – AMF, Avenida Roberto Silveira, 123, Icaraí, Niterói, RJ – Brasil. CEP: 24230-150.

Itens para conferência do manuscrito

Antes de enviar o manuscrito, confira se as Instruções aos autores foram seguidas e verifique o atendimento dos itens listados a seguir:

- 1) Carta de encaminhamento assinada por todos os autores;
- 2) Citação da aprovação do projeto do trabalho por Comissão de Ética em Pesquisa (na Seção Paciente e Métodos);
- 3) Conflito de Interesses: quando aplicável, foi mencionado, sem omissão de informações relevantes?
- 4) Página de rosto com todas as informações solicitadas;
- 5) Resumo e *Abstract* estruturados e compatíveis com o texto do trabalho;
- 6) Três ou mais Palavras-chave relacionadas ao texto e respectivas *keywords*;
- 7) Disquete (preferencialmente CD) contendo arquivo com o texto integral tabelas e gráficos e corretamente identificado;
- 8) Tabelas e Figuras: todas estão corretamente citadas no texto e numeradas. As legendas permitem o entendimento das Tabelas e das Figuras;

- 9) Fotos devidamente identificadas e anexadas à correspondência;
- 10) Referências: numeradas na ordem de aparecimento e corretamente digitadas. Todos os trabalhos citados estão na lista de Referências e todos os listados estão citados no texto.

Preparo do manuscrito

Página de rosto. Apresentar o título do trabalho em português e em inglês; nomes completos dos autores sem abreviaturas; nome da Instituição onde o trabalho foi desenvolvido, afiliação institucional dos autores, informações sobre auxílios recebidos sob forma de financiamento, equipamentos ou fornecimento de drogas. Indicar o nome, endereço, telefone, fax e correio eletrônico do autor para o qual a correspondência deverá ser enviada.

Resumo do trabalho na segunda página. Para trabalhos completos, redigir um resumo estruturado que deverá ser dividido em seções identificadas: **Introdução, Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusão.** Deverá ter aproximadamente 250 palavras. O resumo deverá conter as informações relevantes, permitindo ao leitor ter uma idéia geral do trabalho. Deverá incluir descrição resumida dos métodos e da análise estatística efetuada. Expor os resultados numéricos mais relevantes não apenas indicação da significância estatística encontrada. As conclusões devem ser baseadas nos resultados do trabalho e não da literatura. Evitar o uso de abreviações e símbolos. Não citar referências bibliográficas no Resumo.

Na mesma página do Resumo citar pelo menos três palavras-chave que serão empregadas para compor o índice anual da Revista. Deverão ser baseados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme que é uma tradução do MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine* e disponível no endereço eletrônico:

Em outra página deve ser impresso **Abstract** como versão fiel do texto do Resumo estruturado (*Introduction, Objectives, Methods, Results, Conclusion*). Deve ser também acompanhado da versão para o inglês as palavras-chave (*Keywords*).

O Resumo de Casos Clínicos não deve ser estruturado e será limitado a 100 palavras. Para **Notas Prévias**, não há necessidade do Resumo.

Introdução: repetir no topo da primeira página da introdução o título completo em português e inglês. Nessa seção mostre a situação atual dos conhecimentos sobre o tópico em estudo, divergências e lacunas que possam eventualmente justificar o desenvolvimento do trabalho, mas sem revisão extensa da literatura. Para Relatos de Casos apresentar um resumo dos conhecimentos a respeito da condição relatada e uma justificativa para a apresentação como caso isolado. Exponha claramente os objetivos do trabalho.

Métodos: iniciar esta seção indicando o planejamento do trabalho: se prospectivo ou retrospectivo; ensaio clínico ou experimental; se a distribuição dos casos foi aleatória ou não etc. Descrever os critérios para seleção das pacientes ou grupo experimental, inclusive dos controles. Identifique os equipamentos e reagentes empregados. Se a metodologia aplicada já tiver sido empregada anteriormente, dê as referências, além da descrição resumida do método. Descreva também os métodos estatísticos empregados e as comparações para as quais cada teste foi empregado. É imprescindível a menção à aprovação do projeto pela Comissão de Ética em Pesquisa da instituição onde o trabalho foi executado. Os trabalhos que apresentem como objetivo a avaliação da eficácia ou tolerabilidade de tratamento ou droga, deve necessariamente incluir grupo controle adequado. Para informações adicionais sobre o desenho de trabalhos deste tipo, consultar ICH Harmonized Tripartite Guideline – Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials ().

Resultados: apresentar os resultados em seqüência lógica, com texto, tabelas e figuras. Apresente os resultados relevantes para o objetivo do trabalho e que serão discutidos. Não repita no texto dessa seção todos os dados das Tabelas e Figuras, mas descreva e enfatize os mais importantes sem interpretação dos mesmos.

Nos **Relatos de Caso** as seções Métodos e Resultados serão substituídas pela descrição do caso, mantendo-se as demais.

Discussão: devem ser realçadas as informações novas e originais obtidas na investigação. Não repetir dados e informações já mencionadas nas seções Introdução e Resultados. Evitar citação de tabelas e figuras. Ressaltar a adequação dos métodos empregados na investigação. Compare e relacione as suas observações com as de outros autores, comentando e explicando as diferenças que ocorrerem. Explique as implicações dos achados, suas limitações e faça as recomendações decorrentes. Para Relatos de Casos, basear a discussão em ampla e atualizada revisão da literatura. Eventualmente tabular informações coletadas da literatura para comparação.

Agradecimentos: dirigidos a pessoas que tenham colaborado intelectualmente, mas cuja contribuição não justifique co-autoria, ou para os que tenham dado apoio material.

Referências (Modelo Vancouver): todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Numere as referências por ordem de entrada no trabalho e use esses números para as citações no texto. Evite número excessivo de referências bibliográficas, selecionando as mais relevantes para cada afirmação, dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregue citações de difícil acesso aos leitores da Revista, como resumos de trabalhos apresentados em congressos ou outras publicações de circulação restrita. Não empregue referências do tipo “observações não publicadas” e “comunicação pessoal”. Artigos aceitos para publicação podem ser citados acompanhados da expressão: aceito e aguardando publicação, ou *in press* indicando-se o periódico. Para citações de outras publicações dos autores do trabalho, selecionar apenas os originais (não citar capítulos ou revisões) impressas em periódicos com revisão e relacionados ao tema em questão. O número de referências bibliográficas deverá ser limitado a 25. Para Notas Prévias, no máximo 10. Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das referências bibliográficas.

Para todas as referências, citar todos os autores até seis. **Se houver** mais de seis autores, citar os seis primeiros, seguidos da expressão et al., conforme os seguintes modelos:

Artigos em revistas:

• Formato impresso

Teixeira JC, Derchain SFM, Teixeira, LC, Santos CC, Panetta K, Zeferino LC. Avaliação do parceiro sexual e risco de recidivas em mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por Papilomavírus Humano (HPV). *BRGO* 2002; 24(5): 315-320.

Barreto NA, Sant'anna RRP, Silva LBG, Uehara AA, Guimaraes RC, Duarte IMD et al. Caracterização fenotípica e molecular de *Neisseria gonorrhoeae* isoladas no Rio de Janeiro, 2002-2003. *DST - J bras Doenças Sex Transm* 2004; 16(3): 32-42.

• Formato eletrônico

Cabar FR, Nomura RMY, Costa LCV, Alves EA, Zugaib M. Cesária prévia como fator de risco para o descolamento prematuro da placenta. *Rev Bras Ginecol Obstet.* [periódico na Internet]. 2004 Out [citado 2005 Mar 19]; 26(9):[cerca de 15 telas]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032004000900006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

Kremer LCM, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children [perspective]. *N Engl J Med* [serial on the Internet]. 2004 Jul [cited

2004 Sep 29];351(2):[about 2 p.]. Available from: <http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>

• Livro

Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. São Paulo: Editora Atheneu; 2005.

Tavares W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. 3ª. Ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2001.

• Capítulos de Livro:

Duarte G. DST durante a gravidez e puerpério. In: Passos MRL. *Deesetologia, DST 5.* 5ª. Ed. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica; 2005. p. 685-706.

Citação de *sites* em formato eletrônico: apenas para informações estatísticas oficiais. Indicar a entidade responsável, o endereço eletrônico e o nome do arquivo ou entrada. Incluir data e hora do acesso com o qual foram obtidas as informações citadas.

Tabelas: imprimir cada tabela em folha separada, com espaço duplo e letra Arial 8. A numeração deve ser seqüencial, em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Todas as tabelas deverão ter título, e todas as colunas da tabela devem ser identificadas com um cabeçalho. A legenda deverá conter informações que permitam ao leitor entender o conteúdo das tabelas e figuras, mesmo sem a leitura do texto do trabalho. As linhas horizontais devem ser simples e limitadas a duas no topo e uma no final da tabela. Não empregar linhas verticais. Não usar funções de criação de tabelas, comandos de justificação, tabulações decimais ou centralizadas. Utilizar comandos de tabulação (tab) e não o espaçador para separar as colunas e para nova linha, a tecla *enter*. No rodapé da tabela deve constar legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados.

Figuras (gráficos, fotografias e ilustrações): as figuras deverão ser impressas em folhas separadas e numeradas seqüencialmente, em algarismos arábicos, conforme a ordem de aparecimento no texto. Todas as figuras poderão ser em preto e branco ou coloridas, com qualidade gráfica adequada, e apresentar título em legenda, digitados em letra Arial 8. No disquete ou CD, devem ser enviadas em arquivo eletrônico separado do texto (a imagem aplicada no processador de texto não significa que o original está copiado). Para evitar problemas que comprometam o padrão da Revista, o processo de digitalização de imagens (*scan*) deverá obedecer aos seguintes parâmetros: para gráficos ou esquemas usar *800 dpi/bitmap para traço*; para ilustrações e fotos usar *300 dpi/CMYK ou grayscale*. Em todos os casos, os arquivos deverão ter extensão *.tif* e/ou *.jpg*. No caso de não ser possível a entrega do arquivo eletrônico das figuras, os originais devem ser enviados em impressão a laser (gráficos e esquemas) ou papel fotográfico para que possam ser devidamente digitalizadas. Também serão aceitos arquivos com extensão *.xls* (Excel), *.cdr* (CorelDraw), *.eps*, *.wmf* para ilustrações em curva (gráficos, desenhos, esquemas). Serão aceitas, no máximo cinco figuras. Se as figuras já tiverem sido publicadas em outro local, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor e constando a fonte na legenda da ilustração.

Legendas: imprimir as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a cada figura e tabela e na ordem que foram citados no trabalho.

Abreviaturas e Siglas: devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto. Nas legendas das tabelas e figuras devem ser acompanhadas de seu nome por extenso. As abreviaturas e siglas não devem ser usadas no título dos artigos e nem no resumo.



Sociedade Brasileira de SBDST Doenças Sexualmente Transmissíveis

Ficha de Sócio

Nome: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____

Tel: () _____ Fax: () _____ E-mail: _____

CPF: _____ Carteira de Ident.: _____ CRM: _____

Instituição de Trabalho: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____

Tel: () _____ Ramal: _____ Fax: () _____

Cargo/Função: _____

Obs.: _____

VALOR DA ANUIDADE: R\$ 100,00

Assinatura: _____

IMPORTANTE:

- Este valor inclui a assinatura do **DST-JBDST**, com direito a receber gratuitamente, em seu domicílio, todos os números publicados no período de sua anuidade (em geral 4 exemplares) e atividades científicas com preços especiais.
- Enviar **cheque nominal e cruzado** para a **Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis**
Av. Roberto Silveira, 123 - Icaraí - Niterói - RJ - CEP: 24230-150
- **Se residente em Estado que possui Regional, enviar o pagamento para a mesma:**
 - ALAGOAS:** SBDST - AL - Rua Barão de Anadia, 5 - Centro, Maceió, AL - CEP 57020-630 - A/C Dra. Cledna Bezerra
 - AMAZONAS:** SBDST - AM - Rua Codajás, 24 - Cachoeirinha - Manaus - AM - CEP: 69065-130 - A/C Dr. José Carlos G. Sardinha
 - BAHIA:** Av. Sete de Setembro 400 - Edifício Fundação Politécnica, Bloco B, Sala 62 - Salvador - BA - CEP 40060-903 - A/C Dr. Roberto Dias Fontes
 - CEARÁ:** SBDST - CE - Rua Carolina Sucupira, 770, aptº 202 - Aldeota - Fortaleza - CE - CEP: 60140-120 - A/C Dr. Ivo Castelo Branco Coêlho
 - ESPÍRITO SANTO:** SBDST - ES - Rua Jair Andrade, 315 - Praia de Itapoã - Vila Velha - ES - CEP: 29101-700 - A/C Dra. Maria Angélica Espinosa
 - GOIÁS:** SBDST - GO - Assoc. Méd. de Goiás, DPTOGO, Av. Mutirão, 2653 - Setor Marista - Goiania - GO - CEP: 74155-020 - A/C Dra. Rosane Alves
 - PARANÁ:** SBDST - SOGIPA - Rua Buenos Aires, 995, Curitiba - PR - CEP: 80250-070 - A/C Dr. Newton Sérgio de Carvalho
 - PERNAMBUCO:** SBDST - PE - Rua Benfca, 352 - Madalena - Recife - PE - CEP: 50750-410 - A/C Dr. Carlos Alberto S. Marques
 - RIO DE JANEIRO:** ADSTRJ - RJ - Av. Roberto Silveira, 123 - Icaraí - Niterói - RJ - CEP: 24230-150 - A/C Dr. Mauro Romero Leal Passos
 - RIO GRANDE DO NORTE:** SDSTRN - Rua Raimundo Chaves, 1562, Res. West Park. BLV 84 Res. J 30. Candelária, Natal - RN - CEP: 59064-390 - A/C Dr. Jair Maciel
 - RIO GRANDE DO SUL:** SBDST - RS - Av. Duque de Caxias, 250 - Pelotas, RS - A/C Dra. Mariângela Silveira
 - RONDÔNIA:** ADSTRO - Rua Dom Pedro II, 637 s/409, Centro, Porto Velho, RO - CEP: 78900-000 - A/C Dr. Alberto Tibúrcio
 - SÃO PAULO:** SBDST - SP - Rua. Don Francisco de Campos Barreto, 145, Campinas - SP - CEP: 13092-160 - A/C Dr. Paulo Giraldo