

# DST

SBDST



Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis  
Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis

VOL 1 N.º 3 OUT/NOV/DEZ 1989

**Cancro mole**

**Antivirais e HIV**

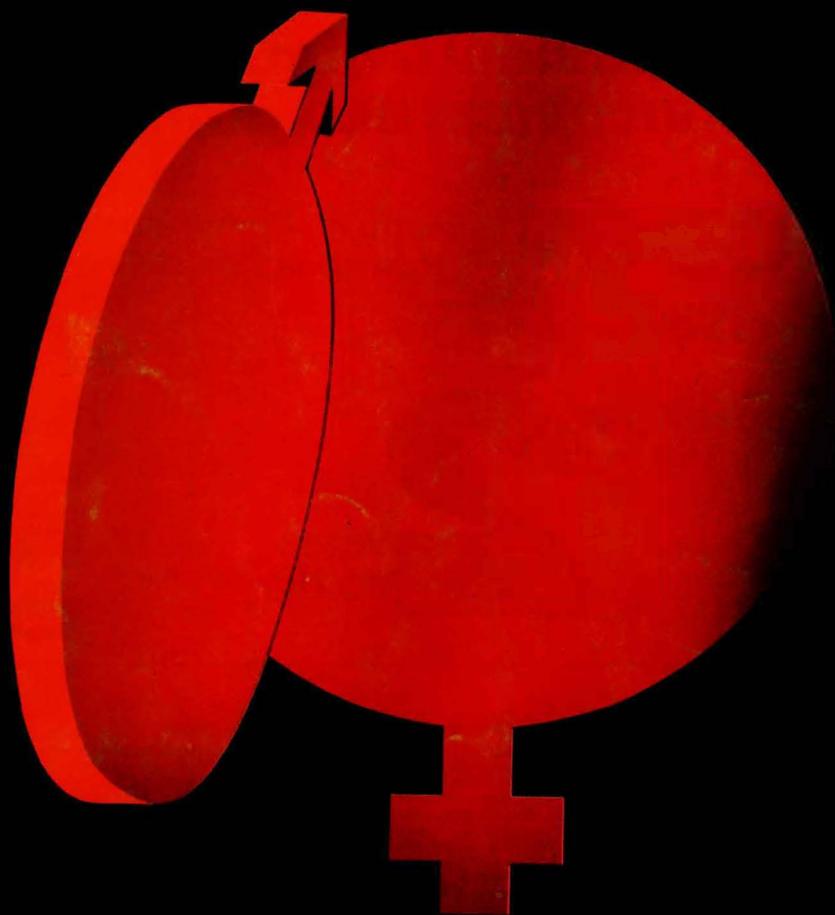
**AIDS no Brasil**

**Aneurisma gigante  
da croça aórtica**

**Papulose  
bowenóide**

**Diagnóstico  
laboratorial  
da sífilis**

**Tolerância  
bacteriana**



# DST

Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis

DST — J bras Doenças Sex Transm, 1 (3): 73-108, 1989.

## Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis

### Diretoria 88/90

#### Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis

Av. Roberto Silveira, 123 — Niterói — Rio de Janeiro — 24230 — Tels.: (021) 710-1549 e 711-4766

Presidente: Mauro Romero Leal Passos (RJ)  
1º Vice-Presidente: Almir Antônio Urbanetz (PR)  
2º Vice-Presidente: Tomaz Barbosa Isolan (RS)  
1º Secretário: Gutemberg Leão de Almeida Filho (RJ)  
2º Secretário: José Trindade Filho (RJ)  
1º Tesoureiro: Marcelo Faulhaber (RJ)  
2º Tesoureiro: Carlos Alberto Politano (SP)  
Diretor Científico: José Vinicius Cruz (RS)

### Conselho Editorial

#### Editor Chefe

Mauro Romero Leal Passos

#### Co-Editores

Adriana Lucy Ramos da Costa Moreira  
Cristiane Guimarães Fonseca  
Gutemberg Leão de Almeida Filho  
Humberto Jonas Abrão  
José Vinicius Cruz  
Paulo da Costa Lopes  
Roberto Souza Salles  
Roberto Zajdenverg  
Robinson Carvalho de Paiva  
Rubem de Avelar Goulart Filho

#### Comissão Editorial

André Gomes  
Anna Ricordi Bazin  
Antonio Carlos Pereira Júnior  
Eunice de Castro Soares Martins  
Fabiano da Costa Carvalho  
Gesmar Volga Haddad Herdy  
Italvar Cruz Rios  
Ivo Monteiro de Barros  
José Augusto Pantaleão  
José Seba  
José Trindade Filho  
Ledy do Horto dos Santos Oliveira  
Luiz Fernando Goes de Siqueira  
Marcelo Faulhaber  
Paulo Sérgio Vieira Naud  
René Garrido Neves  
Tomaz Barbosa Isolan  
Walter Tavares

#### Endereço Científico/Scientific Address

#### DST — Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis

Caixa Postal, 590  
20001 — Rio de Janeiro — RJ

**ecn**

#### Editora Científica Nacional Ltda.

Av. Almirante Barroso, 97  
Grupos 1.205 a 1.210  
20031 — Rio de Janeiro — RJ  
Tels.: 262-2825 — 262-2149 e 262-2247

#### Direção Geral

E. Carvalho Neto

#### Assessoria Especial

Maria Luiza Carvalho Doneda

#### Tesouraria

C. Custódio

#### Contabilidade

Orlando Gualberto

#### Compras e Expedição

Ivo Doneda

#### Assinaturas

Maria Clara Carvalho

#### Revisão

Salvador Pittaro

#### Supervisor de Produção

Sérgio Herdy

#### Produção

Xisto Campos  
Ana Maria da Rocha  
Marli M. Barboza  
Maria Cristina Aguiar  
Dilma Barros  
Lourdes Oliveira  
Ledi Damasceno Teixeira

#### Secretária

Andréia Pontes

#### Tráfego

Jorge Silva

#### Representante em São Paulo

Vicente Capelli Jr.  
Tel.: 296-2493 ou  
BIP — 815-3344 — Código 694 K

#### Representante em Belo Horizonte

Paulo Machado  
Rua Vassouras, 523  
Tel.: 442-6470

Pede-se permuta — Exchange requested — On prie l'échange — Se solicita el canje — Man bittet um Austausch — Si prega lo scambio

## Instruções aos Autores

### DST — Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis

**Observações Gerais** — Artigos inéditos escritos em língua portuguesa devem ser enviados para:

Dr. Mauro Romero Leal Passos  
DST — Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis  
Caixa Postal 590  
20001 — Rio de Janeiro — RJ

Todos os artigos são submetidos à análise dos editores. Devem ser enviados em duplicata, datilografados em um só lado do papel, com espaço duplo e margens largas. A autorização para reprodução de ilustrações, tabelas etc. é responsabilidade do autor. Uma vez aceito para publicação torna-se o artigo propriedade permanente de ECN-Editora Científica Nacional Ltda. e não pode ser reproduzido por nenhum modo ou meio, em parte ou totalmente, sem autorização escrita.

#### Estrutura do artigo

A primeira página deve conter o título do trabalho, nome dos autores e da instituição onde foi realizado. Os títulos dos autores devem indicar apenas o essencial.

Resumos — em português e inglês (inclusive títulos), com no máximo 30 linhas datilografadas.

Tabelas e ilustrações — devem ser enumeradas em arábicos e preparadas em folhas separadas, inclusive legendas, ilustrações não são aceitas em negativo. Fotos coloridas serão cobradas do autor. No verso de cada ilustração devem constar as palavras "para cima" e "para baixo" e o número da figura.

Referências — devem incluir apenas as publicações referidas no texto. Podem ser distribuídas por ordem alfabética ou na ordem de citação no texto.

a — *Artigos publicados em periódicos* — 1. Sobrenome dos autores seguidos das iniciais do primeiro nome ("et al" ou "e cols" não bastam); 2. Título completo do artigo; 3. Abreviatura do periódico seguida de vírgula; 4. Volume em arábicos; 5. Número do fascículo entre parênteses seguido de dois pontos; 6. Primeira e última páginas seguidas de vírgula; 7. Ano da publicação seguido de ponto.

b) — *Livros* — 1. Sobrenome dos autores com iniciais dos primeiros nomes; 2. Título completo; 3. Nome e domicílio dos editores e ano da publicação entre parênteses.

Endereço dos autores: endereço postal exato e completo do autor sênior, ou mais de um, se necessário. Unitermos: em inglês e português, de acordo com publicação-padrão do Index Medicus.

**Separatas:** de cada trabalho serão enviadas 30 separatas ao autor sênior. Para quantidades maiores, pedir orçamento previamente.

# como tornar-se assinante

1º) Escolha a revista

Arquivos Brasileiros de Medicina — bimestral  
NCz\$ 30,00 por 1 ano  
NCz\$ 45,00 por 2 anos  
NCz\$ 60,00 por 3 anos

Jornal Brasileiro de Psiquiatria — bimestral  
NCz\$ 30,00 por 1 ano  
NCz\$ 45,00 por 2 anos  
NCz\$ 60,00 por 3 anos

Revista Brasileira de Neurologia — bimestral  
NCz\$ 30,00 por 1 ano  
NCz\$ 45,00 por 2 anos  
NCz\$ 60,00 por 3 anos

Anais Brasileiros de Dermatologia — bimestral  
NCz\$ 70,00 por 1 ano  
NCz\$ 100,00 por 2 anos  
NCz\$ 150,00 por 3 anos

DST — Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis — trimestral  
NCz\$ 30,00 por 1 ano  
NCz\$ 45,00 por 2 anos  
NCz\$ 60,00 por 3 anos

2º) Envie cheque nominal em favor de

ECN — Editora Científica Nacional  
Caixa Postal 590  
20001 — RIO — RJ

3º) Não se esqueça do nome e endereço completos além da especialidade e de informar a revista desejada

**Se você quiser pode fazer pessoalmente sua assinatura, nos seguintes endereços:**

**Rio** — Av. Almirante Barroso, 97 - salas 1205 a 1210 — Tel.: 262-2825

**Belo Horizonte**  
Paulo Machado  
R. Vassouras, 523 — Tel.: 442-6470

# Cancro mole

Mauro Romero Leal Paasos<sup>1</sup>

**M**oléstia com características de ulceração dolorosa, aguda, irregular, contagiosa, auto-inoculável, específica, geralmente localizada na genitália externa: podendo também ser encontrada no ânus. Por vezes, apresenta adenopatia inguinal de aspecto supurativo, denominada *bubão*.

## Sinonímia

Cancróide, cancrela, cancro venéreo simples, úlcera mole ou infecção de Ducrey. Popularmente é conhecido como *cavalo*.

## Histórico

1852: Bassereau o diferencia da sífilis.

1889: Ducrey descreve o agente causal.

1889: Nicolle reproduz a doença experimentalmente em macacos.

1938: A introdução da sulfa diminui intensamente a incidência da doença.

## Agente etiológico

Pequenos bacilos (cocobacilos) Gram-negativos denominados de *Haemophilus ducreyi*. Apresentam-se nos esfregaços em situação intra e extracelular; aos pares ou for-

mando cadeia e associados a microrganismos piógenos. Sua coloração bipolar dá a impressão de um vacúolo central. Crescem com grande dificuldade e somente em presença de sangue. Medem 0,5µm de largura por 1,5µm de comprimento, são imóveis, aeróbios, não possuem cápsula e não formam esporos. Sofrem rápida ação de anti-sépticos comumente usados e são destruídos à temperatura de 42°C em poucos minutos.

## Epidemiologia

É difícil estabelecer sua incidência, pois, em determinadas épocas, desaparece ou surge como verdadeira epidemia (como na França, em 1971, e na Groenlândia, em 1979).

Sua freqüência aumenta nas regiões tropicais, grandes cidades (principalmente portuárias); migrações populacionais e nas guerras.

Sua ocorrência é maior no sexo masculino do que no feminino, admitindo-se uma proporção de 10 a 20 casos masculinos para um feminino. Por isso, o papel da mulher é mais como portadora assintomática. Acomete sobretudo os indivíduos de baixíssimo grau de educação sanitária, ocorrendo com mais freqüência na faixa etária de 15 a 30 anos. É difícil a ocorrência de infecção por contatos acidentais.

Em nossas observações a freqüência de diagnóstico do cancróide tem-se mantido relativamente constante. Também não notamos resistência do *Haemophilus ducreyi* aos tra-

tamentos clássicos, quando seguidos corretamente pelos pacientes. Contudo, os tratamentos com esquemas prolongados levam, em nosso meio, ao abandono do tratamento em muitos casos<sup>(1)</sup>.

Em áreas de enormes aglomerações e promiscuidade, tipo garimpos ou canteiros de grandes obras, o cancro mole, como sífilis, gonorréia, escabiose, pode assumir caráter epidêmico.

Seu período de incubação é curto, varia de dois a cinco dias, podendo atingir até 13 dias em mulheres.

## Anatomia patológica

O estudo microscópico da úlcera caracteriza-se por três zonas:

A 1.ª que define a base da úlcera, exibindo tecido necrótico e abundantes polimorfonucleares;

A 2.ª que evidencia edema com abundantes vasos neoformados, eventualmente com processos degenerativos e trombose;

A 3.ª, a mais profunda, mostra infiltrado linfoplasmocitário.

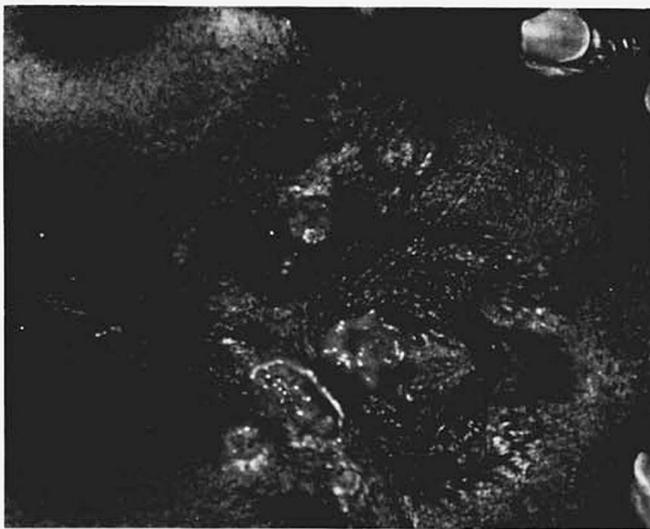
Os bacilos de Ducrey dificilmente são demonstráveis no tecido.

## Quadro clínico

Inoculado o bacilo, sua proliferação é rápida, preferindo a pele e semimucosa, sendo difícil o acometimento da mucosa.

No homem, as lesões aparecem mais freqüentemente no prepúcio, sulco balanoprepucial e glande.

<sup>1</sup> Professor e Chefe do Setor de DST do Depto. de Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal Fluminense — Presidente da Sociedade Brasileira de DST



**Fig. 1** — Cancro mole em mulher — múltiplas lesões ulceradas.



**Fig. 2** — Característica marcante do cancro mole é a auto-inoculabilidade (Foto do Prof. Roberto Manés)



**Fig. 3** — Grande úlcera em região inguinal devida ao rompimento de bubão do cancro mole.

Na mulher, a lesão aparece nos grandes lábios, na fúrcula vaginal e no clitóris. Casos raros ocorrem nos dedos, mamas, lábios e língua.

A úlcera do cancróide pode ser determinada por dois processos: espontâneo ou em consequência de atritos exercidos sobre esta região.

A lesão inicial é representada por mácula, vesícula ou pústula, que rapidamente se rompe, evoluindo em dois a três dias para ulceração, em consequência de microabscessos subdérmicos. Esta ulceração é geralmente rasa com bordas bem delimi-

tadas, escavadas, fundo purulento, anfractuoso, base mole, dolorosa, geralmente múltipla e auto-inoculáveis.

Por vezes, os aspectos clínicos da lesão inicial são atípicos, sugerindo lesões do tipo herpéticas, lesões papilomatosas (aspecto vegetante) e lesões gangrenosas (fagedênica), estas com acentuada destruição da pele devido principalmente à associação com germes anaeróbios. O cancro mole fugaz (anão) é raro, sendo representado por uma pequena úlcera, que desaparece em cinco a oito dias, sem deixar cicatriz.

É de Ricord a seguinte citação: “O cancróide tem espírito de família, pois vive rodeado por seus filhos”.

As lesões do cancro mole não desaparecem de maneira espontânea como as da sífilis. Em alguns casos (5 a 30%), ocorre a associação do *Haemophilus ducreyi* com o *Treponema pallidum*, fazendo aparecer o cancro misto de Rollet, que inicialmente parece com o cancro mole, porém, após alguns dias, torna-se semelhante à lesão sífilítica.

O bubão (linfadenomegalia inguinal), geralmente unilateral, ocorre em 30 a 60% dos casos, localiza-se no mesmo lado das úlceras; pode aumentar rapidamente, torna-se amolecido e tumefado, culminando em supuração e fistula única. A pele contígua mostra-se fina, avermelhada, macia, exibindo características de abscessos agudos. Na mulher, raramente observa-se o bubão.

### Diagnóstico

Os exames complementares necessários para confirmar a presença do agente etiológico do cancro mole não apresentam margem de segurança suficiente devido à alta frequência de falso-negativos, por isto não ganharam qualificação para amplo uso, sendo o quadro clínico principal peça para o diagnóstico. Os exames em ordem de prioridade são:

**1. Exame bacterioscópico** — Por se tratar de infecção piogênica, o pus

da superfície da úlcera (preferencialmente junto às bordas) deve ser suavemente recolhido através de raspagem com espátula ou alça de platina, para coloração por método de Gram. Podem ser usadas ainda as técnicas de coloração de Wright ou Giemsa.

A visualização de cocobacilos Gram-negativos intra e extracelulares, formando cadeias paralelas (forma paliçada) ou em cadeias simples, permite o diagnóstico. Em grande parte dos casos, o exame bacterioscópico não é suficiente para selar o diagnóstico, devido à flora contaminante, tornando-se necessária cultura do material.

Os esfregaços obtidos por punção do bubão são mais específicos para o agente etiológico, porém mostram grau de baixa positividade.

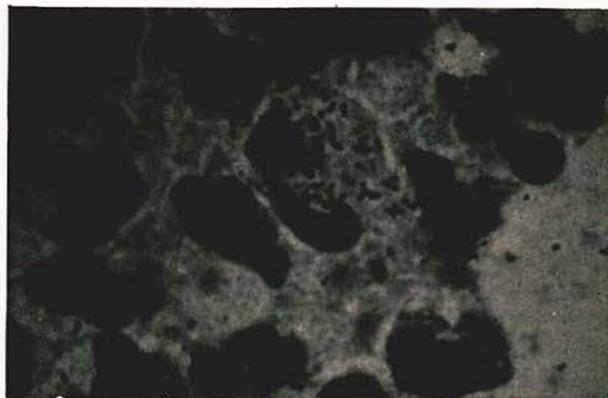
Recomenda-se, além do método de Gram, realizar-se exame em campo escuro ou impregnação pela prata (método de Fontana-Tribondeau), para detectar associação com *Treponema pallidum*.

**2. Cultura** — O material a ser semeado será colhido da mesma forma que descrita anteriormente, e convém citar que o material do bubão dá melhores resultados, por ser menos contaminado. O *Haemophilus ducreyi* é um germe hemoglobínófilo, pois cresce bem em meios com sangue, necessitando, assim, do Fator X. Este Fator é uma ferro-protoporfirina, derivada da hemoglobina, que, sendo uma fração termoestável, não é destruída durante o aquecimento necessário para o preparo do ágar-chocolate.

Após 48 horas de incubação a 35°C em atmosfera de 5 a 7% de CO<sub>2</sub>, o *Haemophilus ducreyi* produz colônias arredondadas, opacas, acinzentadas, de cerca de 1 a 2mm de diâmetro, que se destacam como um todo da superfície do meio, quando tocadas com alça de platina.

O germe cresce abundantemente na água de condensação do meio de cultura, sendo este o material de escolha para exame.

**3. Biopsia** — Por este estudo podem ser excluídos: granuloma inguinal, sífilis, linfogranuloma inguinal, tuberculose e câncer da vulva ou pênis.



**Fig. 4** — Esfregaço de raspado de úlcera de cancro mole corado pelo método de Gram. Observam-se cocobacilos Gram-negativos intracelulares.

Não se deve incisar e drenar a adenite, pois prolonga-se o tempo de evolução. Deve-se esvaziá-la por punção, com agulha de calibre 10, aproveitando-se o material para exame.

**4. Teste cutâneo** — Reação tipo tuberculínico (intradermorreação): Teste conhecido como Ito-Reenstierna (específico-sensível), que é pouco usado atualmente, pois sua positividade só aparece após 12 dias do início da doença e pode persistir por toda a vida.

Injeta-se no derma um décimo de mililitro de emulsão de bacilos de Dugreyi, mortos pelo calor. Lê-se o resultado após 24/48 horas e, quando positivo, há o aparecimento de pápula vermelha, circundada por halo eritematoso.

**5. Auto-inoculação** — Deposita-se, sobre a escarificação da região deltoideana do paciente, uma gota de pus, colhida na borda do cancróide. Protege-se a região com um vidro de relógio preso por esparadrapo. A positividade é dada pelo aparecimento de pústula (presença do bacilo) dois a cinco dias após. Em desuso no momento.

#### Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser feito com várias doenças que provocam ulcerações genitais e adenopatias inguinais. As mais frequentes são:

**A. Sífilis** — Na tabela 1, são mostradas as principais características que geralmente ocorrem em ambas as lesões;

**Tabela 1** — Súmula para diagnóstico diferencial com sífilis

| Cancro mole   | Cancro duro (sífilis)  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Período de incubação: 2 a 5 dias</li> <li>• Lesão múltipla</li> <li>• Úlcera</li> <li>• Base mole</li> <li>• Fundo sujo, purulento, anfractuoso</li> <li>• Dolorosa</li> <li>• Bordas escavadas</li> <li>• Adenopatia inflamatória, dolorosa, única, fistulizante, com um único orifício. Ocorre em 30 a 60% dos casos.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Período de incubação: 21 a 30 dias</li> <li>• Lesão única</li> <li>• Exulcera (esfoliação)</li> <li>• Base dura</li> <li>• Fundo limpo</li> <li>• Indolor</li> <li>• Lesão plana</li> <li>• Adenopatia não inflamatória, indolor, bilateral. Ocorre em quase 100% dos casos.</li> </ul> |

**B. Linfogranuloma inguinal** — A lesão inicial com freqüência passa despercebida; tendo como quadro principal a adenopatia.

Nesta patologia, há aparecimento de massa ganglionar volumosa e a pele contígua não é fina, ocorrendo com freqüência múltiplas fistulizações (sinal do Bico de Regador).

Na mulher uma das possibilidades evolutivas é o estiomene da vulva, caracterizado por ulcerações crônicas, fistulas, cicatrizes, edema e elenfantíase nos pequenos e grandes lábios, bem como fistulas e estenose do reto (síndrome gênito-retal).

A intradermorreação de Frei pode auxiliar no esclarecimento do caso.

**C. Donovanose** — Após período de incubação geralmente longo ou até indeterminado, surge lesão inicial papulosa avermelhada, que se ulcera, sangrando com facilidade. Não há dor ou adenopatia satélite.

Exame de esfregaço da lesão, corado por métodos de Giemsa ou Papanicolaou, bem como histopatologia da lesão, poderá evidenciar os germes e suas lesões típicas.

**D.** Outras doenças devem ser lembradas: *herpes genital*; *tuberculose*; *piodermite*; *úlcera aguda da vulva de Lipschutz* e *câncer de vulva ou pênis*.

## Tratamento

**1. Cuidados locais** — Limpeza das lesões com soluções antissépticas como: permanganato de potássio diluído (um envelope ou um comprimido para cada litro de água), aplicar duas a cinco vezes por dia.

**2. Etiológico** — Vários trabalhos<sup>(1)</sup> revelam aparecimento cada vez mais freqüente de casos de cancróides resistentes aos tratamentos feitos com sulfonamidas, tetraciclina e estreptomicina, devido, provavelmente, à existência de plasmídeo (fragmento de DNA livre que possui replicação autônoma e contém genes que determinam resistência a drogas). Estes plasmídeos podem também albergar genes ligados à produção de  $\beta$ -lactamase. Tais plasmídeos podem ser transferidos para outras bactérias do mesmo gênero ou de gênero diferente, principalmente *E. coli*, através de conjugação. Contudo, não temos re-



Fig. 5a



Fig. 5b



Fig. 6a



Fig. 6b



Fig. 7a



Fig. 7b



Fig. 8a



Fig. 8b

latos que tais fenômenos ocorram no Brasil e os esquemas tradicionais são ainda amplamente utilizados.

• **Sulfa:** Preferência à sulfametoxipiridazina, 1g/dia por sete a 10 dias.

• **Tetraciclina:** A. 500mg VO de 6/6h por sete a 10 dias; B. Doxiciclina 100mg VO de 12/12h por sete a 10 dias.

• **Tianfenicol:** 500mg (duas cápsulas) VO de 8/8h por sete a 10 dias.

De acordo com a visão de saúde pública o tratamento, desde que seguro, deve ser o mais breve e econômico possível. Isto tem a finalidade de atingir um controle melhor sobre os infectantes de doenças de transmissão sexual. Pensando assim, vários autores<sup>(1,3,7,11)</sup> têm empregado dose única de *Tianfenicol* para o tratamento do cancro mole, sendo administrado por via oral 5,0g (dois envelopes) de *Tianfenicol* granulado dissolvidos em um copo de água.

Numa casuística nossa, envolvendo 91 pacientes portadores de cancro mole, utilizamos o esquema terapêutico com dose única de tianfenicol<sup>(11)</sup>. Neste estudo podemos con-

cluir que não ocorreram alterações significativas nos exames laboratoriais executados (hemograma, VHS, plaquetometria, creatinemia e azotemia) antes e após tratamento; que devido à facilidade posológica, ausência de efeitos colaterais importantes e principalmente pelo índice de cura ( $83/91 = 91,21\%$ ) este esquema representa uma opção, considerável, para o tratamento do cancro mole.

### Prognóstico

É favorável, conduzindo à cura completa. Recomenda-se solicitar reação sorológica para *sífilis* (VDRL) um mês após o tratamento. O cancro mole não confere imunidade e a segunda infecção pode ocorrer.

### Profilaxia

Por tratar-se de uma doença sexualmente transmissível, a profilaxia está fundamentalmente apoiada na educação sanitária da população. É necessário ratificar que a simples lavagem com água e sabão, antes e após o relacionamento sexual, bem

como uso de condon, faz diminuir a incidência de cancro mole e das demais DST.

### Referências

1. BELDA W e cols. — Aspectos Atuais do Cancro Mole. Boletim Informativo de 1ª União. Editorial, Ano 8, nº 29, março/1983.
2. BELDA W e cols. — Cancro Mole. In: Veronesi R — Doenças Infecciosas e Parasitárias. 7ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1982.
3. BELDA W e cols. — Emprego do tianfenicol granulado, em dose única de 5g, no tratamento do cancro mole. An bras Dermatol, 59 (4): 209-212, 1984.
4. BIER O — Bacteriologia e imunologia. 23ª ed. Melhoramentos, São Paulo, 1984.
5. CAMANO L, AMED MA — Cancro mole. Fêmia, nº 11, vol. 8, novembro/1980.
6. El Control de Las Enfermedades Transmisibles en el Hombre. 13ª ed. OPAS. Pub Cient, nº 442, 1980.
7. LATIF AS, LENCIONI R, CROCCIOLO P — Single dose thiamphenicol for chancroid. Lancet, 27: 1225, 1982.
8. LENNETTE EM — Manual of Clinical Microbiology. 3ª ed. American Society of Microbiology, Washington, D.C. 1980.
9. LOPES PC, ALMEIDA Fº GL, PASSOS MRL — Cancro mole. Clin Med, 2 (10): 36-40, 1984.
10. PASSOS MRL — Tratamento do Cancro Mole com 5,0g VO, em dose única de Tianfenicol Granulado. I Encontro Nacional Sobre DST Brasília, Setembro, 1984.
11. PASSOS MRL e cols. — Cancro Mole: Análise de 91 Casos. Ci Méd-UFF v 5/6: 69-73, 1987.
12. PASSOS MRL, LOPES PC, ALMEIDA GL — Cancro Mole. In: Passos MRL — Doenças Sexualmente Transmissíveis. Ed. Cultura Médica, Rio de Janeiro, 1989.
13. SERRUYA J, ALMEIDA BB — Cancro mole. Revista Médica, 7 (21): 31, 1977.
14. YOUMANS GP, PATERSON PY, SOMMERS HM — Bases biológicas e clínicas das doenças infecciosas. Artes Médicas, 1983.

## II Congresso da Associação Latino-Americana de Imunologia (ALAI) XV Congresso da Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI)

Maksoud Plaza, São Paulo, Brasil maio 6-10, 1990  
Presidente: Prof. Nelson Mendes

MEETING — Planej. e Org. Eventos  
R. Cel. Joaquim Ferreira Lobo, 357  
04544 — São Paulo, Brasil

# DST

## Doenças Sexualmente Transmissíveis

### Boletim Epidemiológico

#### MINISTÉRIO DA SAÚDE - ANO I

#### INFORMAÇÃO PARA AÇÃO

Um dos componentes essenciais de qualquer Programa de Controle de Doenças é a Vigilância Epidemiológica, porque envolve a coleta, análise de dados e a difusão da informação entre instituições e pessoas que necessitam saber.

Um sistema de vigilância eficaz permite: 1) monitorar a tendência das doenças; 2) tomar decisões sobre estratégias a serem implementadas; e 3) detectar necessidades futuras.

Quais são alguns dos componentes essenciais de um sistema de Vigilância Epidemiológica em DST? — Um bom sistema deve preencher, no mínimo, dois critérios: 1) a notificação das doenças deve ser feita regularmente; e 2) a análise e retroalimentação do sistema deve ser rápida para permitir o ajuste necessário nas estratégias de intervenção e na recomendação terapêutica.

Estes critérios tornam-se mais importante quando se trata da sífilis congênita — doença grave, em franca expansão no País e perfeitamente prevenível.

Com a edição deste Boletim que será trimestral, a Divisão Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS cumpre mais uma das suas atribuições, na difícil tarefa de coordenar,

em nível nacional, as ações de controle de doenças que na sua complexidade incluem o componente prática/comportamento.

Os dados a serem apresentados não representam a real ocorrência das doenças sexualmente transmissíveis no Brasil. Entretanto, deve ser o início de um esforço articulado entre os diversos níveis do Sistema Nacional de Saúde com o objetivo de atualizar, homogeneizar dados, conceitos e critérios para prevenção e controle.

*Geniberto Paiva Campos*  
*Secretário Nacional da SNPES*  
*Lair Guerra Macedo Rodrigues*  
*Diretora de DNDST/AIDS*

#### SOLICITAÇÕES E INFORMAÇÕES:

MINISTÉRIO DA SAÚDE/Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde (SNPES)

Divisão de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS  
Esplanada dos Ministérios, Anexo "A", sala 52 —

Telefones: (061) 226-8367 — (061) 225-7559

Produção: DNDST/AIDS — Serviço de Epidemiologia

## GLITISOL

Princípio ativo: Tiamfenicol ou D (-)- treo-2-dicloroacetamido-1-(4-metilsulfonil-fenil)-1,3-propanodiol. Pó branco, cristalino, pouco solúvel em água (0,5%) mas muito solúvel na urina tanto ácida como alcalina. Para uso injetável emprega-se seu éster glicínico (cloridrato de tiamfenicol glicinato) que se hidrolisa totalmente no organismo.

**Propriedades:** GLITISOL é um antibiótico de amplo espectro de ação que abrange germes Gram + e Gram -, tanto aeróbios como anaeróbios, em particular os agentes responsáveis pelas D.S.T. A atividade não é alterada pela presença de soro, pus, bile e ions bivalentes tais como  $Mg^{++}$  e  $Ca^{++}$ . GLITISOL não sofre transformação metabólica sendo eliminado exclusivamente em forma bacteriológicamente ativa. Isto lhe confere uma elevada previsão e regularidade de efeitos com incomum paralelismo entre atividade "in vitro" e "in vivo". Não se liga a proteínas plasmáticas, difundindo-se em tecidos e líquidos biológicos em concentrações equivalentes ou superiores às plasmáticas.

**Toxicidade e tolerabilidade** — A toxicidade de GLITISOL é extremamente baixa, propiciando uma margem terapêutica muito elevada. GLITISOL apresenta boa tolerabilidade gástrica, cutâneo-mucosa e geral. Não interfere na função hepática e é isento de nefro e ototoxicidade e de reações de tipo anafilático. Não provoca discrasias hematológicas graves e é irreversível tais como anemia aplástica, agranulocitose, trombocitopenia.

**Indicações** — Infecções genitourinárias, especialmente as de transmissão sexual; infecções hepato-biliares e entéricas; infecções respiratórias, infecções meningíticas e por germes anaeróbios.

**Contra-indicações** — Hipersensibilidade individual à droga, anúria, insuficiência da hemopoese.

**Efeitos colaterais:** Raramente, leves distúrbios gastroentéricos e reações cutâneas de tipo urticariforme. Leve diminuição de eritrócitos e leucócitos, especialmente com dosagens acima das médias e em tratamentos prolongados, que se reverte espontaneamente ou com a suspensão do tratamento.

**Precauções** — Reduzir oportunamente a posologia em caso de insuficiência renal; controlar periodicamente a crase hemática em caso de tratamentos prolongados (acima de 10 dias) e com doses elevadas.

**Gravidez e aleitamento** — Embora não provoque efeitos teratogênicos nos animais de experimentação, a segurança de uso no primeiro trimestre de gestação não foi estabelecida. Deve ser evitado em mulheres que amamentam por ser parcialmente eliminado com o leite materno.

**Posologia** — Em média, 25-30 mg/Kg/dia, por qualquer via de administração.

**Posologia nas D.S.T.** — *Uretrite gonocócica aguda* (inclusive por PPNB): homens: 2,5 g de uma só vez após refeição; se, após 24 horas, persistir a secreção, repetir a dose; mulheres: 2,5 g, após refeição, por 2 dias consecutivos — *Uretrite gonocócica crônica ou complicada*: 500 mg, 3 vezes ao dia, por 5-8 dias — *Uretrites não gonocócicas*: 500 mg, 2 vezes ao dia, por 10-14 dias — *Cancro mole*: 5 g, de uma só vez, após refeição — *Linfogranuloma venéreo*: 500 mg, 3 vezes ao dia por 10 dias — *Donovanose*: 2,5 g, de uma só vez, por 2 dias consecutivos, seguidos de 500 mg, 3 vezes ao dia, por 10-14 dias — *Doença Inflamatória Pélvica*: leve: 2,5 g nos primeiros 2 dias, seguidos por 500 mg, 2 vezes ao dia, por 10 dias; moderada: 2,5 g, nos primeiros 2 dias, seguidos por 500 mg, 3 vezes ao dia, por 10-14 dias; grave: 1,5 g por via E.V., inicialmente e 750 mg E.V. cada 12 horas por 2-3 dias. Ao se manifestar resposta terapêutica continuar com 500 mg V.O., 3 vezes ao dia, por 10-14 dias.

**Apresentações:** GLITISOL cápsulas: caixa com 10 cápsulas com 250 mg — GLITISOL 500 cápsulas: caixa com 20 cápsulas com 500 mg — GLITISOL suspensão: vidro com 60 ml (cada ml contém 25 mg) — GLITISOL 250: frasco-ampola com 250 mg + solvente — GLITISOL 750: frasco-ampola com 750 mg + solvente.



ZAMBON  
Laboratórios Farmacêuticos S.A.

# Antivirais na terapia do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV)

Ledy do Horto dos Santos Oliveira<sup>1</sup>

O tratamento das doenças de origem viral por drogas antivirais é dificultado não só pela composição molecular extremamente simples destes microrganismos como também pelo seu ciclo replicativo, único entre os seres vivos.

Os vírus são parasitas intracelulares constituídos de material genético (DNA ou RNA) e um invólucro de proteínas. Alguns vírus ainda possuem um envoltório de natureza glicoprotéica e lipídica. Eles não apresentam, como as bactérias, uma estrutura de composição diferente das células animais, que permite a um antimicrobiano atingi-la sem afetar as células do organismo hospedeiro.

O ciclo replicativo viral apresenta outro obstáculo na terapia contra esses agentes infecciosos. Eles não têm replicação autônoma, sendo obrigatoriamente parasitas intracelulares, e portanto dependentes do sistema enzimático da célula para se reproduzirem. Para que um antiviral seja eficiente sem prejudicar a célula hospedeira, ele deve inibir fases específicas do ciclo viral. Desta forma, se faz necessário que estudos sejam empreendidos no conhecimento da virologia molecular para a identifica-

ção de funções virais que possam servir de alvo para um medicamento antiviral.

Um outro aspecto a ser considerado é a toxicidade ao hospedeiro. Não há antimicrobianos que sejam totalmente inócuos para o organismo. Se a infecção é benigna, a droga a ser pesquisada deve ter baixa toxicidade e alta eficácia. Se a infecção é de alta virulência, deve ser feita uma avaliação entre a eficácia da droga e a sua toxicidade para o organismo.

O caminho para a detecção de uma droga antiviral é demorado e custoso. Os testes pré-clínicos incluem estudos em culturas de células e em animais de laboratório. Se a droga passa por esta triagem, seguem-se os testes clínicos, que são divididos em três fases. Na fase I, testa-se a toxicidade da droga, como ela é absorvida e distribuída no corpo. A fase II consiste de estudos sobre a eficácia da droga em cerca de 200 voluntários. Na fase III, os resultados obtidos na fase II são verificados em cerca de 2.000 voluntários. O tempo requerido para que uma droga antiviral seja liberada para comercialização é de cerca de sete anos. Entretanto, por causa da gravidade da AIDS, a FDA (*Food and Drug Administration*), órgão do governo americano que regula a liberação de quimioterápicos, decidiu que o tempo para os ensaios clínicos em relação às drogas para doenças fatais fosse reduzido. O AZT (azidotimidina), por exem-

plo, foi liberado pela FDA sem que os testes da fase III fossem iniciados.

As drogas desenvolvidas no tratamento da AIDS têm como alvo determinadas fases do complexo ciclo replicativo característico dos retrovírus.

O HIV, agente etiológico da AIDS, possui como material genético duas moléculas de RNA, que associado a uma proteína enzimática com atividade polimerase (transcriptase reversa), é protegido por uma estrutura protéica central, denominado cerne ou nucleóide. A partícula viral é completada por um envoltório glicolipídico (Fig. 1).

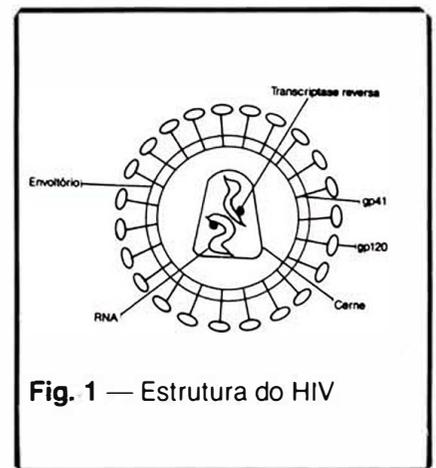


Fig. 1 — Estrutura do HIV

Apesar do HIV infectar, no organismo, vários tipos de células, a doença é caracterizada pela imunodeficiência progressiva e fatal causada por depleção de linfócitos T auxiliares

<sup>1</sup>Professora Adjunta do Departamento de Microbiologia da Universidade Federal Fluminense  
© 1989 — ECN-Editora Científica Nacional Ltda.

(LTA), que são as células reguladoras do sistema imune do indivíduo. A maioria das drogas anti-HIV desenvolvidas até agora visa bloquear a infecção nessas células. Algumas inibem também a replicação do vírus em macrófagos.

Para que se compreenda o mecanismo de ação dos antivirais utilizados na terapia contra a AIDS, é necessário conhecer alguns aspectos do ciclo vital do HIV (Fig. 2).

A infecção é iniciada quando o vírus é adsorvido à célula por meio de uma glicoproteína de seu envoltório, a gp 120. Esta glicoproteína tem alta afinidade para receptores celulares específicos, as moléculas CD4, que são expressos na superfície de certas células mononucleares. Uma vez adsorvido, o vírus é internalizado e seu ácido nucléico é liberado no citoplasma celular pela ação de enzimas lisossomais que degradam as proteínas do cerne viral. A seguir o RNA viral é transcrito a DNA pela ação da transcriptase reversa. Algumas moléculas do DNA viral permanecem no citoplasma, mas o vírus somente continuará o seu ciclo se cópias do DNA viral passarem ao núcleo e se integrem ao genoma celular. Neste estado de integração o ácido nucléico viral, chamado provírus, pode permanecer latente por longos períodos de tempo.

Um problema não resolvido no conhecimento da biologia do HIV é a ativação do provírus, que resultará na produção de novas partículas virais. Sabe-se, entretanto, que depende tanto de uma complexa regulação de genoma viral, como da interação deste com a célula hospedeira. *In vitro*, a estimulação da célula T4 por mitógenos, antígenos e transfecção com gens virais heterólogos (Rosemberg & Fauci<sup>(14)</sup>) resultam na replicação do HIV em células com infecção latente. *In vivo*, ativadores potenciais incluem patógenos tais como citomegalovírus, vírus da hepatite B e vírus herpes simplex. Após ativação, ocorre a transcrição, seguindo-se a síntese de proteínas virais. Essas proteínas e o RNA viral genômico se reúnem na superfície celular e vírus infecciosos serão produzidos para serem liberados para o meio extracelular (Ho e cols.<sup>(6)</sup>).

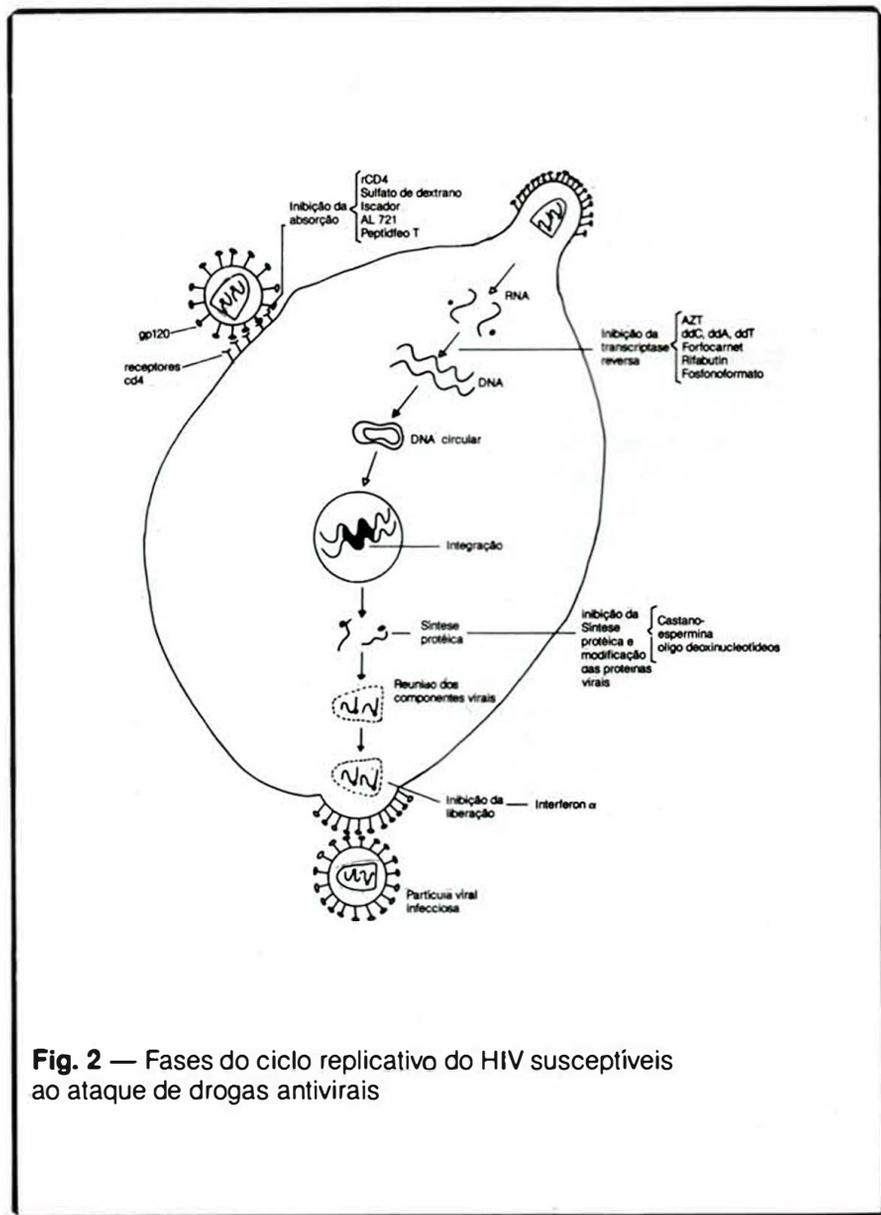
Neste ciclo, pesquisadores têm detectado vários alvos para o ataque ao vírus pela quimioterapia antiviral.

Assim, têm sido desenvolvidas ou ainda estão em estudo um grupo de drogas que impedem a adsorção do vírus à célula por modificarem a membrana celular ou o envoltório viral. Outro grupo de antivirais bloqueiam a polimerase e impedem a síntese do DNA viral e sua integração ao DNA celular. Um terceiro grupo inibe a síntese de proteínas virais. Finalmente um grupo de antivirais inibe a liberação de novos vírus da célula infectada.

### Inibidores da adsorção

A glicoproteína do envoltório viral, gp 120, desempenha um papel importante, não só para iniciar a infecção, como também na destruição dos lin-

fócitos T auxiliares (LT4). O ponto crítico na progressão da AIDS é a intensa depleção dos linfócitos T auxiliares. Entretanto, o fato de que poucas destas células abrigam o vírus torna improvável que a morte dos LTA seja somente por ação direta da infecção pelo HIV. Um dos mecanismos sugeridos para explicar o intenso decréscimo destes linfócitos no organismo seria a fusão de células infectadas com células não infectadas, evento observado *in vitro*. Esta fusão, mediada pela gp 120 das células infectadas e pelo receptor CD4 das células não infectadas (Lifson e cols.<sup>(10)</sup>), resulta na formação de sincícios ou células gigantes multinucleadas, que desenvolvem citoplasma vacuolado e morrem em cerca de um dia (Fig. 3).



**Fig. 2** — Fases do ciclo replicativo do HIV susceptíveis ao ataque de drogas antivirais

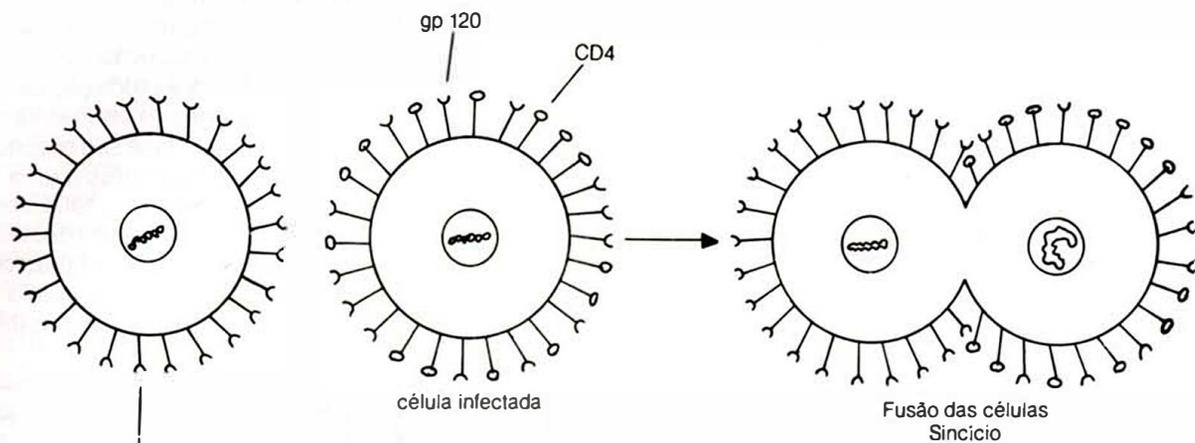


Fig. 3 — Formação de Sincício

Os antivirais que previnem a adsorção do vírus à célula também impedem a formação de sincícios. Os que já estão em fase de testes clínicos são:

- **rCD4** — A síntese de moléculas solúveis CD4 por técnicas de DNA recombinante (Smith e cols.<sup>(15)</sup>) tem sido utilizada para bloquear os sítios de ligação do envoltório do HIV (gp120) e impedir a infecção. A droga não promove a cura, mas retarda a progressão da doença. Alguns pesquisadores aconselham precaução contra esta terapia, porque o organismo pode produzir anticorpos que atacarão os linfócitos T auxiliares do paciente. Em testes com animais não ocorreu este problema, mas em humanos o medicamento pode agir de maneira diferente. Em outubro de 1988, dez indivíduos internados no Hospital Geral de San Francisco receberam a droga por dez semanas. Ainda é cedo para qualquer avaliação.

- **Sulfato de dextrana** — Este polissacarídeo sulfatado tem demonstrado inibir a adsorção do HIV às células e a formação de sincícios *in vitro* (Mitsuya e cols.<sup>(12)</sup>). Estudos conduzidos por Callan e cols.<sup>(2)</sup> demonstram que este antiviral diminui a gp120 na superfície celular, mas não interfere com a interação gp120-CD4. A droga parece bloquear também a infecção em macrófagos.

O sulfato de dextrana é usado no Japão por mais de 20 anos para baixar os níveis de colesterol. Na terapia anti-HIV, os testes clínicos estão na fase I/II. Não parece inibir a replicação viral, detectada pela reação do

antígeno p24 (um antígeno interno do vírus cuja presença indica replicação viral). Entretanto, o número de LT4, nos indivíduos testados, aumentou significativamente. Ainda não se sabe se o sulfato de dextrana atravessa a barreira hematoencefálica, o que é necessário para bloquear a infecção no cérebro. Apesar de ter baixa toxicidade, ela não é aconselhada em pacientes com doenças hemorrágicas, porque retarda o tempo de coagulação. Alguns indivíduos têm severa diminuição de leucócitos, toxicidade hepática e diarreia.

- **Iscador** — Este agente terapêutico, extraído de uma planta européia (*Viscum album*), tem sido usado na Europa como anticancerígeno há cerca de 60 anos, destruindo as células cancerosas e estimulando o sistema imune (Kwaja e cols.<sup>(8)</sup>). Na terapia contra a AIDS, a droga foi recentemente aplicada em testes clínicos sob uma forma não fermentada. *In vitro* diminui a formação de sincícios e

diminui ou bloqueia a replicação viral. A droga produz poucos efeitos tóxicos. Nos testes iniciais com pacientes, tem retardado a progressão da doença e estimulado o sistema imune.

- **AL721** — O AL721 é composto por três tipos de lipídios na proporção 7:2:1, sendo 70% de lipídios neutros, 20% de fosfatidilcolina e 10% de fosfatidiletanolamina. O mecanismo de ação do AL721 tem sido atribuído à alteração ou no envoltório viral ou na membrana celular, por remoção do colesterol, tornando difícil a adsorção do vírus à célula. Os testes clínicos com a droga ainda são inconclusivos (Grieco e cols.<sup>(5)</sup>). O AL721 não é tóxico.

- **Peptídeo T** — Este antiviral (D-ala-1-peptídeo-T-amida) ainda está na fase I dos testes clínicos. Ele bloqueia o receptor celular para o HIV. *In vitro* previne que o liquor de pacientes infectados lise neurônios (Buzy e cols.<sup>(11)</sup>). A gp120 é potencialmente

Tabela 1 — Via de administração de algumas drogas anti-HIV

| Antiviral                                      | Via de administração     |
|--|--------------------------|
| rCD4   | Injetável                |
| Sulfato de dextrana                            | Oral ou endovenosa       |
| Iscador  | Subcutânea               |
| AL721  | Oral                     |
| AZT  | Oral ou endovenosa       |
| ddC, ddA, ddI                                  | Oral ou endovenosa       |
| Fosfocarnet                                    | Oral ou endovenosa       |
| Rifabutin                                      | Oral                     |
| Interferon $\alpha$                            | Oral ou subcutânea       |
| Interferon $\beta$                             | Subcutânea ou endovenosa |
| Interferon $\gamma$ e fator de necrose tumoral | Intramuscular            |

neurotóxica no desenvolvimento de culturas de neurônios.

### Inibidores da síntese do DNA viral

A maioria das drogas antivirais são análogos de nucleosídeos. Estas moléculas sintéticas bloqueiam a síntese do ácido nucléico viral pela inibição de enzimas da via metabólica de bases purinas ou pirimidinas ou pela inibição das polimerases na síntese do ácido nucleico. Os análogos de nucleosídeos podem também ser incorporados na cadeia do ácido nucleico e parar sua síntese. No caso do HIV, estes compostos têm como alvo a transcriptase reversa, uma enzima dos retrovírus que catalisa a síntese do DNA viral e sua integração ao genoma da célula hospedeira.

• Dideoxynucleosídeos — Muitos inibidores da transcriptase reversa pertencem ao grupo dos análogos de nucleosídeos. O mais eficaz destes compostos, até agora, é o 3'-azido-2',3'-dideoxitimidina, o AZT ou zidovudine. Este composto foi sintetizado, originalmente, como droga potencialmente anticancerígena. Como antineoplásico os testes não foram muito promissores, mas em 1985 foi demonstrado que o AZT inibia o HIV *in vitro*. Dentro da célula, o AZT é fosforilado e convertido a trifosfato de AZT, que é a forma ativa da droga. O AZT-trifosfato é um análogo de timidina trifosfato e inibe a síntese do DNA viral de dois modos: por inibição competitiva, em que o AZT se liga à transcriptase viral no sítio que se ligaria ao nucleosídeo normal e por impedir o alongamento da cadeia do DNA viral.

O AZT não afeta as células T4 já infectadas. Assim, não cura a AIDS. Além disso, o AZT também se liga ao DNA das células da medula óssea e bloqueia a produção de células vermelhas e brancas do sangue, tornando-o muito tóxico. Entretanto, para alguns pacientes com AIDS ou com sintomas relacionados à AIDS (ARC), a administração da droga retarda a progressão da doença. E para alguns indivíduos que conseguem tolerar sua toxicidade, ele reduz os sintomas da infecção. O AZT atravessa a barreira hematoencefálica e alcança o cérebro, onde o HIV produz alterações neurológicas. Entretanto, já foram encontrados linhagens de HIV resistentes ao AZT (Larder e cols.<sup>(9)</sup>) (Fig. 4).

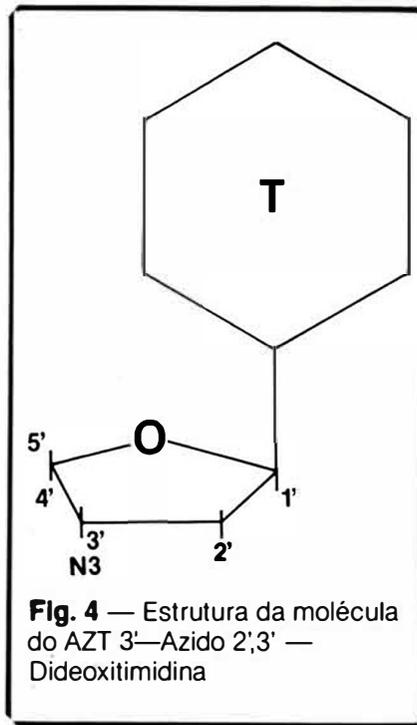


Fig. 4 — Estrutura da molécula do AZT 3'-Azido 2',3' — Dideoxitimidina

Outros dideoxynucleosídeos são sintetizados com o mesmo propósito. A eficácia dessas drogas depende da facilidade de entrar na célula e de sua fosforilação por enzimas celulares chamadas quinases. A dideoxicitidina (ddC), por exemplo, previne a replicação do HIV e também atravessa a barreira hematoencefálica. Testes clínicos demonstram que a ddC diminui o antígeno p24 e temporariamente aumenta o número de células T4. Infelizmente, é muito tóxico (Yarchoan e cols.<sup>(16)</sup>).

Testes experimentais estão sendo realizados com um análogo de purina, a 2',3'-dideoxynosina (ddl), que se tem mostrado menos tóxico que o AZT e a ddC (Yarchoan e cols.<sup>(17)</sup>).

• Rifabutin — O Rifabutin é um antibiótico usado para o tratamento de infecções por *Mycobacterium avium* intracelular (MAI) e outras infecções relacionadas à AIDS. A droga atravessa a barreira hematoencefálica e parece ser eficaz nas desordens neurológicas promovidas pelo HIV. É pouco tóxico, estando na fase II dos testes clínicos.

• Fosfocarnet (fosfonofornato trisódico).

Estudos experimentais indicam que este composto bloqueia a infecção em macrófagos. O Fosfocarnet está na fase I/II dos testes clínicos. Apresenta efeitos colaterais transitórios.

### Inibidores da síntese de proteínas virais

Outro alvo para a terapia anti-HIV refere-se à transcrição e tradução do DNA viral para a produção de proteínas. As drogas experimentais que bloqueiam esta fase são oligonucleotídeos complementares a uma parte do RNA mensageiro viral. Esses oligonucleotídeos, ainda em testes *in vitro*, obstruem os ribossomos celulares, que são locais da célula onde ocorre a síntese de proteínas (Montefiore<sup>(13)</sup>).

Para que as proteínas virais se tornem funcionais, elas são clivadas por um tipo de enzima e glicosiladas por outro tipo. Um terceiro grupo de enzimas corta alguns dos grupamentos terminais da parte glicídica da glicoproteína. Uma droga extraída de uma planta alcalóide, a castanoespermina, inibe a glicosidase e torna o HIV menos hábil para infectar células ou formar sincícios. Entretanto, é muito tóxico. Análogos da castanoespermina mais potentes e menos tóxicos estão sendo testados (Sunkara, 1989).

### Inibidores da liberação de vírus da célula

Interferons (IFN) são classes de proteínas produzidas no organismo face a uma infecção. Há pelo menos três classes de interferons: alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) e gama ( $\gamma$ ). O  $\alpha$ -interferon, *in vitro*, inibe a maturação do HIV, bloqueando sua liberação para o meio extracelular. Testes clínicos têm demonstrado que a administração do  $\alpha$ -IFN regride o sarcoma de Kaposi, um tumor das paredes dos vasos sanguíneos frequentemente encontrado em pacientes com AIDS, em cerca de 50% dos casos (Kabbash e cols.<sup>(7)</sup>). Alguns trabalhos demonstram que o efeito sinérgico do AZT e  $\alpha$ -IFN reduz significativamente o tumor (Dexon e cols.<sup>(4)</sup>). Entretanto, ocorre o somatório de efeitos tóxicos dos dois medicamentos; assim, o tempo de administração das drogas ao paciente tem que ser limitado. O  $\alpha$ -IFN sózinho produz fadiga, febre, mialgia, cefaléia e calafrios.

Os outros tipos de IFN também têm sido testados na terapia contra a AIDS. O  $\beta$ -IFN recombinante, em testes de laboratório, exibiu efeito anti-HIV (Michaels e cols.<sup>(11)</sup>). Em testes clínicos, os resultados indicam que associado a AZT (Carron e cols.<sup>(3)</sup>) tem seu efeito terapêutico aumenta-

do. A droga tem toxicidade moderada e seu mecanismo de ação é desconhecido.

O  $\gamma$ -IFN tem mostrado ação antiviral *in vitro* quando associado ao fator de necrose tumoral (TNF). O TNF é uma proteína produzida por macrófagos que destrói células cancerosas e tem sido testada na remissão do sarcoma de Kaposi. Há necessidade de mais experimentos para que seja determinada a efetividade dessa associação.

O esforço para a cura da AIDS tem levado pesquisadores a procurarem outros alvos para debelar a infecção. Assim, recentes pesquisas indicam que sais biliares (60% de colato de sódio e 40% de deoxicolato diluído em água) inativam o HIV (Lloyd e cols., 1988). Os pesquisadores acreditam ser devido ao rompimento do envoltório viral. Apesar dos sais biliares afetarem somente as células infectadas, há necessidade de maiores investigações acerca de sua toxicidade, assim como a do BHT (hidroxitolueno butilado), um antioxidante usado em gorduras e óleos como preservativo de alimentos. Os estudos sobre esse possível antiviral mostram resultados controversos acerca de sua eficácia.

A Ribavirina tem um largo espectro antiviral. Sob a forma de aerossol obteve aprovação pelo FDA no tratamento de infecções virais respiratórias em crianças. A droga encontra-se em testes experimentais como ina-

tivador do HIV. Seu mecanismo de ação é desconhecido.

### Imunomoduladores

Ao lado das drogas que agem diretamente no ciclo biológico do HIV, estão sendo também desenvolvidas substâncias que reabilitam e estimulam o sistema imune do paciente infectado pelo HIV. Esses compostos, chamados imunomoduladores, são administrados sozinhos ou em associação com as drogas antivirais. Como exemplos de imunomoduladores temos o ampligen (estimulador de  $\alpha$ -IFN), o imuthiol (ditiocarbamato), o dissulfiran e a isoprinosina. Para uma avaliação mais precisa do efeito dos moduladores em pacientes infectados pelo HIV são necessários mais testes clínicos.

Quase todas as drogas antivirais aqui descritas estão em fase experimental. Algumas, apesar de demonstrarem atividade anti-HIV *in vitro*, produzem efeitos colaterais que podem comprometer ainda mais o estado geral já tão precário do paciente aidsético. Outro problema é o aparecimento de linhagens mutantes resistentes a essas drogas. Além disso, o tempo é um fator limitante na determinação exata da atuação dessas drogas no indivíduo. Certamente ainda há longo caminho a percorrer na descoberta de um agente seguro e eficaz na terapia contra a AIDS.

### Referências

• 1. BUZY JM e cols. — CSF from Patients with Early HIV Infection Produces Neuronal cell Killing "in

vitro". Prevention by Pepside T. V International Conference on AIDS, Montreal, 1989. • 2. CALLAN L e cols. — Dextran Sulfate Decreases cell Surface gp 120, but does not interfere with gp 120 — CDA Interaction. V International Conference on AIDS, Montreal, 1989. • 3. CARRON W e cols. — Anti-HIV Activity of Beta-Interferon Combination with Zidovudine. IV International Conference on AIDS, Stockholm, 1988. • 4. DEXON L e cols. — Combination Trial (Phase I-II) of Zidovudine with Lymphoblastoid Interferon Alpha in Patients with AIDS and Kaposi's Sarcoma. IV International Conference on AIDS, Stockholm, 1988. • 5. GRIECOMH e cols. — Open study of AL 721 treatment of HIV — infected subjects with generalized lymphadenopathy syndrome: an eight-week open trial and follow-up. Antiviral Research, 9, 188, 1988. • 6. HO DD e cols. — Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. N Engl J Med, 317: 278-286, 1987. • 7. KABBASH L e cols. — AIDS — Associated Kaposi's Sarcoma: Treatment with Moderate doses of Recombinant Interferon Alpha-2a. IV International Conference on AIDS, Stockholm, 1988. • 8. KWAJA T e cols. — Recent studies on the anticancer activities of mistletoe and its alkaloids. Oncology, 43 (supl. 1): 42, 1986. • 9. LARDER BA e cols. — Variants of HIV Resistant to Zidovudine (AZT). V International Conference on AIDS, Montreal, 1989. • 10. LIFSON e cols. — AIDS retrovirus induced cytopathology: giant cell formation and involvement of CD4 antigen. Science, 232: 1123-1127, 1986. • 11. MICHAELSA e cols. — Recombinant human interferon beta reduces human immunodeficiency virus in peripheral blood mononuclear cells. Proc AACR, 28: 1824, 1987. • 12. MITSUYA H e cols. — Dextran sulfate suppression of virus in the HIV family: inhibition of virus binding to CD4 + cells. Science, 240: 648-649, 1988. • 13. MONTEFIORE DC — New Analogues of 2',5'-Oligoadenylate with Improved anti HIV-1 Activity "In Vitro". V International Conference on AIDS, Montreal, 1989. • 14. ROSEMBERG ZF, FAUCI AS — Immunopathogenic mechanisms of HIV Infection. Clin Immunol. Immunopathol, 50: 5149-5156, 1989. • 15. SMITH DH e cols. — Blocking of HIV-1. Infectivity by a soluble, secreted form of the CD4 antigen. Science, 238: 1704, 1987. • 16. SUNKARA P e cols. — Castanospermine Analogues as a Potent Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus (HIV). V International Conference on AIDS, Montreal (1989). • 17. YARCHOAN R e cols. — Phase I studies of 2',3'-dideoxycytidine in severe HIV infection as a single agent and alternating with AZT. Lancet, 16: 76-81, 1988. • 18. YARCHOAN R e cols. — In vivo activity against HIV and favorable toxicity profile of 2',3'-dideoxyinosine. Science, 245: 412-415 1989.

# 1.º Simpósio Nacional de DST e AIDS

6 a 9 de dezembro de 1990

Belo Horizonte — MG

Local — Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

Promoção — Ministério da Saúde  
Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais  
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais  
Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis

# AIDS no Brasil

Ricardo Veronesi<sup>1</sup>

## Resumo

O Brasil (140 milhões de habitantes) mantém o segundo lugar no mundo quanto ao número de AIDS (8.000 casos notificados até julho de 1989) e, no Estado de São Paulo (34 milhões de habitantes) estão notificados 80% dos casos brasileiros. A notificação é compulsória apenas em alguns estados e subnotificação, assim como para outras doenças infecciosas, é a regra em todo o país. A AIDS será um tremendo desafio para o país de economia pobre do terceiro mundo e o controle dessa nova doença tem sua previsão ainda muito distante. O Brasil, principalmente a cidade de São Paulo e do Rio de Janeiro, é o mais importante difusor do vírus HIV para outros Estados brasileiros e países sul-americanos. Os testes sorológicos para anticorpos HIV revelaram alta prevalência de infecção por AIDS entre homossexuais, travestis e hemofílicos brasileiros. Os índios brasileiros Yanomani, vivendo ao norte, na fronteira com a Venezuela não mostram nenhuma evidência sorológica da infecção por HIV. Com base nos 200.000 testes de sangue (EIA) realizados em bancos de sangue, uma média de 0,3 a 0,4% de sangue contaminado foi positiva.

O Brasil, com uma população estimada de 140 milhões de habitantes em 1989, mantém o segundo maior número de pacientes com AIDS no mundo (8.000 casos notificados). O número de casos, que dobra a cada seis meses, nos leva a uma estimativa de que no final deste ano haverá 10.000 casos de AIDS no Brasil. Além disso, tal quadro epidemiológico nos permite fazer uma previsão pessimista de que no Brasil milhões de pessoas serão infectadas pelo vírus HIV durante os próximos anos, enquanto ninguém pode prever o número real de mortes por AIDS que ocorrerão nesse período, neste país. A assistência médica e as medidas preventivas faltam ou são inadequadas para a maioria da população do terceiro mundo. A patogênese de algumas das doenças endêmicas mais prevalentes nessas áreas devem ser revistas à luz dessa nova situação em que os mecanismos de defesa do hospedeiro humano podem já estar comprometidos por esse novo patógeno. Além do mais, o alto custo de hospitalização para vítimas de AIDS acrescentará um desafio econômico sério para os países em desenvolvimento, onde milhões de pessoas já se acham afetadas por doenças endêmicas e ainda incontroladas como a esquistossomose e outras doenças por helmintos, doença de Chagas, malária, tuberculose, lepra, sarampo, desnutrição e doença diarréica. Glo-

balmente, podemos prever um quadro catastrófico para a AIDS no terceiro mundo, onde muito provavelmente o problema será mais difícil de controlar que nos países desenvolvidos. Sob circunstâncias culturais e econômicas desfavoráveis, uma estratégia válida para enfrentar o desafio da AIDS nos países em desenvolvimento seria a implementação de um programa de controle de AIDS ligado à política de cuidados de saúde primária da OMS.

Também devemos ter em mente que foram detectados muitos vírus mutantes de HIV na Europa e nos Estados Unidos, tanto em humanos como em animais, e muito provavelmente, tais cepas mutantes ocorrem no terceiro mundo, onde vivem três quartos da humanidade. Finalmente, para fazermos uma vacina universalmente efetiva devemos levar em consideração esses fatos e desenvolver uma vacina igualmente efetiva para toda a população mundial.

## AIDS no Brasil

O primeiro caso de AIDS no Brasil foi detectado em um homossexual, cujo diagnóstico foi feito nos Estados Unidos, em 1982. A cidade de São Paulo, a quinta cidade maior do mundo, tornou-se desde 1983 a capital sul-americana de AIDS e, desde então, os casos de AIDS têm sido exportados do Brasil para o Uruguai, Argentina, Chile e Paraguai. No Estado de São Paulo (cerca de 34 milhões de

<sup>1</sup> Professor da Unidade de Doenças Infecciosas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — Consultor da OMS — Comitê de Doenças Bacterianas

habitantes em 1989) a notificação para AIDS tornou-se compulsória desde julho de 1982. Entretanto, na maior parte dos estados brasileiros a notificação para AIDS não é realizada.

### Infeção por AIDS no Brasil

Desde março de 1984 temos testado o sangue de indivíduos pertencentes aos grupos de risco e/ou profissionais sob alto risco de serem infectados pelo HIV de maneira acidental, durante suas atividades de rotina. Nossos resultados são apresentados na tabela 1, onde diferentes grupos de indivíduos foram testados tanto pela técnica Western blot ou pelo ensaio com imunoabsorção ligada a enzima (Enzyme-linked Immunosorbent Assay, EIA). Alguns dos nossos resultados confirmam o que foi observado

em outras áreas geográficas do mundo, principalmente Estados Unidos e Europa. Entretanto, esses foram os primeiros relatos de testes para sorologia HIV em grupos de alto risco. Nossa população testada incluía *homossexuais e travestis, prostitutas, pessoas da área de saúde, hemofílicos, doadores de sangue, estudantes de medicina* (trabalhando com doenças sexualmente transmissíveis), marinheiros da esquadra brasileira (sangue retirado em 1974) e, finalmente, índios brasileiros vivendo nos limites das fronteiras entre Brasil e Venezuela. Entre os homossexuais "sadios" vivendo na Cidade de São Paulo (12 milhões de habitantes em 1989), 53% (18 de 34) mostraram resultados positivos. Esses resultados confirmam que os homossexuais são o grupo de

risco mais importante em relação à AIDS, em todo o mundo, provavelmente com a única exceção constituída pelos países africanos. Quando homossexuais, bissexuais ou drogados que usam a via intravenosa vivem confinados e em ambientes promiscuos (como em prisões), as autoridades de saúde pública devem dedicar atenção especial a eles, considerando o potencial explosivo e epidêmico da AIDS nesses ambientes. Os *travestis* não são menos importantes na transmissão da AIDS, considerando que eles adotam um comportamento sexual tanto ativo como passivo, que faz deles um componente importante da ponte que liga os homossexuais aos heterossexuais. Os homossexuais, os travestis e os drogados com uso de via intravenosa são ver-

**Tabela 1** — AIDS no Brasil: anticorpos HIV detectados pela técnica Western blot\* ou por EIA\*\*

| Grupo de risco ou sob risco profissional | Número total testado/<br>total positivo | % positivo | Observações   |
|--|---|------------|---|
| Pacientes com AIDS                       | 14/14                                   | 100        | AIDS evidente   |
| Parentes com AIDS                        | 6/1                                     | 16         | Filhos do paciente: negativos<br>Esposa do paciente: positiva             |
| Homossexuais sadios                      | 34/18                                   | 53         | Sem doença aparente quando colhido sangue                                 |
| Travestis                                | 41/16                                   | 39         | Sem doença aparente quando colhido sangue                                 |
| Prostitutas                              | 47/1                                    | 2          | Sem doença aparente quando colhido sangue                                 |
| Doadores sadios                          | 30/3***                                 | 10         | Sem doença aparente quando colhido sangue                                 |
| Hemofílicos                              | 7/3                                     | 43         |   |
| Estudantes de medicina                   | 11/0                                    | 0          | Da clínica de DST   |
| Técnicos de laboratório                  | 4/0                                     | 0          | Hosp. das Clínicas, USP   |
| Enfermeiros da divisão de AIDS           | 74/1                                    | 1,4        | Admitiu relação homossexual no passado                                    |
| Elementos de limpeza da divisão de AIDS  | 9/1                                     | 11         | Fora do grupo de risco; vários acidentes com agulha. Proteção inadequada. |
| Serventes da divisão de AIDS             | 3/0                                     | 0          |   |
| Pacientes em diálise renal               | 29/1                                    | 3,4        |   |
| Pacientes leucêmicos                     | 7/0                                     | 0          |   |
| Índios brasileiros                       | 44/0                                    | 0          | Sangue colhido em 1985; tribo Yanomanis, norte, limite com Venezuela.     |
| Marinheiros brasileiros                  | 14/0                                    | 0          | Sangue estocado, colhido em 1974  |

\* Cortesia dos Drs. Robert C. Gallo e M.G. Sarngaharan, National Center Institute, Bethesda, Md, EUA.

\*\* Cortesia dos Drs. John L. Sever e L. Maden, National Institute Health, Bethesda, EUA e Laboratório de Pesquisa Médica (LIM-54), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil (Prof. R. Veronesi e Cid V. Godoy).

\*\*\* Testados pela técnica de Western blot.

dadeiras "granadas de vírus humano" que explodem em cada relação sexual e suas vítimas podem tanto ser levemente afetadas, sem seqüelas, como mortalmente feridas. Trinta e nove por cento (16 de 41) *travestis* em São Paulo tiveram resultados positivos no teste EIA, o que confirma nossa preocupação quanto ao seu papel na transmissão da AIDS. Bastante interessante são os resultados dos testes para anticorpos HIV em 47 *prostitutas*: apenas uma prostituta de "alto padrão" (uma em 47) teve teste positivo, enquanto nenhuma das prostitutas de "baixo padrão" testadas em 1985 foi positiva. Esse fenômeno é devido provavelmente ao fato de que, no Brasil, os homens bissexuais, em vista de seu alto padrão de vida, raramente mantêm relações sexuais com prostitutas de "baixopadrão". Esses resultados, entretanto, são conflitantes com os relatos do Zaire (África), onde 81% das prostitutas e 30% de seus clientes têm testes positivos para HIV.

*Pessoas que trabalham na área de saúde* geralmente não são infectadas pelo vírus HIV, exceto as que se infectam acidentalmente (principalmente em acidentes com agulhas de injeção) ou que sejam membros de grupos de risco. Entretanto, encontramos dois elementos da área de saúde que não se esperava serem positivos para anticorpo HIV: um deles, um homem, enfermeiro prático e outro, uma mulher do setor de limpeza, ambos trabalhando na divisão de AIDS do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, em São Paulo. Os dois foram repetidamente positivos (seis testes cada) para os testes EIA. Apenas o homem admitiu ter tido uma relação homossexual em passado recente. A mulher de limpeza, bem como o marido, não pertenciam a nenhum grupo de risco. A avaliação de suas condições de trabalho e as medidas de proteção adotadas nos levaram a concluir que, muito provavelmente, ela foi contaminada

através de repetidos acidentes com agulha de injeção e/ou manipulação inadequada de material de alto risco contaminado pelas excreções e secreções dos pacientes com AIDS admitidos na divisão. Esses resultados são conflitantes com os relatos para funcionários de saúde em hospitais de países desenvolvidos, nos quais geralmente se adotam medidas de proteção para evitar a AIDS. A avaliação clínica dessa pessoa não mostrou evidência de quadro clínico clássico de AIDS ou ARC, mas sua relação OKT4/OKT8 foi de 0,67 ( $N = 1,75 \pm 0,8$ ). O sangue de hemofílicos foi positivo em três de sete (43%) casos e os resultados confirmam os de outras partes do mundo onde o fator de coagulação (IX e VIII) não foi submetido a calor. Três de 30 (10%)\* dos *doadores de sangue* sadios tiveram testes positivos em 1985. Apesar de que esses resultados não são estatisticamente significantes, a potencialidade de três unidades de sangue positivas (pelo teste Western blot) num banco de sangue deve ser claramente considerada em termos de seu significado em saúde pública, principalmente quando se admite que uma simples unidade de sangue contaminada pelo HIV pode ser responsável por centenas de casos de AIDS num curto intervalo de tempo. Os *bancos de sangue* que não realizam testes para HIV antes das transfusões serão envolvidos seriamente com problemas legais, principalmente quando o sangue contaminado pelo HIV for considerado como a única causa possível da infecção por AIDS. No Brasil as autoridades de saúde (Federal e Estadual) eram relutantes em aceitar a utilidade dos testes para HIV, mundialmente aprovados, para seu uso nos bancos de sangue, até 1987. Por causa dessa controvérsia de atitudes, podemos prever que o controle da AIDS no Brasil será muito lento, e enquanto isso milhares de vítimas serão condenadas a pagar por essa atitude fora da realidade.

Quarenta e quatro *índios* brasileiros (tribo Yanomamis) que vivem no extremo norte, na fronteira do Brasil com a Venezuela, foram testados para anticorpos HIV (EIA) e todos foram negativos. Esses resultados nos levam a afirmar que o vírus da AIDS ainda não atingiu essas regiões e também não foi encontrada uma cadeia epidemiológica similar à descrita na África Equatorial (macacos para humanos). Finalmente, os testes de sangue realizados em 50 marinheiros da esquadra brasileira (cujo sangue foi retirado em 1974) foram negativos. Muito provavelmente o vírus da AIDS atingiu o território brasileiro após 1974.

### Summary

*Brazil (140 millions inhabitants) holds the world's second largest number of cases of AIDS in the world (8,000 cases notified up to July 1989) and, in the State of São Paulo (34 millions inhabitants), it was notified almost 80% of the Brazilian cases. Notification is compulsory only in a few states and undernotification, as for other infectious diseases, is the rule all over the country. AIDS will be a tremendous challenge for the poor economy of III World countries, and control of this new disease was predicted to be very delayed. Brazil, mainly São Paulo city and Rio, are the most important spreaders of HIV viruses to other Brazilian States and South American countries. Serological HIV antibody tests revealed high prevalence of AIDS-infection among Brazilian homosexuals, transvestites and haemophiliacs. Brazilian Yanomani Indians, living in the northern border of Venezuela, did not show any serological evidence of HIV infection. Very probably the HIV viruses reached Brazil only after 1974. Based on 200,000 blood tests (EIA) carried out in blood banks, an average of 0.3-0.4% contaminated blood was found positive.*

**VI Conferência  
Internacional sobre  
SIDA/AIDS**

1990 — San Francisco — EUA

**VII Conferência  
Internacional sobre  
SIDA/AIDS**

1991 — Firenze — Itália

# Aneurisma gigante da croça aórtica

Da prática  
para  
a prática

Heitor Alberto Jannke<sup>1</sup>  
Nilton Haertel Gomes<sup>1</sup>  
Idomar Antonio Aquilla<sup>2</sup>  
Guilherme Augusto Storer<sup>2</sup>  
Alda Regina G. Mendes<sup>2</sup>  
Rosilene Jara Reis<sup>3</sup>  
Maria Cristina Y. Abrahão<sup>4</sup>

## Resumo

Os autores relatam um caso de um paciente masculino, apresentando quadro clínico de volumosa massa aneurismática precordial de muito longa duração. São enfocados os achados clínicos do acompanhamento do enfermo até a ruptura espontânea do aneurisma para o exterior, apontando os dados anamnésicos e os achados histopatológicos fortemente para uma etiologia luética.

**Unitermos:** aneurisma; aorta torácica; lues

## Introdução

Entre as raras evoluções que a lues pode apresentar, uma delas é o fato de atingir o estágio tardio, terciário<sup>(2)</sup>. Na atualidade, com o advento da antibioticoterapia e dos testes sorológicos rotineiros, é interceptada a maioria dos casos e tratada adequadamente. Das complicações clínica-

mente relevantes da lues tardia encontram-se as cardiovasculares, que hoje constituem excepcionalidades, particularmente os aneurismas aórticos<sup>(1,3,8)</sup>.

Nos estágios iniciais de dilatação aneurismática têm sido realizados tratamentos cirúrgicos com êxito<sup>(4,7)</sup>. Incomum é, nos dias atuais, a continuidade do crescimento da massa aneurismática a níveis cirurgicamente intratáveis, como é o caso que passaremos a reportar. Tivemos a oportunidade de acompanhar um paciente masculino, apresentando longa história de massa precordial pulsátil. Toda a avaliação clínica e do exame complementar de necrópsia sugeriram a lues como etiologia determinante do aneurisma, pois vale ressaltar que muitos aneurismas aórticos, particularmente os abdominais, são rotulados como ateroscleróticos.

## Relato do caso

A.M.A., 69 anos, masculino, branco, natural de Pelotas — RS. Conta o paciente que há cerca de 38 anos recebeu medicação indicada como fórmula 914, por ter apresentado sorologia positiva para lues (+ + + + I4). Foi hospitalizado em 25.5.81, com quadro sugestivo de isquemia cerebral transitória. Recebeu terapêutica adequada, obtendo melhora clínica. No exame físico, chamava atenção a presença de volumosa massa torácica, interpretada como gigantesco aneurisma aórtico (Figs. 3, 4 e 5). O

*ictus cordis* encontrava-se no 5º EI-CE. 1,0cm à esquerda da linha hemiclavicular. Auscultava-se sopro sistólico em foco mitral e a referida massa pulsátil ocupava os demais focos. A reação sorológica para lues foi negativa nesta ocasião. O laudo radiológico, em duas incidências (Figs. 1 e 2), descreveu volumosa dilatação aneurismática da aorta ascendente e croça, com calcificações parietais, inclusive do anel aórtico; aumento da área cardíaca às custas de VE; aorta descendente alongada, sinuosa e com calcificações parietais; deslocamento da traquéia para a esquerda e destruição de porção medial da clavícula direita e manúbrio e presença de massa na região esternal, possível hematoma de partes moles. Os exames laboratoriais, de glicose, creatinina e EQU foram normais. O perfil hematológico mostrou hemoglobina de 12.7g%, hematócrito de 37% e uma contagem global de hemácias de 4.2 milhões/ml; a série branca não mostrou particularidades. O paciente foi liberado, retornando à hospitalização cinco meses após, com um novo quadro isquêmico cerebral, compatível com AVC. Desta feita, foi efetuada nova investigação laboratorial, encontrando-se alguns exames com valores modificados: no hemograma a série vermelha apresentou Hb de 11,0%; Ht de 35% e contagem global de hemácias de 4,05 milhões/ml; no EQU presença de hematúria microscópica. Nova sorologia

Trabalho realizado no Hospital da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas — RS — UFPEL

<sup>1</sup>Professores da Faculdade de Medicina da UFPEL

<sup>2</sup>Acadêmicos de Medicina da UFPEL  
<sup>3</sup>Médica Pós-Graduada de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFPEL

<sup>4</sup>Médica Ginecologista de Pelotas



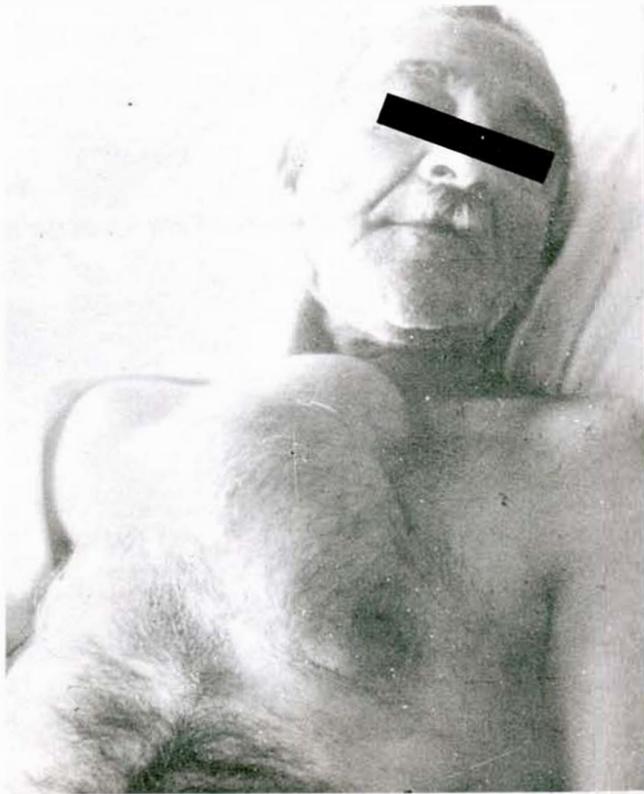
**Fig. 1** — Estudo radiográfico em AP, vendo-se a dilatação aneurismática com paredes calcificadas



**Fig. 2** — Rx em perfil, podendo-se visualizar o saco aneurismático com calcificações parietais



**Fig. 3** — Foto do paciente mostrando volumosa massa proeminente em precórdio



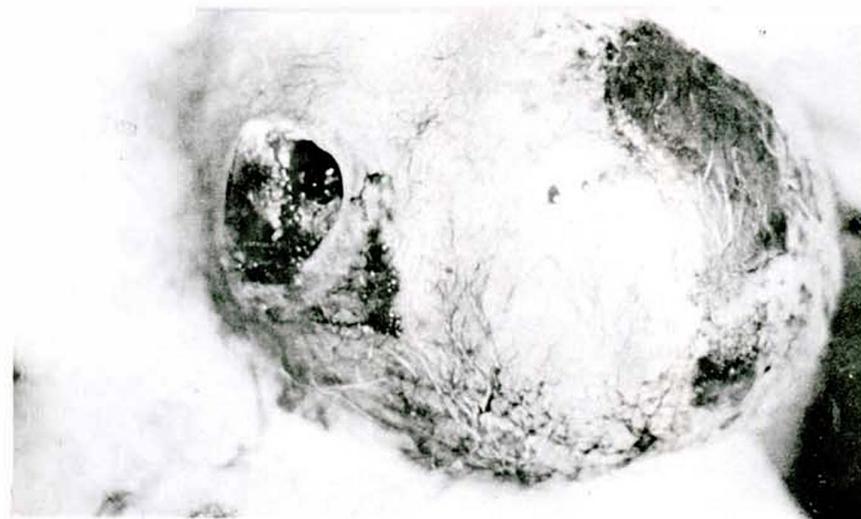
**Fig. 4** — Vista lateralizada da mesma massa da figura anterior



**Fig. 5** — Vista aproximada da massa torácica com nítida perda de pêlos e circulação colateral evidente



**Fig. 6** — Fotografia em perfil do aneurisma com incipiente ulceração cutânea



**Fig. 7** — Úlceras isquêmicas na pele, provocadas pela compressão da volumosa massa aneurismática em estágio de pré-ruptura terminal

para lues, desta vez por imunorrescência, foi negativa. A tomografia, efetuada um mês antes do óbito mostrou achados compatíveis com aneurisma de aorta com extensa destruição óssea e dissecação do tecido subcutâneo da parede torácica anterior. Na evolução clínica o paciente mostrou progressiva ulceração cutânea (Figs. 6 e 7) pela dilatação aneurismática, com sangramentos repetitivos e, conseqüentes quedas dos níveis de hematócrito. A despeito de numerosas tentativas de reposições sanguíneas, no dia 14.12.81 ocorreu a ruptura do aneurisma para o exterior com êxito letal.

### Discussão

Trata-se de um caso de volumoso aneurisma da aorta ascendente e croça.

Relata nosso paciente que há 38 anos realizou sorologia para lues, cujo resultado foi positivo, tendo sido, naquela ocasião, medicado com um preparado arsenical conhecido como fórmula 914.

Nosso paciente foi acompanhado até o óbito, por um período de aproximadamente seis meses e meio. Nesse intervalo, submeteu-se a estudo radiológico, que exibiu na parede do aneurisma, particularmente em perfil (Figs. 1 e 2), típicas calcificações<sup>(4,9)</sup>. Nesta ocasião, já eram evidentes as destruições ósseas do manúbrio e porção medial da clavícula direita, sabidamente determinadas pela pulsação e inelasticidade da massa aneurismática<sup>(1)</sup>. Ao longo de duas internações progressivas, nosso paciente apresentou isquemias cerebrais, sem que fosse apontada a etiologia definitiva destas. Nas semanas que antecederam o óbito e, em face a forte suspeita da etiologia luética, solicitaram-se sorologias, inclusive FTA-ABS, que foram negativas. O surgimento de múltiplas úlceras cutâneas tróficas (Fig. 7) e o alargamento da massa precordial indicavam uma tendência à ruptura que também foi sugerida na tomografia. As contínuas perdas sanguíneas pelas úlceras cutâneas determinaram as quedas tensionais e dos valores de hematócrito referidos. Até a ruptura para o exterior, o caso foi considerado

cirurgicamente intratável, limitando-se a terapia a medidas de suporte.

Classicamente, os aneurismas luéticos ocorrem em 90% dos casos na aorta ascendente e croça e, em 10%, na abdominal<sup>(1,7)</sup>. Estas dilatações aórticas crescem às custas de um enfraquecimento da túnica média da parede vascular<sup>(4,9)</sup>, criando condições para que surjam, as mais das vezes, aneurismas saculiformes<sup>(1,7)</sup> que, por expansão, crescem comprimindo, corroendo ou rompendo estruturas vizinhas<sup>(1,7)</sup>. Tem sido descrito que o surgimento do aneurisma torna-se evidente a partir da 1.ª ou 2.ª década após a exposição primária<sup>(2,8,9)</sup>. Mesmo em épocas onde a prevalência dos casos de lues era alta, os aneurismas torácicos luéticos representavam cifras extremamente baixas<sup>(10)</sup>.

A ruptura do presente aneurisma ocorreu para o exterior, havendo intensa infiltração hemorrágica em tecidos adjacentes. A literatura cita que a ruptura dos aneurismas torácicos dá-se para os mais variados sentidos: para o exterior, para o interior da cavidade pericárdica, na luz brônquica, em cavidades pleurais, no mediastino, esôfago e artéria pulmonar<sup>(1,7)</sup>, por exemplo.

O espécime recebido para exame parcial de necrópsia mostrou uma série de achados que progressivamente nos sugeriram a etiologia luética. A dilatação aneurismática rota (Fig. 8) media cerca de 22,0 x 15,0cm, situava-se na aorta ascendente e croça, tinha, como é habitual, a forma sacular<sup>(1,7,8)</sup>, contendo em seu interior trombozes laminares múltiplas e calcificações murais<sup>(9,10)</sup>. O óstio das coronárias, particularmente o da esquerda, mostrava-se reduzido de diâmetro e o anel valvular aórtico mostrava-se enrijecido e dilatado. Os estreitamentos dos óstios coronarianos têm sido descritos com ênfase<sup>(6,8-10)</sup>, determinando manifestações isquêmicas<sup>(9)</sup>. Os cortes histológicos miocárdicos, no nosso caso, mostraram um salpicado difuso de fibroses intersticiais, dominantes no septo interventricular e parede ventricular esquerda, não tendo sido encontradas gomas típicas e, apesar de reiterada

pesquisa, em preparados corados pelo método de Levaditi, também não encontramos treponemas.

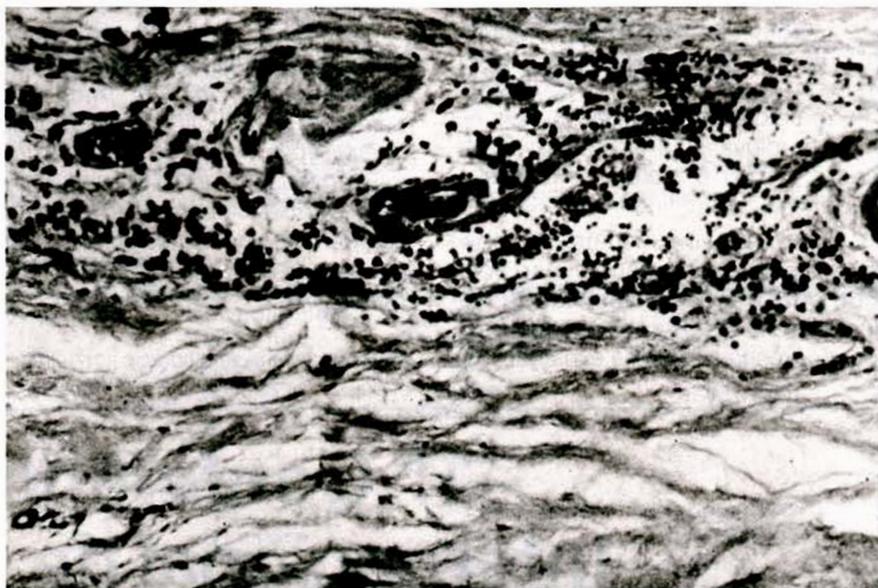
Os cortes histológicos examinados da aorta superpuseram-se às clássicas descrições da mesoaortite luética<sup>(1,4,5,9,10)</sup>, com exuberante fibrose da túnica média da parede vas-

cular (Fig. 9) e, ao nível da adventícia, em praticamente todos os *vasa vasorum*, maciços infiltrados quase que exclusivamente plasmocitários em "colares", ao redor de vasos cujo endotélio era saliente e com luzes exiguas (Fig. 10).

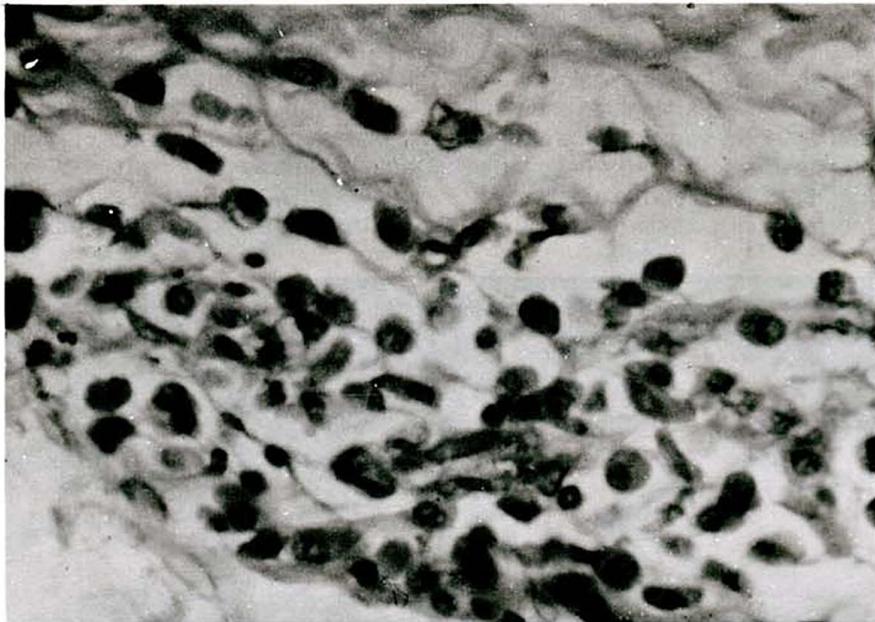
O segmento de aorta não relacio-



**Fig. 8** — Peça de necrópsia revelando o interior de saco aneurismático com trombos murais, permitindo comparar a área cardíaca com a aneurismática



**Fig. 9** — Microfotografia em plena adventícia aórtica, exibindo marcada fibrose e *vasa vasorum* cercados por "colares" linfoplasmocitários (H.E.)



**Fig. 10** — Pequeno vaso adventicial cercado por denso manguito plasmocitário (H.E.400x)

nado ao aneurisma mostrava, na porção interna, alterações ateroscleróticas intensas, o que consideramos como habitual, face a idade do doente.

Os testes sorológicos, em nosso doente, em períodos que antecederam ao óbito, foram negativos, fato que, aliás, pode ocorrer<sup>(2,4,6)</sup>.

O tempo de evolução do aneurisma até sua ruptura, no nosso caso, está de acordo com o período esperado para o surgimento das complicações cardiovasculares na lues<sup>(2,8,9)</sup> e ocorreu, como é habitual, em paciente do sexo masculino<sup>(1,2)</sup>.

O fato de os aneurismas sífilíticos serem pela localização no arco aórtico quase uma exclusividade da lues<sup>(9)</sup> e aliado aos achados de história pregressa, tempo de evolução, as

calcificações murais e, particularmente, os aspectos macro e microscópicos recolhidos do exame de necrópsia parcial, levaram-nos a enquadrar, pelo menos como forte possibilidade, o presente aneurisma como ligado à etiologia luética.

### Summary

*The authors report the rare occurrence of a long standing voluminous precordial aneurysmatic mass in a male patient. Clinical finding from the patient's follow-up treatment up to the spontaneous rupture of the aneurysm are described. Anamnestic data and histopathologic findings point strongly, towards a luetic etiology for the aneurysm.*

**Uniterms:** aneurysm; thoracic aorta; lues

### Referências

- 1. BOGLIOLO — Vasos Arteriais, Venosos e Linfáticos. *In* Patologia Bogliolo, 4ª ed., Ed. Guanabara, 1987.
- 2. DANS PE — The Principles and Practice of Medicine, Twentieth Edition. Chapter, 88, 1035-1041, 1984.
- 3. DRUSIN ML — Syphilis. Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Urologic Clinics North Amer*, 11 (1): 121-130, 1984.
- 4. GIACOMO V e cols. — Gli Aneurismi Lueticici Dell'Aorta Abdominale. *Ital Cardiol*, 10: 1383-1393, 1980.
- 5. GORMSEN H — Postmortem diagnosis of syphilitic aortitis including serological verification on postmortem blood. *Forensic Science Int*, 24 (1): 51-56, 1984.
- 6. HERSKOWITZ e cols. — Syphilitic arteritis involving proximal coronary arteries. *N York St J Med*, 80: 971-974, 1980.
- 7. PANDAY S e cols. — Rupture of syphilitic aneurysm of ascending aorta into main pulmonary artery. Successful emergency repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 83: 470-473, 1982.
- 8. PASSOS MRL, LOPES PC, GUTEMBERG LA — Doenças Sexualmente Transmissíveis. Ed. Cultura Médica Ltda., RJ, 2ª ed., 47-81, 1987.
- 9. ROBBINS SL, KUMAR V — Syphilitic (Luetic) Aortitis and Aneurysm. *In*: Basic Pathology W B Saunders Company, 301-302, 1987.
- 10. SNYDER GA, HUNTER WC — Syphilitic aneurysm of left coronary artery with concurrent aneurysm of a sinus of Valsalva and an additional case of Valsalva aneurysm alone. *Am J Path*, 10: 757-774, 1934.

# 1ª Conferência Internacional de DST e AIDS

3 a 6 de abril de 1990

# Diagnóstico laboratorial da sífilis

Juan Carlos Flichman<sup>1</sup>  
Antônio E. Parisi<sup>2</sup>

## Sífilis

• *Precoce* (primária) — Com diagnóstico e tratamento adequado, cura total: *clínica, imuno-sorológica e psicológica* — “*ad integrum*”. Negativação sorológica em 12 a 18 meses após o fim do tratamento correto.

• *Com cancro* (primária) — Solicitar campo escuro (CE) e/o VDRL\*. Aproximadamente 60% dos casos CE positivos dão VDRL positivo. Esta reação se torna positiva uns 10 dias após FTA-Abs. As reações específicas FTA-Abs\*\*, TPHA\*\*\* neste período se reservam para dados diagnósticos e alta definitiva do paciente, e quando o campo escuro (CE) não permite a detecção de treponema e/o VDRL é não reator (negativo). Antecedentes epidemiológicos e clínicos de sífilis com CE ou VDRL reatores são iguais a diagnóstico de certeza. A sorologia é utilizada para o controle da efetividade do tratamento e da evolução da enfermidade. Este controle se segue só com VDRL quantitativo. Quando em uns dos controles sucessivos, separados por três a quatro meses, o VDRL é não reator, pode solicitar-se uma reação treponêmica específica (FTA-Abs ou TPHA) para alta definitiva do período precoce primário.

• *Precoce* (secundária) — Solicitar, nas lesões úmidas, o CE. Neste período o VDRL é sempre reator e

com os maiores títulos. Informar ao laboratório a presunção de secundarismo para considerar a possibilidade do fenômeno de prozona (excesso de anticorpos cardiolípidicos “*reaginas*”, frente a uma quantidade fina de pseudoantígeno lípidico). Este fenômeno só se dá no secundarismo. Para alta definitiva do paciente, com as reações específicas, seguir o mesmo critério da Sífilis Precoce Primária.

• *Tardia* (latente e tardia propriamente dita: tpd). Possível cura clínica e negativação da sorologia lípidica. Não existe recuperação “*ad integrum*” imunológica ou negativação da sorologia específica.

a. *Latente* — Sorológica, sem sintomas, somente detectada por análises. Este achado se produz como consequência da reatividade do VDRL num controle de rotina e pode causar dificuldades nos exames preadmissionais, forças armadas, pré-nupciais etc...

b. *Tardia* propriamente dita (tpd) — Neste período, aproximadamente em 35% dos casos tem-se VDRL não reator. O diagnóstico de certeza se faz com o VDRL e nos 65% restantes dos casos são necessárias provas treponêmicas específicas (FTA-Abs e TPHA). Este período de sífilis visceral se divide em sintomático — cutâneo-mucoso, neurosífilis, cardiossífilis — e assintomático. Só neste último caso justifica-se o controle do líquido cefalorraquidiano, com reações específicas e não específicas. Em pacientes com sífilis tardia ou latente, não

<sup>1</sup>Representante Argentino da Comissão Mundial de Standards de Laboratório — Membro da Junta Consultiva do Centro de Especialistas em Análises Biológicas de Buenos Aires (CEABI) — Diretor do Grupo de Estudos de Laboratório da União Latino-Americana contra as DST e SIDA  
<sup>2</sup>Bioquímico do Hospital San Isidro — Argentina — Coordenador para Sífilis do Grupo de Estudos de Laboratório da União Latino-Americana contra as DST e SIDA

\* Venereal Disease Research Laboratories (VDRL)  
\*\* Fluorescent Treponem Antibody — absorbed (FTA — Abs)  
\*\*\* Treponema pallidum Hemaglutinação (TPHA)

voltar a pedir reações específicas, porque geralmente elas se mantêm com título reativo. Das sífilis latentes e tardias propriamente ditas, assintomáticas, observa-se:

1. 20% evoluirão para sífilis sintomática.
2. 60% são e serão somente VDRL e FTA-Abs reatoras sem nenhum problema clínico.
3. 20% evoluirão nos próximos 15-20 anos para os itens 1 ou 2.

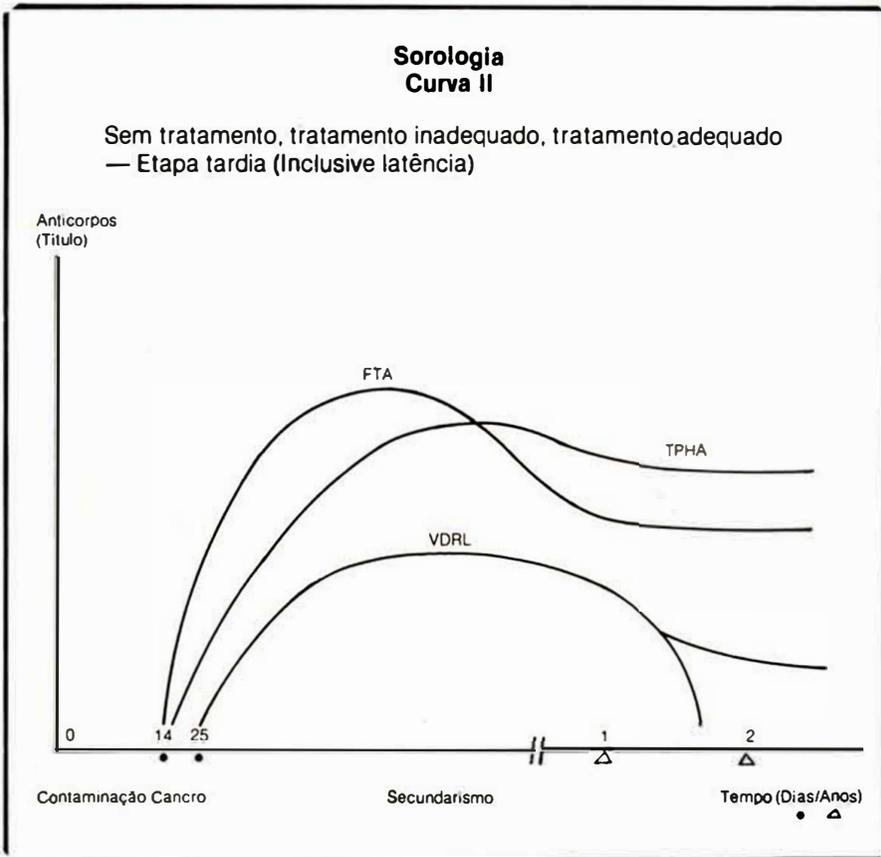
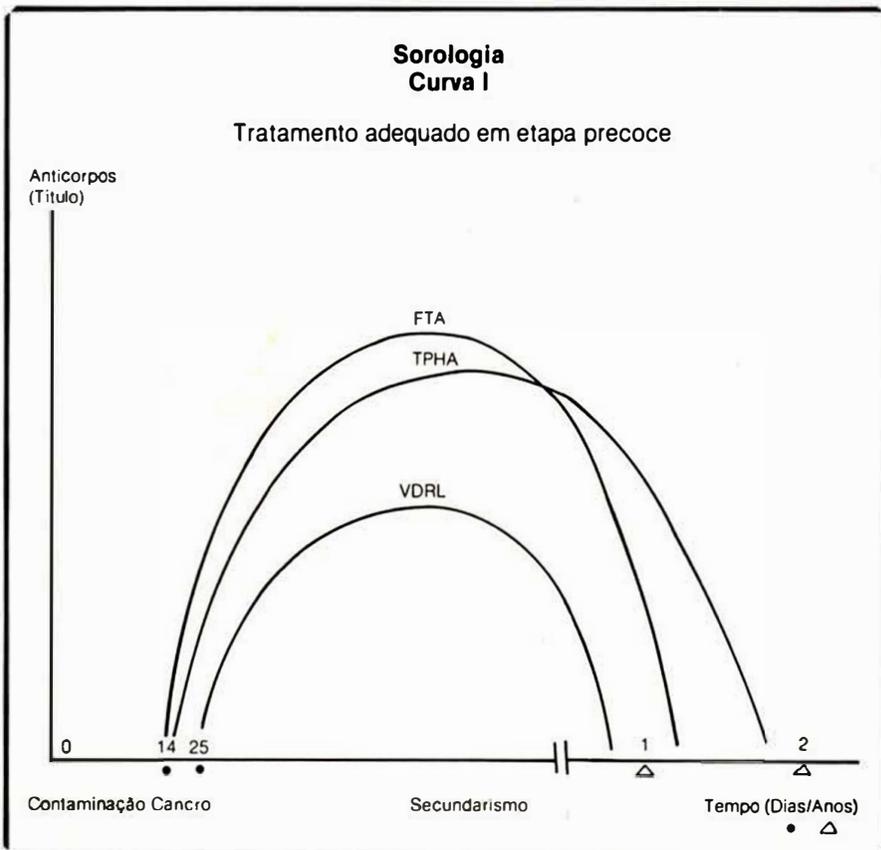
- *Sífilis da gestação* (congênita, neonatal, perinatal, "in utero") — Quando adquirida "in utero", desde o momento da fecundação do óvulo pelo espermatozóide.

1. *Precoce* (OMS — indica desde o momento do nascimento até dois anos de idade; pessoalmente, do ponto de vista laboratorial, reduz este para um ano de idade). Solicitar de acordo com o apresentado na sífilis precoce e secundária.

2. *Tardia* (OMS — depois de dois anos; pessoalmente, depois do primeiro ano). Solicitar de acordo com o Tpd.

3. *Latente* — Filho de mãe sífilítica, sem manifestações clínicas. Comparar os títulos de VDRL mãe/filho, os deste último devem ser iguais ou menores que os da mãe, para considerar a possibilidade de anticorpos lipídicos IgG, transferidos pela placenta de forma passiva. Perante qualquer dado, solicitar IgM para sífilis, para diferenciar processo de transferência passiva com sífilis em atividade, mediante a reação IgM-Abs, IgM-TPHA se cobre todo o espectro sorológico da sífilis.

Mencionamos como reações úteis, sem serem clinicamente mais importantes que as anteriores: RPR (*Rapid Plasm Reagin*) que realizado c/Art (*Automated Reagin Test*), e PTA (*Peroxydase Treponema Antibody or Ability*) microscópico, sífilis ELISA (*Enzima Linked Immuno Sorbent Assay*) macroscópico. A Reação de Nelson e Mayer, que deve ser tida como reação de referência, se conhece como *Treponema pallidum immobilization* (IPI) ou *Test Immobilization Treponema* (III)





## Recomendações

1. Os pacientes devem ter perfeitas condições de higiene corporal
2. O campo escuro não pode ser substituído por colorações que deformem e não permitem diferenciar treponemas saprófitos de patógenos, por sua mobilidade.
3. Controlar IgM específica, quando se detectar atividade sífilítica, em qualquer período luético, especialmente na gestação.
4. Controlar os parceiros sexuais do enfermo três e seis meses após.
5. Solicitar campo escuro (pequena negatividade é obtida, se repetida duas vezes dentro de 48 horas), e seguimento sorológico em toda lesão suspeita clínica ou epidemiologicamente.
6. Todo VDRL reator (positivo) deve ser quantificado.
7. Lembrar que pode haver coexistência de germes produtores de  $\beta$ -lactamase (gonococos e *haemophilus*) que podem ocasionar dificuldades no mecanismo de ação da penicilina, tratamento de eleição da sífilis.
8. Os médicos devem, ao solicitar suas análises laboratoriais, fazer correlação com os antecedentes clínicos, para um melhor resultado laboratorial.
9. Para avaliar o estado imunológico do paciente com sífilis tardia, utiliza-se:
  - Eletroforese de proteínas
  - Quantificação de: IgA, IgG e IgM séricas
  - IgA secretória na saliva e mucosas
  - Complemento total e frações C<sub>3</sub> e C<sub>4</sub>
  - Linfócitos T (Rosetas E), CD<sub>4</sub> e CD<sub>8</sub>
  - Linfócitos B (Rosetas EAC)
  - Beta<sub>2</sub>-microglobulinas
  - Imunocomplexos circulantes
  - Cultivo de linfócitos estimulados por mitógenos

# Como tornar-se Sócio da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis

## Condições Básicas

- 1 — Ter dois anos ou mais de formado
- 2 — Preencher **uma** das exigências abaixo:
  - 2.1. Ser Professor Universitário (área médica);
  - 2.2. Exercer atividade de coordenação, chefia ou supervisão na área de D.S.T. em Serviço Público ou Sociedade Civil;
  - 2.3. Autor ou Co-autor de um ou mais artigos sobre D.S.T.;
  - 2.4. Ter participado de um ou mais evento internacional ou nacional sobre D.S.T.;
  - 2.5. Ter participado de dois ou mais eventos regionais ou locais sobre D.S.T.;
  - 2.6. Ter participado em um evento regional sobre D.S.T. e neste ter apresentado um trabalho científico, ter participado de uma mesa ou proferido palestra.

- OBSERVAÇÕES:**
- 1 — Exige-se comprovação dos títulos (enviar cópias)
  - 2 — É necessário enviar *curriculum vitae* e preenchimento da proposta
  - 3 — Reserva-se a diretoria ou comissão especial a análise de cada proposta. Só depois de um parecer o candidato poderá ser aprovado como Membro Associado da SBDST
  - 4 — O Associado terá direito a receber gratuitamente um exemplar de cada número do Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis
  - 5 — O Associado terá direito a desconto de 50% em todos os eventos da Sociedade, exceto em um evento (anualmente escolhido pela Diretoria) cuja inscrição será grátis
  - 6 — Valor da anuidade: 200 CH (coeficiente de honorário da Associação Médica Brasileira) vigentes no mês da inscrição. O valor total poderá ser dividido em duas parcelas de iguais valores. Valor do CH em novembro de 1989 = NCz\$ 1,60

# O fenômeno da tolerância bacteriana aos antibióticos

Cícero Carlos de Freitas<sup>1</sup>

## Resumo

O tratamento de infecções provocadas por microrganismos, principalmente por bactérias, tem sido um desafio freqüente em clínica, essencialmente, em virtude da competência genético-bioquímica desses agentes patogênicos em desenvolverem resistência a antibióticos. Alguns são os mecanismos através dos quais as bactérias desenvolvem essa resistência, hoje, relativamente bem estudada. Uma nova dificuldade à antibioterapia surgiu com a identificação de bactérias tolerantes. Em uma bactéria tolerante, a atividade bactericida de um antibiótico deve ser, pelo menos, 16 vezes o seu efeito inibitório. Assim, na tolerância a antibióticos, as bactérias desenvolvem defesas, apenas, contra a ação bactericida do antibiótico. O mecanismo da tolerância ainda não é conhecido. Este trabalho consiste em uma breve discussão sobre os níveis atuais dos estudos e dos conhecimentos da resistência e da tolerância, complementada com resultados de nosso Laboratório sobre a tolerância de cepas de *Staphylococcus aureus* (isoladas de pacientes de diferentes setores do HUAP-UFF) a amicacina, cefalotina, cefoxitina, oxacilina e vancomicina.

O combate às infecções provocadas por microrganismos, principalmente por bactérias, tem sido uma preocupação constante em clínica, onde a quimioterapia desenvolvida pelo homem vem sendo superada pela competência genético-bioquímica desses patógenos em desenvolverem mecanismos de defesa contra os agentes químicos por ele empregados. Neste contexto, a resistência bacteriana aos antibióticos merece destaque, tendo em vista a posição relevante das bactérias na escala da etiologia das doenças infecciosas. Alguns dos mecanismos desta resistência são relativamente bem conhecidos, o que permite o desenvolvimento de meios para prevenir ou combater as infecções causadas por bactérias resistentes: outros, contudo, são total (ou parcialmente) desconhecidos, para o infortúnio da antibioticoterapia. Um aspecto, novo, nesta defesa das bactérias contra os antibióticos, é a *tolerância*, de mecanismo(s) não sabido(s), diferente da resistência clássica e de importância na antibioticoterapia.

O combate a qualquer agente etiológico impõe, como condição maior, a obrigação de o profissional da saúde conhecer, muito bem, a bioquímica do agente e do hospedeiro, bem assim, a farmacologia do quimioterápico, sem o que, a quimioterapia poderá ser transformada (através de seus efeitos colaterais) em mais um agressor do organismo invadido, sem

o êxito terapêutico cogitado. Neste ponto, têm função importantíssima, os chamados grupos de controle de infecções hospitalares, que devem agir como elemento de suporte à clínica, quanto às informações sobre: características dos agentes etiológicos, sua incidência na unidade hospitalar, providências preventivas e meios terapêuticos racionais e objetivos para combatê-los.

Desde que as bases genéticas da patogenicidade de um microrganismo somente podem ser expressas, completamente, durante o seu crescimento *in vivo*, é evidente que os testes realizados *in vitro*, com o propósito de identificar esta patogenicidade ou de avaliar efeitos antimicrobianos, são criticáveis; entretanto, a experiência mostra que os resultados obtidos com os sistemas *in vitro* têm sido de grande valia para o entendimento dos fenômenos que ocorrem *in vivo*.

Informações acerca das propriedades de um microrganismo, *in situ*, em um processo infeccioso, são de grande utilidade no desenvolvimento de métodos e técnicas de erradicação da infecção. Tais informações, todavia, são muito escassas nos estudos das infecções em humanos, devido, principalmente, às dificuldades com as experiências *in vivo*. Por outro lado, o aumento da patogenicidade bacteriana, mediante passagens sucessivas em animais, e a sua perda (através de subculturas) são bem conhecidos.

<sup>1</sup> Professor-Adjunto 4 e Chefe do Laboratório de Antibióticos do Instituto de Biologia da Universidade Federal Fluminense — Pesquisador IC do CNPq

O crescimento, por várias gerações, em um meio de cultura padrão, produz bactérias com potenciais de patogenicidade, imunogenicidade e susceptibilidade bastante diferentes daqueles verificados *in vivo*. Uma importante razão para essa discrepância é a flexibilidade estrutural do envelope (parede e membranas) da bactéria. As bactérias, como os outros microrganismos, estão em constantes interações com o seu meio de crescimento, do qual dependem para definir a composição química de seu envelope. Esta composição química, por outro lado, determina o comportamento da bactéria, no tocante à sua interação com o hospedeiro e às suas respostas aos agentes antibacterianos (anticorpos, fagócitos, vírus, enzimas e antibióticos). Estes aspectos são bem analisados, por diferentes autores, e resumidos a seguir.

Em 1971, Lorian<sup>(1)</sup> associou, muito objetivamente, as diferenças das composições químicas da parede e da membrana bacterianas com os mecanismos de ação dos antibióticos. Este autor pôs em evidência, principalmente, os componentes químicos da parede, que permitem diferenciar as bactérias Gram-positivas das Gram-negativas (Fig. 1) e as implicações deste fato nas respostas bacterianas aos antibióticos. Lorian ainda visualizou, esquematicamente, os diferentes sítios de interação dos antibióticos com as bactérias. Este esquema foi atualizado (Fig. 2) e publicado por um de seus colaboradores brasileiros, Freitas<sup>(2)</sup>.

Em 1977, Costerton<sup>(3)</sup> enriqueceu o trabalho do Professor Lorian<sup>(1)</sup>, ao discutir a participação da parede e da membrana citoplasmática das bactérias, na regulação do complicado trânsito molecular e iônico entre a bactéria e o seu meio. Colocando essas organelas como definidores da permeabilidade da bactéria a moléculas e íons, Costerton nos oferece uma visão bastante detalhada da composição química da parede e da membrana bacterianas, caracterizando, de modo aprofundado, as diferenças entre bactérias Gram-positivas e bactérias Gram-negativas. Além disto, ele discute o papel daque-

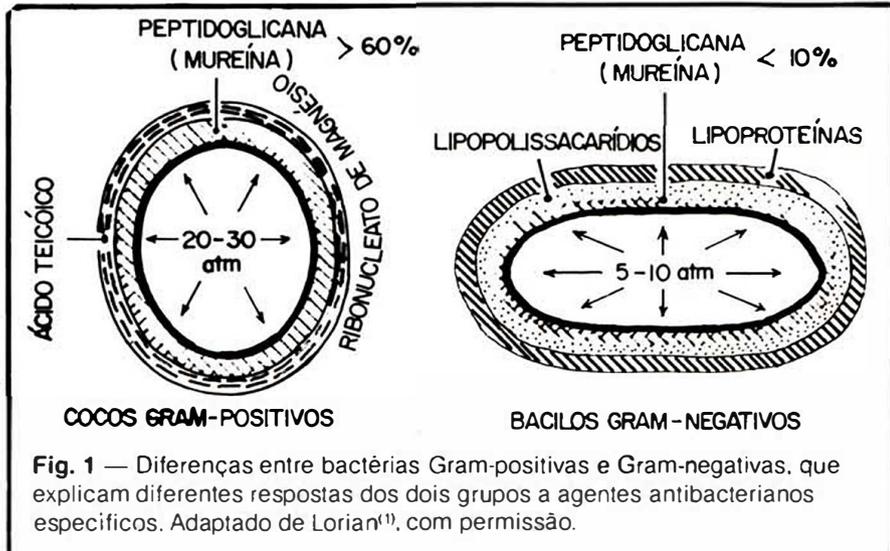


Fig. 1 — Diferenças entre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, que explicam diferentes respostas dos dois grupos a agentes antibacterianos específicos. Adaptado de Lorian<sup>(1)</sup>, com permissão.

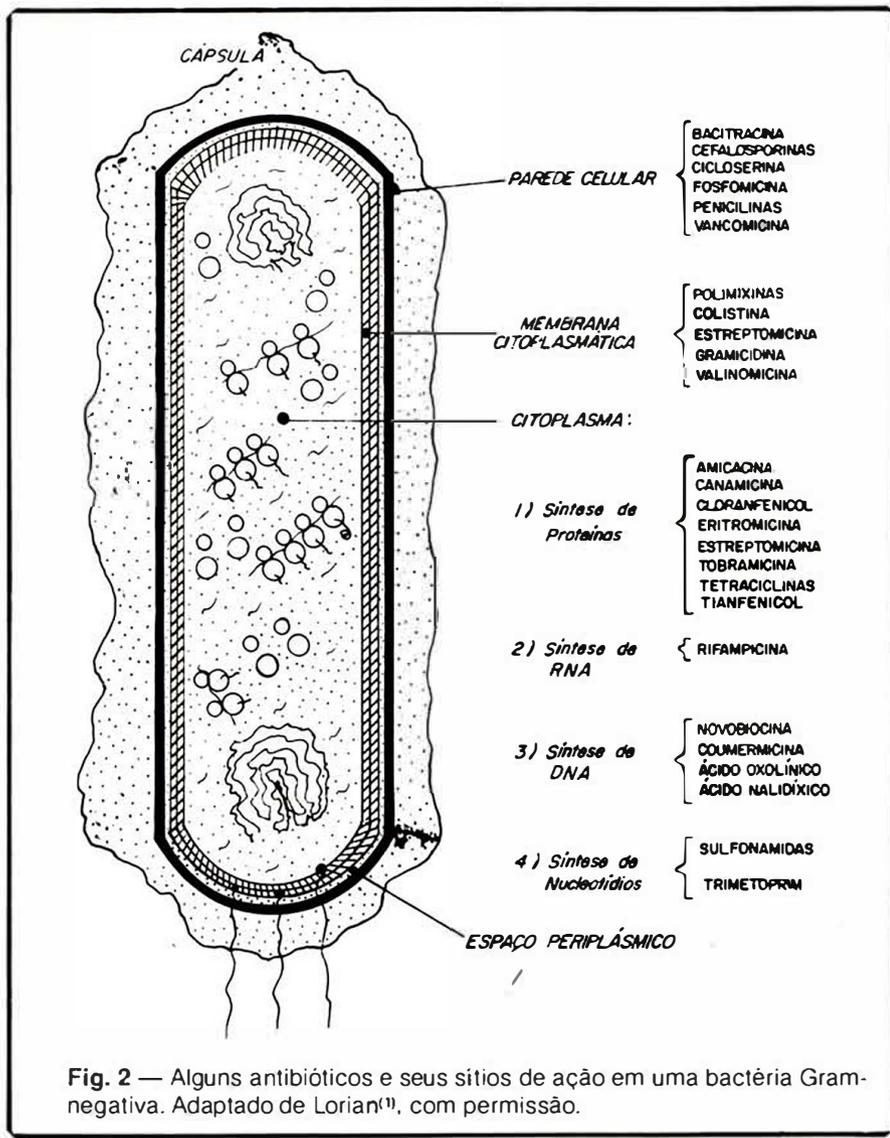


Fig. 2 — Alguns antibióticos e seus sítios de ação em uma bactéria Gram-negativa. Adaptado de Lorian<sup>(1)</sup>, com permissão.

as estruturas nos seguintes planos: a. permeabilidade, b. patogenicidade, c. imunogenicidade, d. fagocitose e e. resistência a antibióticos. É indiscutível a relevância deste trabalho, quando sabemos que os antibióticos, em sua grande maioria, devem entrar na bactéria, a fim de alcançarem os seus sítios de ação (vias metabólicas vitais: síntese de DNA, de RNA, de proteínas, de mureína, etc.).

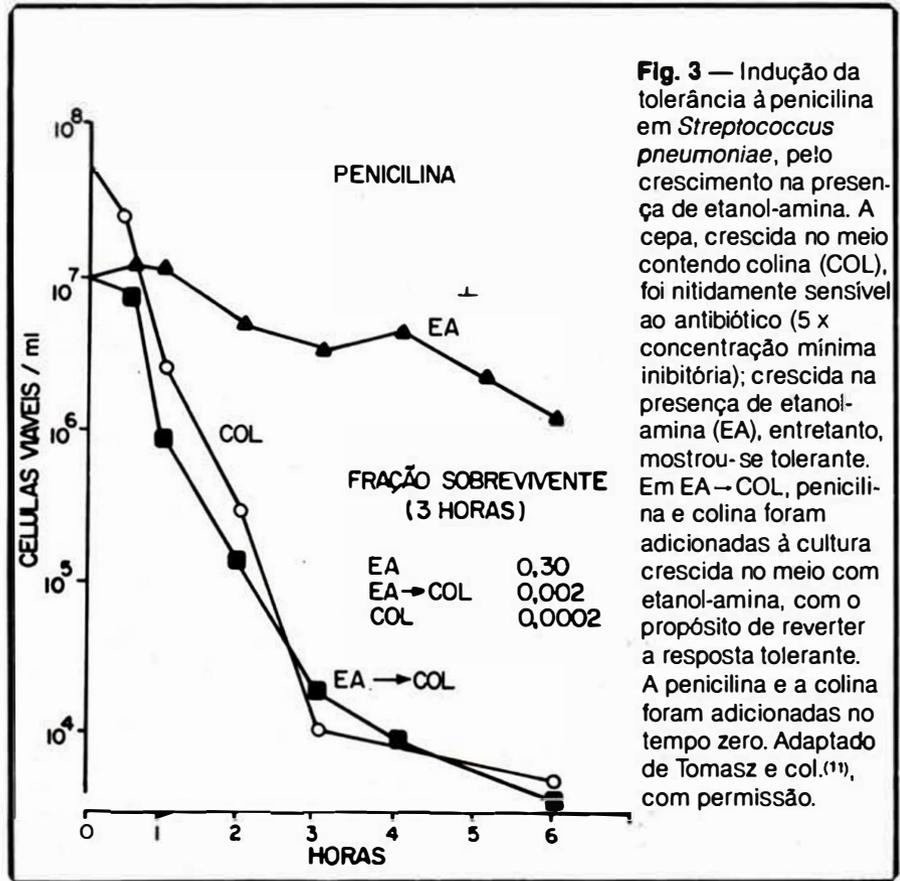
Brown & Williams<sup>(4)</sup> e Williams<sup>(5)</sup> deram ainda mais evidência ao papel da anatomia da bactéria na sua patogenicidade. Segundo estes autores, para provocar uma resposta infecciosa, a bactéria deve exibir as seguintes propriedades: a. ser capaz de vencer as barreiras dos revestimentos dos tecidos e invadir o organismo do hospedeiro, b. multiplicar-se em seus tecidos, c. resistir às defesas (humorais e celulares) e d. provocar a infecção. Na maioria dos casos, estas propriedades são grandemente aumentadas, em virtude da natureza química da superfície da bactéria. Por outro lado, não há mais dúvidas de que a composição química da superfície da bactéria e as suas propriedades biológicas são determinadas pelas condições de crescimento, tais como: restrição de nutriente; velocidade do crescimento; crescimento em suspensão (ou em superfície); ou presença de concentrações submínimas inibitórias de antibióticos, que induzem as chamadas formas aberrantes<sup>(6)</sup>, as quais, de acordo com o tipo químico de droga, perdem ou ganham aderência tissular, característica essencial à patogenicidade de um microrganismo<sup>(7)</sup>.

Essas modificações nas composições químicas da parede e/ou da membrana bacteriana(s), decorrentes das condições de crescimento, conferem uma característica peculiar ao envelope da bactéria, conhecida como plasticidade fenotípica. Graças a esta plasticidade, as bactérias podem variar a resposta aos agentes físicos, químicos ou biológicos, tanto *in vitro*, como *in vivo*. Assim, uma determinada bactéria poderá passar de sensível a resistente (e vice-versa) ou de não tolerante a tolerante (e vice-versa), a uma certa droga, como conseqüência de uma

simples modificação em seu meio de cultura ou das condições de crescimento no sítio de infecção. *Pseudomonas aeruginosa*, crescida em meio sem magnésio, perde a sensibilidade ao EDTA<sup>(8)</sup> e à polimixina B, dependendo da presença de outros cátions no meio<sup>(9)</sup>. Bactérias se tornam resistentes a beta-lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas), mediante modificações dos sítios de interação desses antibióticos: proteínas ligadoras de penicilinas (PLPs), encontradas na membrana citoplasmática e imprescindíveis à síntese da parede<sup>(10)</sup>. O ferro é um dos fatores que favorecem o crescimento de microrganismos (inclusive bactérias), *in vitro*; no organismo, contudo, a concentração deste mineral é muito baixa, o que representa um mecanismo de defesa contra infecções, porque, nestas condições, o tempo de geração das bactérias é sensivelmente aumentado.

Uma das experiências, que melhor demonstram a importância das condições de crescimento na composi-

ção química da bactéria e na sua resposta a antibióticos, é aquela realizada por Tomasz e col.<sup>(11)</sup>, em 1970. Crescendo *Streptococcus pneumoniae* em meio contendo etanolamina (EA), em substituição à colina (COL), estes pesquisadores conseguiram suprimir a atividade autolítica, normalmente desencadeada pela agressão da cultura com penicilina (ou outros inibidores da síntese da parede). Nestas condições, embora a concentração mínima inibitória (CMI) fosse a mesma encontrada na cepa selvagem, ao contrário desta, a cepa crescida na presença da EA não lisava e perdia a viabilidade muito lentamente: a concentração mínima bactericida (CMB) estava muito mais alta. Este aspecto da CMB é mostrado na figura 3. Com esta experiência, surgiu um novo conceito na Microbiologia, o de *bactéria tolerante*, aquela que apresenta uma relação: CMB/CMI  $\geq$  16<sup>(12)</sup>. A tolerância a antibióticos é um fato de importância concreta na antibioticoterapia<sup>(13)</sup>, como veremos mais adiante.



**Fig. 3** — Indução da tolerância à penicilina em *Streptococcus pneumoniae*, pelo crescimento na presença de etanol-amina. A cepa, crescida no meio contendo colina (COL), foi nitidamente sensível ao antibiótico (5 x concentração mínima inibitória); crescida na presença de etanol-amina (EA), entretanto, mostrou-se tolerante. Em EA → COL, penicilina e colina foram adicionadas à cultura crescida no meio com etanol-amina, com o propósito de reverter a resposta tolerante. A penicilina e a colina foram adicionadas no tempo zero. Adaptado de Tomasz e col.<sup>(11)</sup>, com permissão.

## Resistência a antibióticos

O problema da resistência bacteriana aos quimioterápicos surgiu, na prática médica, com o uso das sulfonamidas. Tão logo estas drogas foram empregadas, com pleno êxito, em 1935, no combate às infecções provocadas por bactérias, os primeiros casos de resistência começaram a aparecer entre gonococos e estreptococos do grupo A. Este fato motivou Ernest Chain e col.<sup>(14)</sup> a retomarem as pesquisas com a penicilina, que, embora descoberta por Alexander Fleming, em 1929<sup>(15)</sup>, ainda não havia sido obtida em condições de pureza compatíveis com o uso clínico, mesmo porque, o sucesso das sulfonamidas havia inibido aquelas pesquisas. Em 1940, graças aos trabalhos de Chain e col.<sup>(14)</sup>, a penicilina foi empregada como agente terapêutico<sup>(16)</sup>, principalmente, contra as bactérias resistentes às sulfonamidas.

No início da década de 50, o problema da resistência recrudescceu, com o aparecimento de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à penicilina<sup>(17)</sup>. Estudos com estas cepas mostraram que elas produziam uma enzima (penicilinase) capaz de destruir a penicilina. Por volta de 1960, muita atenção passou a ser dada às beta-lactamases (penicilinas e cefalosporinas), face às proporções epidêmicas dos estafilococos beta-lactamase-positivos<sup>(17)</sup>. As pesquisas evoluíram e beta-lactâmicos beta-lactamase-resistentes foram obtidos, como a meticilina (uma penicilina semi-sintética) e as cefalosporinas. As bactérias, contudo, não se deram por vencidas e desenvolveram mecanismos de resistência a esses novos beta-lactâmicos, principalmente, através de modificações de seus receptores (sítios de interação), as hoje conhecidas proteínas ligadoras de penicilinas (PLPs). Atualmente, muitas são as bactérias resistentes a antibióticos (diferentes dos beta-lactâmicos), pela produção de enzimas inativadoras: cloranfenicol-acetil-transferase, para o cloranfenicol<sup>(18)</sup> e fosfo-transferases, adenilil-transferases e acetil-transferases, para os aminoglicosídeos<sup>(19)</sup>. Além disso, as bactérias investiram nas

modificações bioquímicas que alteram a permeabilidade da parede e das membranas aos antibióticos<sup>(20-22)</sup> e/ou a interação destes com os seus sítios de ação<sup>(23)</sup>: PLPs, RNAs (e proteínas) ribossomais, DNA-girase, RNA-polimerase, etc. Tais modificações tornam os antibióticos inócuos às bactérias, sem prejudicar a sua fisiologia.

O combate à resistência bacteriana continua sendo um desafio à pesquisa científica: novos antibióticos são isolados ou sintetizados; em contrapartida, novos mecanismos de defesa são desenvolvidos pelas bactérias, em função de seu enorme potencial genético-bioquímico. Usando este potencial, as bactérias vão superando o poder inovador do homem (com toda a sua biotecnologia) e resistindo à antibioticoterapia, com "armas" cada vez mais poderosas, como os plasmídeos e os transposons, que podem ser transferidos entre elas, conferindo-lhes maior competência de defesa. Assim, elas se defendem dos antibióticos, através de modificações bioquímicas, tais como: mudanças de permeabilidade; produção de enzimas inativadoras de antibióticos; e eliminação ou modificação de sítios de ação de antibióticos, de modo a impedir os efeitos inibidores destes sobre os mecanismos de síntese de macromoléculas (DNA, RNA, proteínas e mureína). Enquanto a célula bacteriana desenvolve esses mecanismos de resistência, sem comprometer a sua fisiologia, o homem tem dificuldades de neutralizá-los, principalmente, pela obrigação de racionalizar a antibioticoterapia, a fim de evitar os efeitos colaterais dos antibióticos e não favorecer a seleção de bactérias resistentes e tolerantes aos mesmos. Esta luta pela racionalização da antibioticoterapia tem levado a pesquisa científica a perseguir um melhor entendimento dos mecanismos genético-bioquímicos através dos quais as bactérias desenvolvem defesas contra os antibióticos. Uma consequência, direta e efetiva, do melhor entendimento desses mecanismos foi a procura, bem sucedida, de inibidores de beta-lactamases<sup>(17)</sup>. Alguns desses inibidores, já em uso clínico (em asso-

ciações com beta-lactâmicos), são: sulbactam, izumenolidio, ácido clavulânico, ácido olivânico e ácidos holopenicilânicos<sup>(17)</sup>.

## Bactérias tolerantes

Como dissemos anteriormente, o conceito de bactéria tolerante surgiu com a experiência de Tomasz e col.<sup>(11)</sup>, resumida na fig. 3. A tolerância bacteriana a antibióticos difere, essencialmente, da resistência, no seguinte aspecto: nas cepas resistentes, os valores das concentrações mínimas: inibitória (CMI) e bactericida (CMB) estão altos (em relação àquelas das cepas sensíveis), mas, CMB = CMI; na tolerância, porém, os valores são diferentes, com a CMB muito mais alta do que a CMI, de tal modo que:  $CMB/CMI \geq 16$ <sup>(12)</sup>. Uma bactéria tolerante, portanto, desenvolve a competência genético-bioquímica de, através de mecanismo(s) ainda não conhecido(s), diminuir, apenas, o efeito bactericida do antibiótico (CMB), sem alterar o seu efeito inibitório (CMI).

Em 1974, Best e col.<sup>(24)</sup> vincularam a tolerância à clínica, ao identificarem uma cepa (Evans) tolerante à oxacilina, entre alguns isolados de *Staphylococcus aureus*. A cepa Evans tinha, praticamente, a mesma CMI das outras, mas não lisava, quando agredida com concentrações muito acima da CMI. Usando critério semelhante, Mayhall e col.<sup>(25)</sup>, em 1976, e Sabath e col.<sup>(26)</sup>, em 1977, constataram uma surpreendente taxa de cepas tolerantes, entre amostras clínicas de *S. aureus*. Por volta de 1984, o número de cepas de bactérias tolerantes ao tratamento com penicilina incluía mais de 20 espécies<sup>(13)</sup>. Se todas essas cepas foram selecionadas pelo tratamento, ainda não está claro. As condições de crescimento e o tratamento com antibióticos permitem a seleção de cepas tolerantes, *in vitro*. Seria surpresa se isto não ocorresse *in vivo*, apesar da existência de fatores antagonísticos: lisozima, fagocitose e sistema imune. Sobre este aspecto, é significativo o fato de muitas cepas clínicas tolerantes serem isoladas de sítios de infecções de difícil acesso ao sistema imune: endocar-

dite valvular, meningite e outros<sup>(27)</sup>.

Sob uma perspectiva da antibioterapia, devemos realçar o seguinte exemplo: Pulliam e col.<sup>(28)</sup> demonstraram que endocardites (provocadas com cepas tolerantes de *Streptococcus sanguis* em coelhos) eram mais facilmente debeladas com penicilina G-procaína, do que aquelas conseguidas com cepas não tolerantes. Exemplos semelhantes são citados na literatura<sup>(29,30)</sup>, mostrando uma clara relação entre tolerância e eficácia de tratamento: para vencer a tolerância, é preciso aumentar (substancialmente) a dose e o tempo de ação do antibiótico, com os riscos inerentes.

### Tolerância em *Staphylococcus aureus* no HUAP-UFF

A tolerância aos antibióticos amicacina, cefalotina, cefoxitina e oxacilina foi determinada em 51 amostras de *Staphylococcus aureus* isolados de pacientes atendidos nos diversos setores do HUAP-HFF, tendo em vista o uso mais freqüente daquelas drogas no combate às estafilococcias diagnosticadas na Instituição. Porque a vancomicina é o antibiótico escolhido para tratar as infecções (mais rebeldes) provocadas por *S. aureus*, as cepas identificadas como tolerantes (CMB/CMI  $\geq 16$ ) para os quatro antibióticos acima mencionados foram testados com a vancomicina. Em nossas experiências, cultura em fase exponencial de crescimento foi inoculada ( $10^5$  ufc/ml) em cada um de uma série de 12 tubos contendo o antibiótico em concentração decrescente (diluição à metade). Após 24 horas a 37°C, a CMI foi determinada como a menor concentração do antibiótico capaz de inibir o crescimento (macroscopicamente detectável) da cultura. Então, 10 $\mu$ l foram piaqueados, as placas foram incubadas a 37°C (durante 24 horas), as colônias contadas e a CMB definida como a menor concentração da droga que matou 99,9% do inóculo.

Os nossos resultados constituem a tabela 1 e se enquadram no seguinte contexto de discussões. A tolerância apresentou esta ordem de prevalência: oxacilina (22%), cefalotina (12%), amicacina (9%) e cefoxitina

**Tabela 1** — Tolerância a antibióticos (CMB/CMI  $\geq 16$ ) em cepas de *Staphylococcus aureus* do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP)

| Antibióticos     | Nº de cepas tolerantes |
|------------------|------------------------|
| Amicacina (Am)   | 4 (8,88%)              |
| Cefalotina (Ce)  | 6 (11,76%)             |
| Cefoxitina (Cx)  | 1 (1,96%)              |
| Oxacilina (Ox)   | 11 (21,56%)            |
| Vancomicina (Va) | 0 (0,00%)              |

Tolerância: Ox > Ce > Am > Cx > Va. Cepa tolerante CMB/CMI  $\geq 16$  (Rajasheskaraiah, Ann Intern Med, 93: 796-800, 1980).

(2%). Nenhuma das cepas tolerantes a estes antibióticos exibiu tolerância à vancomicina. Tendo em vista que a oxacilina (o mais usado) e a cefoxitina (o menos usado) exibiram, respectivamente, a maior e a menor taxa de tolerância, os nossos resultados levantam a questão: a tolerância pode ser induzida pela freqüência de uso do antibiótico? Eles sugerem, também, que a vancomicina deve ser a droga de preferência para o combate das infecções provocadas por aqueles *S. aureus* tolerantes. Esta tolerância, contudo, não impossibilita o emprego daqueles antibióticos no tratamento daquelas infecções, desde que as doses possam ser adequadas ao valor mínimo de 16 x CMI, em função da solubilidade e dos efeitos colaterais de cada droga.

### Discussões e conclusões

Apesar de os estudos sobre os mecanismos de ação de antibióticos e mecanismos genético-bioquímicos de defesas das bactérias contra esses agentes terem feito indiscutíveis progressos nos últimos anos, a sobrevivência bacteriana à antibioticoterapia continua sendo um desafio em clínica<sup>(31,32)</sup>. Se, por um lado, o homem isola ou sintetiza novos antibióticos, pelo outro, as bactérias ampliam, a todo instante, o seu "arsenal" de defesas, recorrendo aos mecanismos que possibilitam a neutralização dos efeitos (inibitório, bacteriostático, bactericida e bacteriolítico) dessas drogas. Esses mecanismos vão desde a alteração da permeabilidade da parede e/ou das membranas, pas-

sando pela produção de enzimas inativadoras dos antibióticos, até a modificação dos seus sítios de ação. As bactérias dispõem, ainda, de plasmídios e transposons, por meio dos quais difundem, entre si, a competência genético-bioquímica que lhes confere esses mecanismos de defesa<sup>(2)</sup>.

À clássica resistência bacteriana aos antibióticos, caracterizada por valores aumentados das concentrações mínimas: inibitória (CMI) e bactericida (CMB), em relação aos valores das cepas sensíveis, somou-se, desde o início da década de 70, a tolerância (mais um obstáculo à antibioticoterapia). Na cepa tolerante, a CMI é a mesma da cepa sensível; a CMB, contudo, é muito mais alta, de tal modo que: CMB/CMI  $\geq 16$ . Do ponto de vista terapêutico, para matar a cepa resistente, basta alcançar a CMI (= CMB), no sítio de infecção; a morte da cepa tolerante, entretanto, exige, pelo menos, 16 x CMI. Esta exigência para combater as cepas tolerantes levanta dois aspectos importantes, no plano clínico: 1º o conhecimento da CMB (e não apenas da CMI) é fundamental, na orientação à antibioticoterapia; e 2º o aumento da concentração do antibiótico, para atingir a CMB (16 x CMI, no mínimo), no sítio de infecção. Esta necessidade de aumentar a concentração do antibiótico poderá resultar em uma das duas seguintes conseqüências: 1ª o não atingimento da CMB, no sítio da infecção, frustrando a cura, principalmente, em pacientes imunossuprimidos<sup>(33)</sup>; e 2ª o desencadeamento dos chamados efeitos colaterais dos antibióticos.

No nosso exemplo com as cepas de *S. aureus*, ficou evidente que a tolerância deve ser motivo de alerta para os clínicos, na medida em que foi verificada nos testes com os 4 antibióticos usados pelo Hospital no combate às estafilococcias. O fato de aquelas cepas tolerantes serem, além de sensíveis, não tolerantes à vancomicina representa uma certa conveniência, em termos de antibioticoterapia. Esta conveniência, contudo, é relativa, face aos diversos efeitos desta droga, devido às suas propriedades irritantes, tóxicas e alergizantes. Desses efeitos, os mais rele-

vantes são a nefrototoxicidade e a ototoxicidade.

Concluindo, devemos afirmar que, no HUAP-UFF, como em qualquer outro hospital, há que se estabelecer uma vigilância permanente sobre a prevalência da resistência e da tolerância bacterianas aos antibióticos, a fim de que o seu corpo clínico possa realizar uma antibioticoterapia racional e efetiva. Esta tarefa é da competência dos grupos de todos os profissionais envolvidos com a saúde pública, aos quais cabe, também, a importante missão de estimular a organização de rotinas e de prescrições antimicrobianas, nas disciplinas e/ou nos setores clínicos da unidade.

Por outro lado, devemos incentivar e desenvolver estudos sobre a tolerância bacteriana a antibióticos em outras bactérias, como: *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, entre outras, a fim de estabelecer as causas dos insucessos terapêuticos, condição imperativa na orientação, segura, de um tratamento eficaz.

### Agradecimentos

Este trabalho foi realizado com as ajudas materiais da PROPP-UFF, do CNPq (Proc. 406659/87-7/BM/FV), e da FAPERJ (Proc. E-29/170.660/88). Também contamos com as colaborações pessoais da Farmacêutica-Bioquímica Regina Carmen Espósito, da Bolsista de Iniciação Científica Mayre Aparecida Borges da Costa (Proc. CNPq 802152/87-2) e do Bolsista de Apoio Técnico Ivan Miguel Mendes Martins (Proc. CNPq 373028/87-3).

Um agradecimento especial a Eugênio Carlos da Rocha, pelo excelente trabalho de datilografia.

### Referências

1. LORIAN V — The mode of action of antibiotics on Gram-negative bacilli. Arch Intern Med, 128: 623-632, 1971.
2. FREITAS CC — Aspectos Genético-bioquímicos da Resistência Bacteriana aos Antibióticos. Em: Zanon U, Neves J — Infecções Hospitalares: prevenção, diagnóstico e tratamento. MEDSI, Rio de Janeiro, 1987.
3. COSTERTON JW — Cell Envelope as a Barrier to Antibiotics. In: Schlessinger D (ed) — Microbiology. American Society for Microbiology, Washington, DC, 1977.
4. BROWN MRW, WILLIAMS P — The influence of environment on envelope properties of bacteria in infections. Ann Rev Microbiol, 39: 527-556, 1985.
5. WILLIAMS P — Role of the cell envelope in bacterial adaptation to growth *in vivo* infections. Biochemie, 70: 987-1011, 1988.
6. LORIAN V, ATKINSON B — Abnormal forms of bacteria produced by antibiotics. Am J Clin Pathol, 64: 678-688, 1975.
7. SHIBLAM — Effect of antibiotics on adherence of microorganisms to epithelial cellsurfaces. Rev Infect Dis, 7: 51-65, 1985.
8. BROWN MRW, MELLING J — Loss of sensitivity to EDTA by *Pseudomonas aeruginosa* grown under conditions of Mg-limitation. J Gen Microbiol, 54: 439-444, 1969.
9. BROWN MRW, MELLING J — The role of divalent cations in the action of polymyxin B and EDTA on *Pseudomonas aeruginosa*. J Gen Microbiol, 59: 263-274, 1969.
10. MALOUIN F, BRYAN LE — Modification of penicillin-binding proteins as mechanisms of beta-lactam resistance. Antimicrob Agents Chemother, 30: 1-5, 1986.
11. TOMASZ A, ALBINO A, ZENATI E — Multiple antibiotic resistance in a bacterium with suppressed autolytic system. Nature, 227: 138-140, 1970.
12. RAJASHEKARIAH KR, RICE T, RAS VS, MARCH D, RAMAKRISHNA B, KALLICK CA — Clinical significance of tolerant strains of *Staphylococcus aureus* in patients with endocarditis. Ann Intern Med, 93: 796-800, 1980.
13. TUOMANEN E, DURACK DT, TOMASZ A — Antibiotic tolerance among clinical isolates of bacteria. Antimicrob Agents Chemother, 30: 521-527, 1986.
14. TOMASZ A — From penicillin-binding proteins to the lysis and death of bacteria: a 1979 review. Rev Infect Dis, 1: 434-467, 1979.
15. FLEMING A — On the antibacterial action of cultures of penicillin, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. Br J Exp Pathol, 10: 226-236, 1929.
16. ABRA-

HAMEP, CHAIN E, FLETCHER CM, FLOREY HW, GARDNER AD, HEALTY NG, JENNINGS MA — Further observations on penicillin. Lancet, 2: 177-188, 1941.- 17. MITSCHER LA — Chemistry of newer antibiotics directed toward overcoming bacterial resistance. Bull NY Acad Med, 63 (3): 269-294, 1987.
- 18. SHAW WV — Bacterial resistance to chloramphenicol. Br Med Bull, 40: 36-41, 1984.
- 19. PHILLIPS IA, SHANNON K — Aminoglycoside resistance. Br Med Bull, 40: 28-35, 1984.
- 20. HANCOCK REW — Role of porins in outer membrane permeability. J Bacteriol, 169: 929-933, 1987.
- 21. CHOPRA J — Antibiotic resistance resulting from decreased drug accumulation. Br Med Bull, 40: 11-17, 1984.
- 22. CUCHURAL GJ, HURLBUT S, MALAMY MH, TALLY FP — Permeability to beta-lactams in *Bacteroides fragilis*. J Antimicrob Chemother, 22: 785-790, 1988.
- 23. REYNOLDS PE — Resistance of the antibiotic target site. Br Med Bull, 40: 3-10, 1984.
- 24. BEST GK, BEST NH, KORAL AV — Evidence for participation of autolysins in bactericidal action of oxacillin on *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother, 6: 273-277, 1974.
- 25. MAYHALL CG, MEDOFF G, MARR JJ — Variation in susceptibility of strains of *Staphylococcus aureus* to oxacillin, cephalothin and gentamicin. Antimicrob Agents Chemother, 10: 707-712, 1976.
- 26. SABATH LD, LAVADIER M, WHEELER N, BLAZEVIC D, WILKINSON BJ — A new type of penicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Lancet, i: 443-444, 1977.
- 27. HANDWERGER S, TOMASZ A — Antibiotic tolerance among clinical isolates of bacteria. Rev Infect Dis, 7: 368-386, 1985.
- 28. PULLIAM L, INOKUCHI S, HADLEY WK, MILLIS J — Penicillin tolerance in experimental streptococcal endocarditis. Lancet, ii: 957, 1979.
- 29. BRENNAN RO, DURACK DT — Therapeutic significance of penicillin tolerance in experimental streptococcal endocarditis. Antimicrob Agents Chemother, 23: 273-277, 1983.
- 30. LOWY FD, NEUHAUS EG, CHANG DS, STEIGBIGEL NH — Penicillin therapy of experimental endocarditis induced by tolerant *Streptococcus sanguis* and non-tolerant *Streptococcus mitis*. Antimicrob Agents Chemother, 23: 67-73, 1983.
- 31. REUBEN AG, MUSHNER DM, HAMILL RJ, BROUCKE I — Polymicrobial bacteremia: clinical and microbiologic patterns. Rev Infect Dis, 11 (2): 161-183, 1989.
- 32. FREITAS CC, ESPÓSITO REC, CABALLIDO JM, ARAGÃO VGT — Resistência e tolerância a antibióticos em cepas de *Staphylococcus aureus* isoladas de pacientes do HUAP-HFF. Rev Bras Med, 46 (7): 312-316, 1989.
- 33. SANDE MA — Antimicrobial therapy of infections in patients with AIDS — An overview. J Microb Chemother, 23: 63-65, 1989.

# Jornada do Instituto Alfred Fournier

SIMPÓSIO EUROPEU SOBRE PAPILOMAVIRUS NA PATOLOGIA HUMANA

Diretor Científico: Dr. Joseph Monsonogo  
25, Boulevard Saint-Jacques — 75014 — Paris  
Tel.: (1) 45.81.45.11 — Telex: 205925 F

Inscrições e Solicitação de Programa:  
MFC

10, Rue de la Paix — 75002 — Paris  
Tel.: (1) 45.65.28.89 — Telex: 205925

# Papulose bowenóide

## Doença sexualmente transmissível?

Heitor Alberto Jannke<sup>1</sup>  
Tomaz B. Isolan<sup>2</sup>

**S**ob a designação hoje consagrada de papulose bowenóide<sup>(2)</sup> é conhecida uma entidade clínico-patológica relativamente nova, posto que tem apenas duas décadas desde que assim foi descrita<sup>(1,2,4)</sup>. Doença de Bowen multicêntrica pigmentada<sup>(1)</sup>, acantoma multicêntrico bowenóide, carcinoma "in situ" bowenóide<sup>(4)</sup>, são exemplos de sinônimos propostos para casos de papulose bowenóide. Estas designações idênticas da papulose bowenóide podem correr o risco de, se mal interpretadas, levar a intervenções cirúrgicas extensas ou até a radioterapias, desnecessárias e altamente lesivas para uma entidade de curso habitualmente benigno<sup>(2,4)</sup> e prevalente em mulheres ou homens jovens<sup>(1,2)</sup>. Cabe portanto selecionar as entidades que mais frequentemente entram no diagnóstico diferencial da papulose bowenóide e daí firmar parâmetros diferenciais. Assim clinicamente são cogitados no diagnóstico diferencial o condiloma acuminado, a ceratose seborréica, as verrugas vulgares, os nevos, o líquen plano rubro, a psoríase<sup>(1)</sup> e particularmente o carcinoma escamoso intra-epitelial, *morbus Bowen*<sup>(2)</sup>. Des-

tes gostaríamos de tomar a liberdade de também selecionar três entidades clinicamente relevantes na esfera das doenças sexualmente transmissíveis. Num trabalho magnífico<sup>(2)</sup> estas três entidades foram colocadas lado a lado e assim individualizadas (Quadro 1).

Estes parâmetros diferenciais certamente não esgotam nem atualizam totalmente o assunto, mas podem ao menos auxiliar na distinção das três entidades.

A papulose bowenóide que se caracteriza macroscopicamente por pápulas elevadas de superfície lisa, por vezes verrucosa<sup>(2)</sup>, solitárias ou múltiplas, azul-avermelhadas ou marroms, distribui-se as mais das vezes

nas regiões anogenitais, pênis (pré-púcio e glândula), perineo e vulva<sup>(1,2,4)</sup> ou em outras regiões menos comuns como a pele do abdômen, axila e mamilo<sup>(1)</sup>. Os achados microscópicos da papulose bowenóide superpõem-se aos de um carcinoma "in situ" do epitélio escamoso<sup>(2,3)</sup>. As lesões da papulose bowenóide crescem num período de dois meses a onze anos com um tempo médio de oito meses, ocorrendo em cerca de 10% dos casos em grávidas<sup>(1,2)</sup>.

Os achados microscópicos do condiloma acuminado e do *Morbus Bowen* são típicos e facilitados desde que também se conheçam os dados clínicos dos casos em questão. É essencial o diagnóstico preciso da

**Quadro 1**

| Achados     | Condiloma acuminado                    | Papulose bowenóide                     | Morbus Bowen   |
|-------------|--|--|--|
| Idade       | Jovens (20 — 40a)                      | Jovens (15 — 40a)                      | Acima de 50a   |
| Macroscopia | Pápulas múltiplas                      | Pápulas múltiplas                      | Placa  |
| Crescimento | Neoformação e confluyente              | Neoformação e confluyente              | Aumento por crescimento periférico                     |
| Evolução    | Crescimento rápido, regressão possível | Crescimento rápido, regressão possível | Crescimento lento, evolução à Ca invasor sem regressão |
| Histologia  | Atipias raras                          | Atipias obrigatórias                   | Atipias obrigatórias                                   |
| Bioquímica  | Di/poliploidia                         | ?                                      | Aneuploidia  |

Trabalho da Faculdade de Medicina — Universidade Federal de Pelotas — RS

<sup>1</sup>Professor Adjunto de Patologia da UFPEL — RS

<sup>2</sup>Professor Assistente de Urologia da UFPEL — RS e Vice-Presidente da S.B.D.S.T.

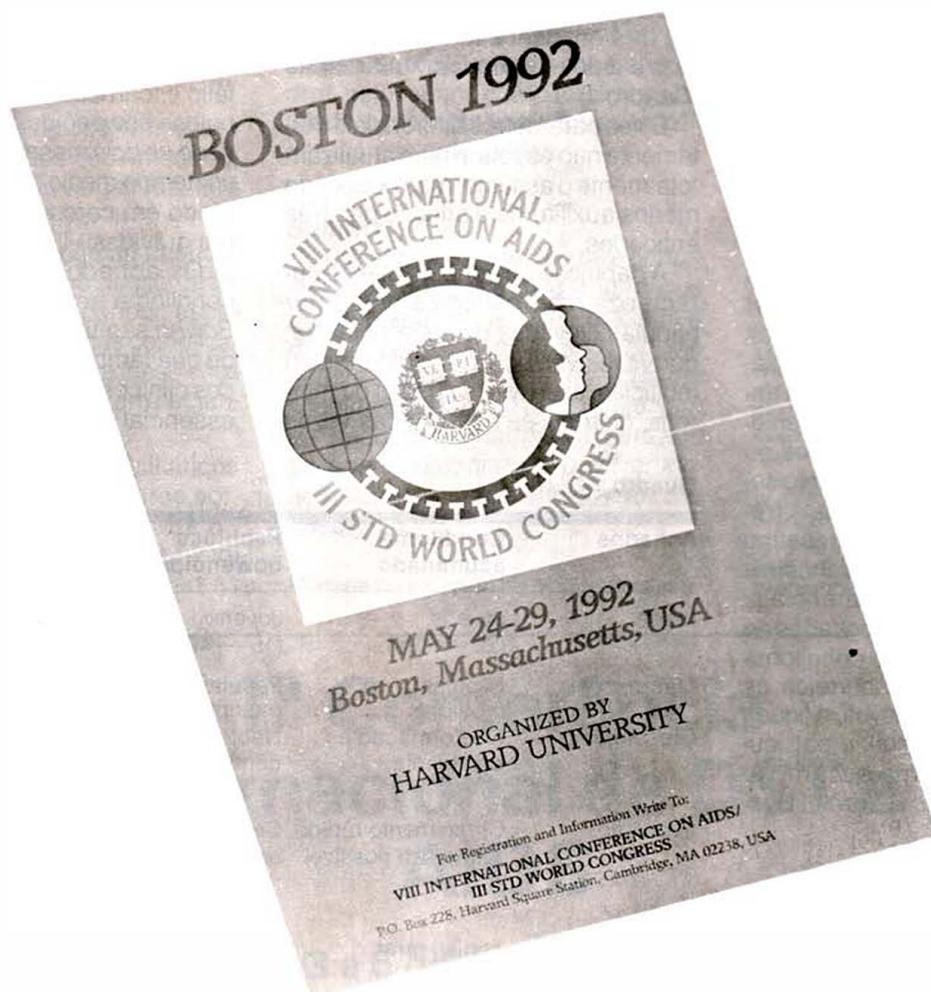
papulose bowenóide por biópsia, uma vez que sabidamente ela pode ser tratada com métodos agressivos como a excisão local, a aplicação de 5-fluoruracil, eletro ou laserterapia local<sup>(1,2,4)</sup>, ou até mesmo regredir espontaneamente<sup>(2,4)</sup>, ou em contrapartida, raramente sofrer recorrência<sup>(1)</sup>, ou mais remotamente ainda evoluir a um carcinoma invasor<sup>(1)</sup>. Assim, é imperativo o entrosamento contínuo entre o clínico e o patologista, na troca de informes e discussão para culminar com um diagnóstico preciso e um seguimento clínico pós-terápico adequado, muito particularmente na papulose bowenóide. É temerário por outro lado também estabelecer-se um diagnóstico histológico de Morbus Bowen, isoladamente, se se desconhecer a apresentação clínica da lesão.

Nesse breve comentário centramos a atenção na papulose bowenóide, uma entidade que pelo seu curso clínico é em síntese até pseudomaligna<sup>(3)</sup>. É sabido que os condilomas acuminados são em geral lesões sexualmente transmitidas, assim como também que 5% dos carcinomas vulvares tiveram histórias pregressas de condilomas<sup>(2)</sup>. A ponderar é a tendência do enquadramento por parte de alguns autores<sup>(5)</sup> da papulose bowenóide como entidade sexualmente transmitida<sup>(5)</sup>. Neste sentido cabe refletir se a constante tendência da literatura em imputar à lesão uma etiologia viral<sup>(2,4,5)</sup>, se o tropismo das lesões, particularmente pelo epitélio e mucosas escamosas, se a distribuição setorial das lesões em regiões perigenitais em pacientes jovens, se o achado de antígenos do HPV pela

imunoperoxidase<sup>(1)</sup>, se o achado pela técnica de hibridização molecular de DNA do HPV tipo 16<sup>(1)</sup>, se a ocorrência pregressa de herpes ou condilomas e mais o fato de se acharem as vezes elementos histológicos semelhantes ao condiloma em papuloses bowenóides<sup>(2)</sup> talvez não possam reforçar esta tendência?

## Referências

- 1. YAO S FU, REAGAN JW — Pathology of the Uterine Cervix, Vagina, and Vulva. In: Major Problems in Pathology. W.B. Saunders Company, 21: 157-158, 1989.
- 2. GROULS V — Die bowenoide Papulose. Pathologie, 4: 149-153, 1983.
- 3. HERMANEK P — Gastkommentar zum Artikel "Bowenoides Carcinoma — *in situ* — Bowenoides Papulose der Anogenitalregion. Colo Proctology, 6 (1): 12, 1984.
- 4. KRÖPFLE, OBERHAMMERE — Bowenoides Carcinoma — *in situ* — Bowenoides Papulose der Anogenitalregion. Colo-Proctology, 6 (1): 9-12, 1984.
- 5. MURPHY WM — Urological Pathology. W. B. Saunders Company, pag. 396, 1989.



# ÍNDICE REMISSIVO

Volume 1  
1989

DST — J bras Doenças Sex Transm, 1 (1-3): 1-108, 1989

## I — Índice de Matérias

### A

|                         |            |
|-------------------------|------------|
| AIDS .....              | (3): 87-89 |
| antivirais .....        | (3): 81-85 |
| sarcoma de Kaposi ..... | (1): 15-19 |
| Aneurisma de aorta      |            |
| sífilis .....           | (3): 92-96 |
| Antivirais              |            |
| AIDS .....              | (3): 81-85 |

### C

|                 |            |
|-----------------|------------|
| Cancro          |            |
| mole .....      | (3): 75-79 |
| Chlamydia       |            |
| infecções ..... | (1): 5-14  |

### D

|                        |            |
|------------------------|------------|
| DST                    |            |
| ácidos nucléicos ..... | (1): 23-28 |
| diagnóstico .....      | (1): 23-28 |

### G

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| Gardnerella vaginalis ..... | (2): 67-69 |
|-----------------------------|------------|

### H

|                      |            |
|----------------------|------------|
| Hepatite aguda       |            |
| A e B .....          | (2): 41-45 |
| Herpes genital ..... | (1): 21-22 |
|                      | (2): 65-66 |

### P

|                            |            |
|----------------------------|------------|
| Papilomavírose .....       | (1): 29-35 |
| Papulose                   |            |
| bowenóide .....            | (3): 97-98 |
| Paracoccidiodomicose ..... | (2): 71-72 |

### S

|                          |             |
|--------------------------|-------------|
| Sarcoma de Kaposi        |             |
| AIDS .....               | (1): 15-19  |
| Sífilis .....            | (2): 47-60  |
| aneurisma de aorta ..... | (3): 92-96  |
| laboratório .....        | (3): 99-102 |

### T

|                             |              |
|-----------------------------|--------------|
| Terapêuticas .....          | (2): 39-40   |
| Tolerância bacteriana ..... | (3): 103-108 |

### V

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| Vaginose                    |            |
| Gardnerella vaginalis ..... | (2): 67-69 |

## II — Índice de Autores

### A

|                        |            |
|------------------------|------------|
| Abrahão MCY .....      | (3): 92-96 |
| Abrão H .....          | (1): 23-28 |
|                        | (2): 67-69 |
| Almeida Filho GL ..... | (1): 29-35 |
| Aquilla IA .....       | (3): 92-96 |

### F

|                   |              |
|-------------------|--------------|
| Flichman JC ..... | (3): 99-102  |
| Fonseca CG .....  | (1): 29-35   |
|                   | (2): 71-72   |
| Freitas CC .....  | (3): 103-108 |

### G

|                |            |
|----------------|------------|
| Gomes NH ..... | (3): 92-96 |
|----------------|------------|

### I

|                 |            |
|-----------------|------------|
| Isolan TB ..... | (3): 97-98 |
|-----------------|------------|

### J

|                 |            |
|-----------------|------------|
| Jannke HA ..... | (3): 92-96 |
|                 | (3): 97-98 |

### L

|                |            |
|----------------|------------|
| Lopes PC ..... | (1): 29-35 |
|----------------|------------|

### M

|                   |            |
|-------------------|------------|
| Märth P-A .....   | (1): 5-14  |
| Martins ECS ..... | (2): 71-72 |
| Mendes ARG .....  | (3): 92-96 |

### N

|                |            |
|----------------|------------|
| Netto PG ..... | (1): 15-19 |
|----------------|------------|

### O

|                    |            |
|--------------------|------------|
| Oliveira LHS ..... | (1): 21-22 |
|                    | (1): 29-35 |
|                    | (3): 81-85 |

### P

|                  |             |
|------------------|-------------|
| Parisi AE .....  | (3): 99-102 |
| Passos MRL ..... | (1): 29-35  |
|                  | (2): 47-60  |
|                  | (2): 71-72  |
|                  | (3): 75-79  |

### R

|               |            |
|---------------|------------|
| Reis RJ ..... | (3): 92-96 |
|---------------|------------|

### S

|                 |            |
|-----------------|------------|
| Saraça GO ..... | (2): 71-72 |
| Setúbal S ..... | (1): 15-19 |
| Silva PRN ..... | (2): 41-45 |
| Storer GA ..... | (3): 92-96 |

### T

|                       |            |
|-----------------------|------------|
| Tarlé SF .....        | (2): 65-66 |
| Taylor-Robinson ..... | (1): 5-14  |

### V

|                  |            |
|------------------|------------|
| Veronesi R ..... | (3): 87-89 |
|------------------|------------|

### Z

|                    |            |
|--------------------|------------|
| Zajdenverg R ..... | (1): 15-19 |
|                    | (2): 71-72 |