



ARTIGO

VULVOVAGINITES EM MULHERES INFECTADAS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

VULVOVAGINITIS IN HIV INFECTED WOMEN

AYRTON D. RIBEIRO FILHO¹, PAULO C. GIRALDO¹, JOSE C. GAMA DA SILVA¹,
JOSE A. SIMOES¹, LUIS J. DA SILVA², IARA M. LINHARES³

RESUMO

Nos últimos anos tem sido observado um número cada vez maior de mulheres infectadas pelo HIV e acredita-se que a transmissão heterossexual desempenhe um papel muito importante nesse processo. Só recentemente as mu-

danças da flora vaginal dessas mulheres vêm sendo implicadas na fisiopatologia desse tipo de transmissão do HIV. Este estudo compara a flora microbiana e a resposta inflamatória vaginal de 152 mulheres divididas em três grupos: mulheres de alto risco para a infecção do HIV, porém soronegativas (Grupo A); mulheres HIV soropositivas sem doença oportunista (Grupo B) e mulheres HIV soropositivas com doença oportunista (Grupo C). Todas as mulheres foram atendidas no Ambulatório de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas. Nenhuma grávida ou puerpera foi incluída no estudo. No exame ginecológico colheu-se parte da secreção vaginal para bacterioscopia. A análise estatística utilizou-se do SAS através dos testes de Qui-Quadrado, Fisher e regressão logística ($p < 0,05$). Os resultados mostraram respectivamente: candidíase em 17,3%, 21,7% e 29% dos grupos A, B e C ($p=0,40$); vaginose bacteriana em 32%, 36,9% e 29% ($p=0,75$) e 4,0%, 8,7% e 19,3% de tricomoníase vaginal ($p=0,03$). A in-

¹ Departamento de Tocoginecologia (DTG) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) e Ambulatório de Infecções Genitais do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

² Disciplina de Moléstias infecciosas da Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

³ Departamento de Ginecologia da Universidade São Paulo (USP-SP).

Endereço para correspondência

Dr. Ayrtton Daniel Ribeiro Filho

A/C - ASSESSORIA TÉCNICA E CIENTÍFICA DO CAISM

Rua Alexander Fleming, 101 - Cidade Universitária "Zeferino Vaz".

Fone: (019) 788-7325

13.083-970 - CAMPINAS- SP

Palavras-chave : vulvovaginites, AIDS, microbiologia vaginal, ecossistema vaginal.

Key words: vulvovaginitis, AIDS, vaginal microbiology

inflamação vaginal esteve presente em 77,3%, 89,1% e 93,5% dos grupos A, B e C respectivamente, tendo a regressão logística mostrado uma correlação positiva entre o processo inflamatório acentuado e o pior estágio clínico-imunológico ($p=0,04$). Encontrou-se Trichomoníase vaginal com uma frequência quatro vezes maior no grupo C que no grupo A. Apesar da não significância estatística, a candidíase pareceu ocorrer mais frequentemente em mulheres com doenças oportunistas. A vaginose bacteriana não mostrou qualquer correlação com a imunossupressão. Estes dados sugerem que a flora vaginal de mulheres soronegativas de alto risco para a infecção pelo HIV e a flora vaginal de mulheres infectadas sem AIDS, são semelhantes; contudo, ambas diferem muito da flora vaginal das mulheres soropositivas já acometidas pela AIDS.

ABSTRACT

It has been observed a high incidence of HIV infection among women in the last years and it has been supposed heterosexual transmission may play an important role in virus transmission. However only recent works has stated what might be happening in vaginal flora of infected women. This study intended to describe and compare vaginal flora and vaginal inflammatory response among three groups: high risk HIV seronegative women, non-AIDS and AIDS HIV seropositive women. To reach this objective 75 HIV high risk seronegative women (Group A) and 77 HIV seropositive women from STD outpatient clinic of CAISM were included in this work. No pregnant or puerperal women were included. The CDC clinical classification HIV infection from 1986 was used to group patients in: Group B (46) - stages I and II and Group C (31) - stages III and IV. It was performed a gynecological examination followed by a direct and Gram stain search of vaginal content, which are accessible exams for primary care in Brazil. Data were introduced into SAS software for statistical analysis through Chi-square, Fisher exact tests and logistic regression ($p<0,05$). The results showed respectively for groups A, B and

Este estudo compara a flora microbiana e a resposta inflamatória vaginal de 152 mulheres divididas em três grupos.

C: 17,3%, 21,7% and 29,0% of vaginal candidiasis ($p=0,40$), 32,0%, 36,9% and 29,0% of bacterial vaginosis ($p=0,75$) and 4,0%, 8,7% and 19,3% of vaginal trichomoniasis ($p=0,03$).

Vaginal inflammatory response was present in 77,3% in Group A, 89,1% in Group B and 93,5% in Group C and logistic regression positively associated the degree of vaginal inflammatory response to the worse immunosuppression ($p=0,04$). *Trichomonas vaginalis* was found almost four times more frequently in vaginal flora of Group C patients than in Group A. Vaginal inflammatory response was also correlated to degree of immunosuppression. In spite of no statistical significance, vaginal candidiasis seemed to occur more frequently in those women with more advanced immunosuppression. Bacterial vaginosis showed no correlation to degree of immunosuppression. This data suggest that vaginal flora of high risk HIV seronegative and HIV non-AIDS seropositive women are quite similar, and very different from AIDS patients.

INTRODUÇÃO

Observou-se nos últimos anos um aumento na incidência de infecção feminina pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) de forma tão significativa que algumas previsões estimam que, em quatro anos, teremos no planeta mais mulheres infectadas que homens.⁸

Recentes estudos de *coorte* com mulheres infectadas têm descrito a história natural da doença na mulher e, do ponto de vista ginecológico, há detalhes importantes, tais como uma maior frequência de candidíase vaginal recorrente, de doenças inflamatórias pélvicas, de infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) e de displasias e cânceres cervicais. Não foram poucos os estudos de casos-controle identificando fatores de risco para a infecção feminina pelo HIV, já tendo sido descritos: multiplicitade de parceiros sexuais, antecedente de doença sexualmente transmissível (DST), profissionalismo do sexo, estado marital não estável, drogadição endovenosa, ter parceiro sexual sabidamente soropositivo, início sexual

A mulher, através de um relacionamento heterossexual, apresenta 16 vezes mais chance de contrair a infecção pelo HIV que o homem.

precoce (<14 anos), prática do sexo anal, uso de lubrificantes à base de óleo, contato com o vírus tendo idade superior a 45 anos e o uso irregular de preservativos.^{2,6,7,12,14.}

Apesar desses fatores comuns a ambos os sexos, percebe-se um nítido aumento na proporção de mulheres infectadas em relação ao número de homens, tanto no Brasil como no mundo. Supõe-se que este aumento seja em grande parte devido, à via de transmissão heterossexual. A mulher, através de um relacionamento heterossexual, apresenta 16 vezes mais chance de contrair a infecção pelo HIV que o homem^{3,4.}

Esta evidente maior facilidade de a mulher infectar-se pelo HIV levantou a hipótese das alterações nas floras vaginais estarem envolvidas na transmissão viral. Contudo, o comportamento da mucosa vaginal referente às mudanças imunológicas, só recentemente vem sendo estudado, sem contudo correlacioná-las a flora local.

Este estudo teve o objetivo de comparar a frequência de vulvovaginites e a resposta inflamatória vaginal de mulheres HIV soropositivas com e sem doença oportunista e de mulheres HIV soronegativas de alto risco para a infecção.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo clínico-analítico controlado (corte transversal) incluindo 75 mulheres HIV soronegativas de risco e 77 mulheres HIV soropositivas atendidas no Ambulatório de Infecções Genitais do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Foram considerados como critérios de exclusão para o grupo soropositivo: impossibilidade de submeter-se ao exame ginecológico, ser portadora de imunodeficiência por alguma outra causa, ser gestante, puérpera até o quarto mês e usuária de dispositivo intrauterino (DIU). No grupo-controle foi considerado alto risco: presença de uma DST, convívio sexual desprotegido com parceiro sabidamente soropositivo e a afirmação de ser profissional do sexo com história pregressa de DST positiva.

Os dados foram colhidos da anamnese, do

exame físico e do resultado do exame de bacterioscopia da secreção vaginal. Utilizou-se um formulário pré-codificado e pré-testado. Em seguida os dados foram introduzidos no programa SAS para análise estatística, utilizando-se como nível de significância $p=0,05$.

Classificou-se o tipo de flora nas categorias I, II e III, conforme segue:^{1,13}

Flora tipo I: Presença de células epiteliais, raros polimorfonucleares ou ausência destes; flora bacteriana representada por 90% a 95% de lactobacilos de Doderlein e 5% a 10% por outros gêneros bacterianos.

Flora tipo II: Presença de células epiteliais, raros a numerosos polimorfonucleares; flora bacteriana representada por cerca de 50% de lactobacilos de Doderlein e 50% por outros gêneros bacterianos.

Flora tipo III: Presença de células epiteliais, raros a numerosos polimorfonucleares; flora bacteriana com ausência de lactobacilos de Doderlein e 100% por outros gêneros bacterianos.

Classificou-se a intensidade do processo inflamatório através da análise quantitativa de polimorfonucleares por campos microscópicos, como se segue:

Ausente - ausente em todo o esfregaço.
Leve - de um a três.
Moderado - de quatro a dez.
Acentuado - quando mais de dez.

A análise final da flora encontrada foi definida nas seguintes categorias:

Flora Normal: Flora do tipo I, na ausência de candidíase, tricomoníase e vaginose bacteriana.

Flora Anormal sem Agente Etiológico Identificado: Flora do tipo II ou III, na ausência de candidíase, tricomoníase e vaginose.

Candidíase vaginal
Tricomoníase vaginal
Vaginose bacteriana

Foram criados, para fins de análise estatística, três grupos (A, B e C) segundo o estágio clínico-imunológico da paciente e, finalmente um quarto grupo (E), constituído pela somatória dos grupos B e C (Gráfico 1).

Grupo A - 75 mulheres com teste sorológico para o HIV negativo, consideradas de **alto ris-**

co para infecção pelo HIV.

Grupo B - 46 mulheres comprovadamente portadoras do HIV, sem histórico de doença oportunista.

Grupo C - 31 mulheres comprovadamente portadoras do HIV.

Grupo E - 77 mulheres comprovadamente portadoras do HIV, somatório dos grupos B e C.

Foram inicialmente realizados testes de análise estatísticas bivariadas procurando-se significância entre os grupos A e B, A e C, A e E. Posteriormente, aplicou-se análise multivariada com regressão logística para eliminar variáveis confundidoras.

RESULTADOS

A presença do *Trichomonas* no grupo C foi 4,8 vezes mais freqüente que no grupo A [**p (ABC) = 0,038**]. O grupo C apresentou 2,2 vezes mais *Trichomonas* que o grupo B e este 2,2 vezes mais *Trichomonas* que o grupo A. Estas diferenças, no entanto, não atingiram a mesma significância estatística que a diferença do grupo C para o A.

Apesar da falta de diferenças estatisticamente significativas, houve um menor percentual de flora considerada normal entre as mulheres do grupo C. Também nesse grupo observou-se um maior percentual de flora anormal sem agente etiológico identificável. A vaginose bacteriana não mostrou qualquer correlação e a candidíase apareceu mais freqüentemente nas mulheres de pior estágio clínico-imunológico. Encontrou-se 73,3% de flora anormal no grupo A, sendo que 22,7% não tiveram agente etiológico identificado. No grupo E, este número elevou-se para 80,5% sendo 22,1% também sem agente identificável pelas técnicas diagnósticas empregadas. A vaginose bacteriana foi a causa mais freqüente de alteração vaginal estando presente em 32% do grupo A e 33,8% do grupo E (Tabela 1).

Mais de um agente etiológico esteve presente em uma mesma paciente. Isso ocorreu três vezes no grupo A, quatro vezes no grupo B e seis vezes no grupo C (Tabela 1).

A flora predominante em todos os grupos estudados foi a flora do tipo III. Apesar da ten-

A freqüência de tricomoníase no grupo de mulheres com AIDS foi significativamente maior do que no grupo de mulheres soronegativas.

dência observada a menor freqüência da flora tipo I e maior freqüência da flora tipo III nas mulheres com AIDS, esta diferença não obteve suporte estatístico [**p (ABC) = 0,328**]. Ao

analisar-se a flora normal (tipo I) e a flora anormal (tipo II e III), observa-se uma tendência importante do grupo C em apresentar uma flora anormal [**p (ABC)=0,055**] (Tabela 2).

O processo inflamatório também pareceu mais acentuado no grupo C, porém esta impressão não se confirmou na análise estatística bivariada [**p (ABC) = 0,060**] (Tabela 3). Na Regressão Logística, no entanto, o processo inflamatório relacionou-se diretamente ao estágio clínico imunológico das mulheres. Assim, quanto pior o estágio clínico- imunológico, maior o processo inflamatório detectado (**p = 0,0230**). O processo inflamatório moderado ou grave esteve presente em 40% do grupo A e em 52% do E.

DISCUSSÃO

A freqüência de tricomoníase no grupo de mulheres com AIDS foi significativamente maior do que no grupo de mulheres soronegativas. Da mesma forma, o processo inflamatório vaginal foi mais importante no grupo de mulheres com AIDS. A mesma análise estatística pôde evidenciar algumas tendências, ainda que não significativas: flora vaginal freqüentemente alterada no grupo C, maior prevalência de candidíase no grupo C e alta freqüência de vaginose em todos os grupos.

Krvavac (1992), sugere que toda imunossupressão facilite a transformação de formas pseudocísticas aflagelares intra-epiteliais dos *Trichomonas* em formas trofozoíticas flagelares patogênicas. Tal sugestão sustenta os achados deste estudo, visto que a tricomoníase cursa invariavelmente com uma flora do tipo III em meio a intenso processo inflamatório, todas igualmente encontradas no Grupo C.

Segundo Witkin (1993), a estrutura do epitélio vaginal contém minúsculos canais intercelulares capazes de permitir o fluxo de células como linfócitos, leucócitos, macrófagos, eosinófilos, células de Langerhans, entre ou-

há autores como Imam (1980) e Sobel (1983) que não relacionam a imunossupressão com o aumento da frequência de candidíase vaginal.

tras células-alvo do HIV. Normalmente este fluxo é pequeno, porém, na vigência de qualquer processo inflamatório vaginal intensifica-se, aumentando o número destas células no lúmen e no interstício epitelial. Passa, portanto, a ser mais compreensivo o porquê da maior facilidade de uma mulher com vaginite infectar-se pelo HIV ou também a maior facilidade de uma mulher soropositiva infectar seu parceiro, estando com uma vaginite.

Apesar de esperada, não foi evidente uma maior frequência de candidíase no grupo C. Tal achado talvez possa ser explicado pelo fato de que muitas mulheres do grupo C estavam usando antifúngicos profiláticos na época da consulta. Esse dado, aparentemente discordante da literatura, pode ser resultado de um viés possível de ter ocorrido neste estudo. Na busca de controles para o trabalho percebeu-se que havia sido formado um grupo-controle de alto risco para infecções vaginais, caracterizando um "overmatching". Este possível "overmatching" pode ter sido responsável pela alta prevalência de candidíase no grupo A, diminuindo a diferença para níveis não significativos.

Por outro lado, há autores como Imam (1980) e Sobel (1983) que não relacionam a imunossupressão com o aumento da frequência de candidíase vaginal, mas com a frequência de outros tipos de candidíases: oral e esofagiana.

A alteração da flora vaginal é, por sua vez, um fato novo observado neste grupo de mulheres, não tendo sido descrito anteriormente na literatura. Observa-se que a flora do tipo I - considerada normal na ausência de germes patogênicos - foi infreqüente no grupo C. O alto percentual de floras do tipo II e III no grupo C pode não ter deixado oportunidade para o desenvolvimento de candidíase que ocorre preferencialmente na flora do tipo I. Por outro lado, uma flora alterada à luz das explicações anteriores passa a ser tão importante do ponto de vista de fisiopatogênese quanto uma vaginite, visto que ambas estão com seu ecossistema de

defesa local alterados. Concentrações normais de lactobacilos produtores de H_2O_2 ($8,4 \cdot 10^6$ /ml) pareceram ter um efeito viricida sobre o HIV extracelular, associando nova-

mente a alteração da flora vaginal com a susceptibilidade à transmissão feminina do HIV.¹⁰

Estes resultados trazem consigo a importância que deve ser dada a todo e qualquer processo inflamatório ou infeccioso vaginal, ou mesmo de desequilíbrio da flora normal da vagina, independente do estado sorológico da paciente. Observando-se melhor estas alterações vaginais, talvez consigamos diminuir em parte a transmissão heterossexual do HIV. Por outro lado, tratar não significa instituir uma política de "overtreatment", ou seja, "por via das dúvidas, trate"; pois sabe-se que o uso indiscriminado de antimicrobianos também é um importante fator na desorganização da flora vaginal.

Neste estudo pôde-se observar que as mulheres soropositivas com doenças oportunistas eram as que referiam maior uso de antimicrobianos e também as que possuíam maiores desequilíbrios da flora vaginal.

A metodologia deste estudo utiliza técnicas simples e capazes de serem alcançadas pela grande maioria do serviço público brasileiro. Atingiu-se assim o intuito de mostrar como é possível com o auxílio de um exame barato - o diagnóstico e tratamento etiológicos corretos das alterações da flora vaginal. Ainda dentro desse objetivo, sugerimos que sejam sempre realizados no ato do exame ginecológico. A bacterioscopia a fresco e corada pelo Gram, o teste de *whiff* ou teste das aminais e a mensuração do pH vaginal através de fita colorimétrica são exames fáceis, baratos e de ótimo auxílio no diagnóstico das vulvovaginites infecciosas.

Este estudo correlacionou os achados sem, no entanto, poder concluir se estas alterações são causa ou consequência da infecção pelo HIV. Para dirimir esta dúvida, novos estudos de coorte - com um grande número de mulheres de alto risco e infectadas - estão em seguimento.

TABELA 1

Percentagem do diagnóstico microbiológico final segundo os grupos em estudo

Diagnóstico final	Grupos (%)				p (ABC)	p (AE)
	A	B	C	E		
Flora normal	26,7	23,9	12,9	19,5	0,305	0,293
Flora anormal sem agente etiológico	22,7	17,4	29,0	22,1	0,484	0,931
Vaginose bacteriana	32,0	36,9	29,0	33,8	0,748	0,817
Candidíase	17,3	21,7	29,0	24,7	0,402	0,267
Tricomoníase	4,0	8,7	19,3	13,0	0,038	0,048
Total (N)	75	46	31	77		

TABELA 2

Distribuição percentual do tipo de flora encontrado segundo os grupos em estudo

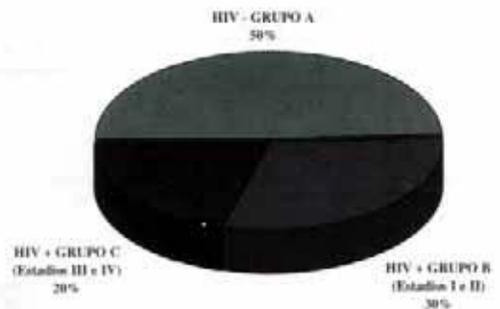
Flora	Grupos (%)			
	A	B	C	E
Tipo I	38,7	39,1	19,3	31,2
Tipo II	21,3	17,4	22,6	19,5
Tipo III	40,0	43,5	58,1	49,3
Total (N)	75	46	31	77
p (ABC) = 0,328				
p (AE) = 0,492				

TABELA 3

Distribuição percentual da intensidade do processo inflamatório observado segundo os grupos em estudo

Processo Inflamatório	Grupos (%)			
	A	B	C	E
Ausente	22,7	10,8	6,4	9,1
Leve	37,3	41,3	35,5	38,9
Moderado	18,7	32,6	19,4	27,3
Acentuado	21,3	15,3	38,7	24,7Tot
Total (N)	75	46	31	77
p (ABC) = 0,060				
p(AE)=0,118				

Gráfico 1
Distribuição percentual da amostra segundo a sorologia para HIV e a classificação do CDC 1986



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bozzini N. Avaliação da flora vaginal no pré e pós-operatório de mulheres submetidas à histerectomia total abdominal por doença benigna. São Paulo: 1993 [Tese de Mestrado - Universidade de São Paulo].
- Chao A, Bulterys M, Musanyirire F, Habimana P, Mawrocki P, Taylor E, Dushimimana A, Saah A. The National University of Rwanda-Johns Hopkins University Aids Research Team. Risk factors associated with prevalent HIV-1 infection among pregnant women in Rwanda. *Int J Epidemiol* 1994; 23:371-80.
- Deschamps MM, Pape JW, Desvarieux M, Williams-Russo P, Madhavan S, Ho JL, Johnson Jr WD. A prospective study of HIV-seropositive asymptomatic women of childbearing age in a developing country. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:446-51.
- Duarte G. Aids e a mulher. *Boletim da SOGESP* n° 18 1994, São Paulo.
- Duarte G. Contribuição ao estudo da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana durante o ciclo gravídico-periperal. Ribeirão Preto: 1993 [Tese de Livre-Docência - Universidade de São Paulo].
- European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. *BMJ* 1992; 304:809-13.
- European Working Group on HIV Infection in Female Prostitutes - HIV infection in European female sex workers: epidemiological link with use of petroleum-based-lubricants. *AIDS* 1993; 7: 401-8.
- Hansel NK, Weeks ME, Ryan JG, Fowler GC. The female role in the transmission of HIV infection. *Arch Fam Med* 1993; 2: 870-3.
- Imam N, Carpenter CCJ, Mayer KH, Fisher A, Stein M, Dunforth SE. Hierarchical pattern of mucosal candida infections in HIV seropositive women. *Am J Med* 1990; 89:142-6.
- Kamenga MC, De-Cock KM, St.-Louis ME, Touré CK, Zakaria S, N'Gbichi JM, Ghys PD, Holmes KK, Eschenbach DA, Gayle HD, Kreiss JK. The impact of human immunodeficiency virus infection on pelvic inflammatory disease: a case-control study in Abidjan, Ivory Coast. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 919-25.
- Klebanoff SJ & Coombs RW. Viricidal effect of Lactobacillus acidophilus on human immunodeficiency virus type 1: possible role in heterosexual transmission. *J Exp Med* 1991; 174:289-92.
- Krvavac S. Pre-existing chronic intraepithelial Trichomonas invasion with consecutive immunodepression enables progression of human immunodeficiency virus: a new concept of acquired immunodeficiency syndrome pathogenesis. *Med Hypotheses* 1992; 39:225-8.
- Luga M, Manoka A, Kivuvu M, Malele B, Tuliza M, Naila N, Goeman J, Behets F, Batter V, Alary M, Heyward WL, Ryder RW, Piot P. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *AIDS* 1993; 7:95-102.
- Linhares IM, Siqueira LFG, Miranda SD, Reatti C, Queiroz JA, Fonseca AM, Bagatol VR. Vaginose bacteriana: experiência com o tianfenicol. *J Bras Ginecol* 1995; 103: 405-9.
- Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Levine PA, Arrastia CD, Sedlá, A. Recurrent cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol* 1993; 82:170-4.
- Sobel JD. Candidal vulvovaginitis. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36:153-65.
- Wilkin SS. Immunology of the vagina. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36:122-8.