

JB

VOLUME 9

DST

Nº 5 - 1998

Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis

**Editor Convidado
Paulo César Giraldo**



Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis
Órgão Oficial do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis
MIP/CMB/CCM/Universidade Federal Fluminense
INDEXADA: LILACS

SUMÁRIO



Jornal Brasileiro de Doenças
Sexualmente Transmissíveis

EDITORIAL

EDITORIAL	3
------------------------	----------

ARTIGOS

VULVOVAGINITES - ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS VULVOVAGINITIS - EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS	4
<i>Geraldo Duarte, Daniel Vincent Landers</i>	
CORRIMENTO VAGINAL NA INFÂNCIA: COMO ABORDÁ-LO MANAGEMENT OF VULVOVAGINITIS DURANG CHILDHOOD	15
<i>Nilma A. Neves</i>	
CORRIMENTO VAGINAL DURANTE A GRAVIDEZ VULVOVAGINAL DISCHARGE IN PREGNANCY	20
<i>José A. Simões, Paulo C. Giraldo</i>	
VAGINAL CANDIDIASIS: AN INCOMPREHENSIBLE CHALLENGE CANDIDÍASE VAGINAL: UM DESAFIO INCOMPREENSIVO	31
<i>Paulo C. Giraldo, Steven S. Witkin</i>	
O PAPEL DAS HEAT SHOCK PROTEINS NO ENTENDIMENTO DAS INFECÇÕES GINECOLÓGICAS THE HOLE OF HEAT SHOCK PROTEINS REGARDS TO GYNECOLOGICAL INFECTIONS	37
<i>Paulo C. Giraldo, Jose A. Simões, Ayrton D. Ribeiro-Filho, Andreas Neuer, Sandra S. Feitosa, Steve S. Witkin</i>	
VULVOVAGINITES: ASPECTOS DIETÉTICOS E BIOQUÍMICOS BIOCHEMICAL AND NUTRITIONAL ASPECTS OF VULVOVAGINITIS	43
<i>Linhares IM; Miranda, SD; Vergolino, RVD; Caetano, ME & Peixoto, S.</i>	
VULVOVAGINITES EM MULHERES INFECTADAS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA VULVOVAGINITIS IN HIV INFECTED WOMEN	48
<i>Ayrton D. Ribeiro Filho, Paulo C. Giraldo, José C. Gama da Silva, José A. Simões, Luis J. da Silva, Iara M. Linhares</i>	
CARTA AO EDITOR	54
<i>Jussara Schwind Pedroso Stussi</i>	



EDITORIAL

PAULO GIRALDO

Por muitos e muitos anos, as Vulvovaginites, mais especificamente o Corrimento Vaginal, vêm sendo encaradas de forma simplista e com grande desconsideração por parte dos ginecologistas, cientistas e também pelas próprias mulheres. Entretanto, é impossível continuar desconsiderando em nossos dias, a importância que estes processos disfuncionais e infecciosos do trato genital desempenham tanto no contexto da homeostase orgânica da mulher, como também no envolvimento significativo em outras doenças mais graves.

O corrimento vaginal é talvez a causa mais freqüente de procura de atendimento ginecológico, motivando um gasto de aproximadamente 15 milhões de dólares anuais no Bra-

sil, podendo produzir alterações hormonais, infecciosas e imunológicas e também emocionais na mulher.

Infelizmente, o conhecimento das causas básicas e principalmente da fisiopatogenia que propiciaria a instalação dos processos infecciosos vaginais, ainda é muito limitado. Este desconhecimento pode gerar dificuldades para que as medidas preventivas possam ser implementadas e favorecer as complicações advindas destas patologias, principalmente no período gestacional onde as suas conseqüências podem ser mais marcadamente notadas (trabalho de parto prematuro, rotura precoce de membranas, infecção puerperal, etc.).

A intenção de juntar num mesmo número do Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmen-

te Transmissíveis, vários artigos pertinentes ao processos infecciosos e disfuncionais da vagina, tem por objetivo, além de revisar e atualizar o assunto, a principal missão de despertar o interesse para alguns aspectos polêmicos relacionados às novas áreas da clínica que extrapolam os conhecimentos microbiológicos tradicionais.

Espero que todos aqueles que tenham a oportunidade de ler estes artigos, sintam-se estimulados a estudar mais sobre as vulvovaginites e, na medida do possível passem a desenvolver um raciocínio mais crítico sobre as formas apropriadas de diagnóstico e tratamento.

Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Universidade de Campinas



ARTIGO

VULVOVAGINITES – ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS VULVOVAGINITIS – EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS

GERALDO DUARTE¹, DANIEL VINCENT LANDERS²

RESUMO

Neste artigo são abordados os aspectos epidemiológicos das vulvovaginites sob uma perspectiva evolutiva e assistencial, enfocando praticamente todas os grupos etiológicos dessa afecção. Ressalta-se a influência negativa das discordâncias conceituais, terminológicas e etiológicas das vulvovaginites sobre suas avaliações epidemiológicas e a necessidade de se estabelecer um consenso sobre estas questões.

Confirma-se que as vulvovaginites ligadas à vaginose bacteriana, candidíase e tricomoníase são as mais prevalentes, abordando sua frequência e seus fatores predisponentes e de recorrência. Destaca-se também a importância das outras causas de vulvovaginite, alertando para suas dificuldades diagnósticas e sugerindo incorporá-las, metódica e definitivamente, no grupo dos diagnósticos diferenciais das causas de vulvovaginites.

*Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo¹
Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences of
University of Pittsburgh²
Grant FAPESP 97/05813-5*

Palavras-chave: vulvovaginites, epidemiologia, vaginose bacteriana, *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*
Keywords: vulvovaginitis, epidemiology, bacterial vaginosis, *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*

ABSTRACT

This article describes the epidemiologic aspects of vulvovaginitis on an evolutionary and care perspective, pointing out the most important etiologic groups of this disease. One of its focus is on the negative influence from the disagreement of definition, terminology and etiology of vulvovaginitis on its epidemiological evaluation, and the necessity to establish a consensus about these questions.

The most frequent causes of vulvovaginitis are bacterial vaginosis, candidiasis and trichomoniasis, highlighting their frequency, predisposition and recurrent factors. The other causes of vulvovaginitis are also very important and we suggest incorporating, in a definitive way, all of them in the differential diagnosis of the causes of vulvovaginitis.

INTRODUÇÃO

Segundo avaliação do *American College of Obstetricians and Gynecologists* em 1996¹, as vulvovaginites representam o problema mais comum na clínica tocoginecológica e são responsáveis por mais de dez milhões de consultas anuais nos Estados Unidos da América (EUA). Sob uma visão holística é possível concluir que os custos decorrentes dessa afecção

transcendem seus aspectos econômicos, trazendo em seu contexto prejuízos adicionais com negativos reflexos sociais, emocionais e reprodutivos. Além do seu elevado custo di-

reto e indireto, causam desconforto físico, stress psicológico, transtornos da sexualidade, dificuldades conjugais e embarços sociais. Ademais, é inegável sua associação com infertilidade, parto pré-termo, amniorrexe prematura e corioamnionite².

Estima-se que o custo direto decorrente das vulvovaginites nos EUA chega a 600 milhões de dólares anuais, cifra que chega a 1,2 bilhões de dólares/ano contabilizando-se adicionalmente seus custos indiretos. Interessante projeção desses mesmos custos foi desenvolvida por Giraldo e cols. (1997)³ para a população brasileira, constatando-se que as vulvovaginites oneram os cofres nacionais em aproximadamente 80 milhões de dólares, mesmo tomando por base números subestimados dessa afecção.

Em decorrência das discordâncias conceituais, etiológicas e das limitações diagnósticas das vulvovaginites, a sua abordagem epidemiológica sofre sérias limitações, frequentemente limitando-se a dados de casuísticas isoladas, inviabilizando comparações abrangentes e mais objetivas. Segundo Sobel (1997)⁴, os motivos das limitações dos dados epidemiológicos sobre vulvovaginites na literatura decorrem, dentre outros fatores, da inespecificidade de suas manifestações clínicas, da abordagem empírica tanto para o diagnóstico como para a terapêutica e da não percepção do risco potencial de complicações graves decorrentes das vulvovaginites pela maioria dos profissionais de saúde.

Entretanto, este relativo ostracismo científico/epidemiológico em relação às vulvovaginites vem sendo modificado nos últimos anos em decorrência de vários fatores, entre eles, a sua associação com a infecção pelo HIV-1. No passado acreditava-se que somente os processos genitais ulcerativos facilitavam a disseminação desse vírus, conceito totalmente modificado na década de 90^{5,6,7,8}. Hoje, não existem dúvidas que todos os processos inflamatórios elicitam migração celular ao sítio da lesão, cé-

O custo direto decorrente das vulvovaginites nos EUA chega a 600 milhões de dólares anuais.

lulas infectadas ou passíveis de infecção pelo HIV-1, aumentando tanto sua infectividade como sua susceptibilidade.

No contexto das mudanças e adaptações globais dos padrões comportamentais verificados nas últimas décadas, observou-se que as infecções genitais veiculadas através do ato sexual também apresentaram notáveis mudanças, resultando em ampliação dos microrganismos implicados na sua gênese e aumento da sua frequência^{9,10}.

Por ser parte comum dos sistemas tegumentar e genital, as doenças da vulva são abordadas tanto por ginecologistas como pelos dermatologistas¹¹. Se por um lado esta dualidade trouxe alguns problemas, a exemplo da nomenclatura diferente, os notáveis avanços propiciados por esta mútua cooperação, possibilitando um melhor entendimento das doenças que afetam este órgão, suplantam essas diferenças.

ETIOLOGIA

Embora as causas mais frequentes das vulvovaginites sejam representadas pela vaginose bacteriana, infecções fúngicas e a tricomoníase, é necessário lembrar que aproximadamente dez por cento dos casos apresentam uma outra etiologia, nem sempre fácil de ser identificada. Logicamente, estes percentuais variam também na dependência dos recursos diagnósticos disponíveis¹². Após análise da literatura pertinente, conclui-se que existe um grande número de tentativas e uma grande falha como resultante das iniciativas de arrolar a uniformização conceitual/etiológica das vulvovaginites, principalmente daquelas de etiologia infecciosa. Independente das causas desta limitação, o que se observa é a falta de uma proposta cientificamente embasada, que justifique incluir esta ou aquela infecção no rol de causas das vulvovaginites. A solução para isto demanda tempo e um grande número de estudos visando especificamente esta caracterização epidemiológica. A grande dúvida para solucionar este impasse é como convencer os especialistas da área para a necessidade dessa *Task Force* visando um "consenso pacificador" a respeito desta síndrome. Até que isto ocorra, conti-

Atualmente considera-se que a vaginose bacteriana é a resultante de uma complexa mudança na flora vaginal

VULVOVAGINITES INFECCIOSAS BACTERIANAS

Neste grupo de vulvovaginites serão abordadas a vaginose bacteriana, as infecções secundárias decorrentes da presença de corpo estranho, alergias, atrofia e necrose medicamentosa.

As vulvovaginites primariamente causadas por Escherichia coli, Streptococcus do grupo A, Staphylococcus aureus e Haemophilus influenzae são menos freqüentes em mulheres adultas, mas não menos importantes, destacando-se sua importância na gênese das vulvovaginites infantis/adolescência e do choque toxêmico.

De maneira geral as vulvovaginites bacterianas representam risco adicional de complicações em usuárias de dispositivo intra-uterino, a exemplo das endometrites, doença inflamatória pélvica e abscessos pélvicos^{2,20,21}.

VAGINOSE BACTERIANA

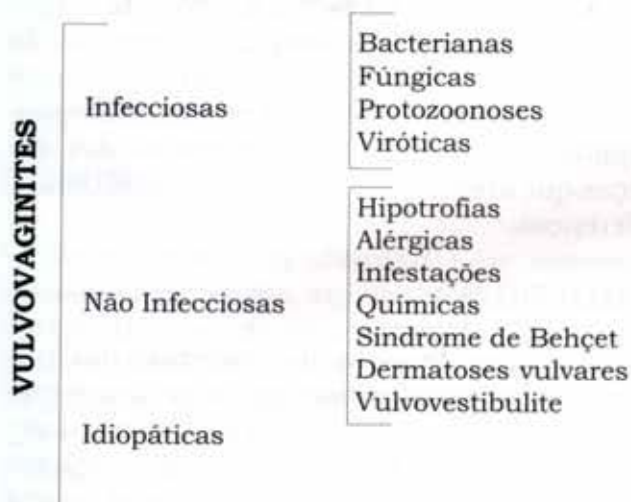
Inicialmente chamada de vaginite inespecífica por Gardner & Dukes (1955)²², a vaginose bacteriana teve várias denominações intermediárias, todas falhas na tentativa de correlacionar sua natureza infectiva ao quadro citohistopatológico. Por sua vez, a designação "vaginose bacteriana" também apresenta inadequação vernacular, que apesar de ser amplamente utilizada, aguarda um nome mais apropriado²³.

Atualmente considera-se que a vaginose bacteriana é a resultante de uma complexa mudança na flora vaginal, decorrente de modificações que reduzem a concentração vaginal de lactobacilos produtores de H₂O₂, permitindo a colonização predominante de germes anaeróbios, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* e de lactobacilos não produtores de peróxido de hidrogênio^{24,25,26}.

A premissa de que a vaginose bacteriana é mais o resultado de uma alteração que propicia infecção oportunista do que uma ação direta dos germes associados, tem apoio no fato de que todos os grupos bacterianos arrolados

nuaremos na dúvida se devemos ou não incluir os microrganismos que infectam apenas epitélio cilíndrico (endocervicite e eventualmente ectocervicites) e os vírus, inexplicável e ostensivamente fora das principais edições sobre o assunto.

No quadro apresentado a seguir estão sumarizados os principais grupos responsáveis pelas vulvovaginites, sem a pretensão de ser a última palavra sobre este quesito, mas apenas uma tentativa de organizar pedagogicamente o texto e alertar os profissionais desta área sobre a necessidade de se trabalhar na direção de um consenso etiológico.



Quadro 1. Sinopse das causas de vulvovaginites

FREQÜÊNCIA E FATORES PREDISPONETES DAS PRINCIPAIS CAUSAS DE VULVOVAGINITES

Com base nos comentários anteriores, deduz-se que a freqüência das vulvovaginites depende de inúmeras variáveis, entre elas as particularidades da população estudada (idade, raça, condições clínicas associadas, nível socioeconômico, hábitos sexuais), a região geográfica onde a pesquisa foi realizada e dos critérios e recursos diagnósticos empregados^{12,13,14,15,16,17,18,19}. Qualquer tentativa de extrapolar estes números para conclusões universalizadas está mais para utopia que para informação científica. Detalhes epidemiológicos sobre os principais grupamentos etiológicos das vulvovaginites serão apresentados a seguir.

nesta alteração podem ser isolados em mulheres sem manifestações clínicas ou exames subsidiários que configurem vaginose bacteriana²⁷.

A despeito das discordâncias conceituais e do anacronismo terminológico, a vaginose bacteriana é, sem dúvidas, a causa mais frequente de vaginites em mulheres na idade reprodutiva, respondendo por aproximadamente metade dos casos. Apesar de sua frequência global estar ligada a algumas características populacionais, o fator que mais influencia sobre essas taxas é a falta de uniformização dos critérios diagnósticos. Considerando todos estes parâmetros, a vaginose bacteriana pode ser diagnosticada entre 10 a 25% das pacientes em clínicas gerais de ginecologia, 5 a 25% entre estudantes colegiais e entre 9,5 a 29% em gestantes. Sua frequência em clínicas de doenças sexualmente transmissíveis varia de 12% a 64%, segundo os vários autores^{21,28}. Aproximadamente 50% das mulheres portadoras de vaginose bacteriana são assintomáticas, levantando um imenso problema ético para aqueles profissionais que resistem à proposta de tratamento de pacientes assintomáticas.

Relembra-se que a raridade do diagnóstico de vaginose bacteriana entre mulheres sem atividade sexual e sua elevada incidência entre mulheres com múltiplos parceiros, fizeram com que os *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC - 1998)²⁹ incluíssem esta patologia entre aquelas transmitidas sexualmente. Entretanto, esta forma de transmissão ainda não está definida claramente, inclusive quanto ao tratamento dos parceiros destas mulheres.

Para o diagnóstico correto da vaginose bacteriana utiliza-se critérios clínicos e laboratoriais, entre eles o padrão homogêneo e leitoso do conteúdo vaginal, a aferição do pH vaginal (>4,5), eliminação de bioaminas voláteis, *clue-cells* e a pesquisa pelo Gram^{30,31}. Segundo Mead & Eschenbach (1998)³², o cultivo do conteúdo vaginal não deve ser utilizado para este diagnóstico, pois induzem mais a erros que acertos. No caso específico da *Gardnerella vaginalis*, 40% das mulheres sem nenhuma alteração clínica ou laboratorial da flora vaginal podem albergar este microrganismo

Vaginose bacteriana pode ser diagnosticada entre 10 a 25% das pacientes em clínicas gerais de ginecologia, 5 a 25% entre estudantes colegiais.

Já se demonstrou que a vaginose bacteriana pode se associar com algumas complicações ginecológicas, a exemplo da doença inflamatória pélvica, abscesso pélvico, infecção pós-

histerectomia e endometrite^{33,34}.

Um dos mais importantes aspectos clínicos da vaginose bacteriana é sua associação com o trabalho de parto pré-termo, amniorrexe prematura e infecção intra-amniótica, potencialmente comprometendo o prognóstico perinatal^{35,36,37,38}. Em 1996, Duarte e cols.³⁹ demonstraram que o trabalho de parto pré-termo incide seis vezes mais em gestações complicadas por vaginose bacteriana. Por isto, recomenda-se a identificação destas pacientes durante o pré-natal e o seu pronto tratamento.

Do ponto de vista epidemiológico, sem dúvidas, o destaque maior da vaginose bacteriana é para sua clara associação com maiores taxas de soroconversão pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1)⁴⁰. Pacientes portadoras de vaginose bacteriana apresentam reduzida quantidade de lactobacilos produtores de H₂O₂, importante fator de defesa contra esse vírus²⁶.

INFECÇÕES SECUNDÁRIAS

As vulvovaginites causadas por infecção secundária decorrem de injúrias específicas aos tecidos desta região e são mais frequentes acompanhando e complicando os diagnósticos de lacerações, presença de corpo estranho, lesões decorrentes de alergia/irritação química e necrose de parede vaginal/ectocérvix após uso de medicamentos.

Não se conhece com exatidão a frequência das vulvovaginites por infecção secundária porque na maioria das vezes apenas o diagnóstico primário é citado. Entretanto, devem ser lembradas, mesmo porque na maioria destes diagnósticos são as manifestações clínicas de vulvovaginite que fornecem os primeiros indícios para sua identificação². Tanto para o diagnóstico da lesão primária como da vulvovaginite é imprescindível a história clínica e o exame físico, tarefas nem sempre fáceis de serem executadas, pois estes diagnósticos são mais frequentes em crianças e vítimas de abuso sexual. Geralmente, nas duas situações as histórias

A vulvovaginite causada pelo Staphylococcus aureus, confirma-se que sua complicação é mais grave que o próprio quadro clínico genital.

clínicas são precárias ou dissimuladas e o exame físico difícil.

Em relação à vulvovaginite causada pelo *Staphylococcus aureus*, confirma-se que sua complicação (síndrome do choque tóxico) é mais grave que o próprio quadro clínico genital. Em ginecologia, o maior número de casos decorre do uso de tampão vaginal durante o período menstrual. Esta situação permite a colonização do meio vaginal por essa bactéria e provoca micro-lacerações da parede vaginal, permitindo que a proteína responsável pelo choque atinja a corrente sanguínea. Deve ficar claro que esta síndrome é mais frequente com uso do tampão vaginal, mas não é exclusiva desta situação²¹.

As infecções secundárias aos processos de necrose decorrentes do uso intravaginal de medicamentos são relativamente frequentes, algumas com resultados extremamente desfavoráveis, obrigando os profissionais responsáveis por estas prescrições a uma avaliação mais criteriosa de suas atitudes. Dentre as drogas que apresentam as mais elevadas taxas dessas complicações estão o 5-fluoruracil e a podofilina, utilizados para tratamento do papilomavírus; a clindamicina, para tratar vaginose bacteriana⁴¹; e outros medicamentos cáusticos utilizados para tratamento empírico de vaginites e ectocervicites.

Vulvovaginites causadas por infecções que ocorrem após crises de alergia tem no prurido, no edema e na intensa exsudação os principais aliados para sua instalação. Geralmente decorrem do uso (sistêmico ou vaginal) de medicações como sulfas, metronidazol, analgésicos sistêmicos e derivados da penicilina. Cremes "afrodisíacos" e desodorantes genitais também são citados. Como as manifestações clínicas da infecção e da alergia são superponíveis, o diagnóstico diferencial encontra algumas dificuldades, fazendo com que o tratamento concomitante das duas afecções seja uma opção lógica.

STREPTOCOCCUS E HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Para Cox (1997)⁴², em estudo realizado na Inglaterra, o *Streptococcus* do Grupo A foi a causa mais frequente de vulvovaginite na infância,

seguido do *Haemophilus influenzae*. A importância do *Streptococcus* como causa de vulvovaginites em crianças e jovens pré-adolescentes foi confirmada por estudos realizados nas Ilhas

Canárias, Inglaterra, Grécia e Estados Unidos da América^{43,44,45,46}.

ESCHERICHIA COLI

Freqüentemente identificada como causa de vulvovaginite, a colonização vaginal por *Escherichia coli* vem despertando interesse impar entre os tocoginecologistas, pediatras e hebeatas. Hoje, sabe-se que sua colonização e capacidade de infecção depende não somente da exposição ao microrganismo, mas também de características genéticas do hospedeiro que atuam na expressão dos receptores específicos para os antígenos de superfície dessa bactéria, explicando porque crianças cuidadas sob o mesmo padrão de higienização perineal apresentam diferentes taxas de colonização e infecção genital. Observa-se também que essa bactéria apresenta uma taxa elevada de colonização vaginal entre mulheres que referem coito anal/vaginal sem os devidos cuidados higiênicos, constituindo um grupo de pacientes que precisa de orientação específica.

Sob a ótica de colonização vaginal pela *Escherichia coli*, talvez as complicações de maior realce sejam as perinatais. Em 1997, Krohn e cols.⁴⁷ demonstraram de forma inequívoca, sua correlação com prematuridade (risco relativo=1,7; 95% CI 1,3-2,3) e baixo peso ao nascer (risco relativo= 2,4; 95% CI 1,0-6,2).

VULVOVAGINITES CAUSADAS POR PROTOZOÁRIOS

Sem dúvidas, a mais freqüente vulvovaginite causada por protozoários é a tricomoníase, responsável por 20% das vulvovaginites⁴. Entretanto, pela intensidade de suas manifestações clínicas e importância como indicador epidemiológico de outras complicações, a vulvovaginite causada pela *Entamoeba histolytica* merece ser referida.

TRICHOMONAS VAGINALIS

Segundo Lossick (1990)⁴⁸, a tricomoníase acomete aproximadamente 180 milhões de mulheres em todo o mundo, a maioria nos países não industrializados. De acordo com esse autor a tricomoníase tem diminuído sua prevalência nos países desenvolvidos. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), a incidência da tricomoníase caiu drasticamente entre as pacientes de melhor poder aquisitivo, mas ainda representa 25% das vulvaginítes em mulheres de baixo poder aquisitivo, com péssimos hábitos higiênicos e múltiplos parceiros sexuais.

O fato de se isolar a *Trichomonas vaginalis* em 30 a 40% dos parceiros das mulheres portadoras de tricomoníase e as elevadas taxas de concomitância com outras doenças sexualmente transmissíveis, selaram a transmissão sexual como a principal forma de disseminação desse protozoário²⁹. Quando diagnosticada em crianças, apesar da possibilidade de sua transmissão por outras vias, a hipótese de abuso sexual deve ser sempre averiguada.

Para o diagnóstico da tricomoníase, algumas variáveis merecem ser comentadas. A primeira delas é que de 30 a 40% das mulheres portadoras de tricomoníase vaginal são assintomáticas, portanto, aguardar sinais ou sintomas para examinar, diagnosticar e tratar estas pacientes parece ser uma conduta eticamente duvidosa, visto a possibilidade de ser sexualmente transmissível. Percentuais mais elevados de pacientes assintomáticas podem ser detectados quando se utiliza técnicas de biologia molecular para o diagnóstico. As manifestações clínicas são dominadas por descarga vaginal de grande volume, amarelo-esverdeada, bolhosa e odor que varia na dependência da flora anaeróbia associada. A imagem colposcópica mostra inúmeros pontos avermelhados decorrentes da ação flagelar sobre a parede vaginal e superfície do colo. Em aproximadamente 70% dos casos estas lesões não apresentam a ampliação necessária para serem detectadas à visão desarmada. O pH geralmente é superior a 4.5.

*A Tricomoníase,
quando diagnosticada
em crianças, a hipótese
de abuso sexual deve ser
sempre averiguada.*

O exame que apresenta a melhor *performance* custo/benefício para o diagnóstico da tricomoníase nos países em desenvolvimento é o "exame a fresco" do esfregaço vaginal. Além de detectar

o protozoário, a abundância de leucócitos no esfregaço é bastante sugestiva deste diagnóstico. As técnicas de biologia molecular apresentam sensibilidade e especificidade elevadas⁴⁹, mas o custo ainda é muito alto. As culturas estão fora de cogitação para a realidade da assistência tocoginecológica não apenas nos países em desenvolvimento, mas em todo o mundo.

De acordo com os dados de Soper e cols. (1990)⁵⁰, a tricomoníase está claramente associada com infecção pós-cirúrgica em casos de histerectomia. Para Simões (1997)⁵¹, o diagnóstico de tricomoníase/vaginose bacteriana durante a gestação elevou em nove vezes a taxa de prematuridade e em seis vezes a taxa de baixo peso ao nascer. Por sua vez, Cotch e cols. (1997)⁵² também demonstraram a associação da tricomoníase com prematuridade (odds ratio=1,3; 95% IC 1,1-1,4) e baixo peso ao nascer (odds ratio=1,3; 95% IC 1,1-1,5), salientando que estas alterações foram mais frequentes em mulheres de cor negra e entre hispânicas. Sem dúvidas, estes resultados reforçam as iniciativas já existentes visando um melhor controle desta vaginite no período pré-natal.

ENTAMOEBIA HISTOLYTICA

A vaginite por *Entamoeba histolytica* é uma complicação da amebíase intestinal e ocorre com mais frequência nas áreas endêmicas dessa parasitose. Sua importância epidemiológica não reside na raridade mas na gravidade das complicações, levando a extensas necroses vaginais. Como não é um diagnóstico usual, dificilmente a amebíase entra na lista dos diagnósticos diferenciais dos agentes etiológicos das vaginítes.

Para explicar como *Entamoeba histolytica* chega até a cavidade vaginal, aventa-se tanto a invasão passiva possibilitada pela higienização perineal deficiente durante as crises diarréicas como a contaminação peniana no relacionamento sexual anal, seguido de relação vaginal sem os cuidados higiênicos básicos.

Atualmente a vulvovaginite fúngica tem sido considerada como a resultante tanto de suas modificações fenotípicas como do ecossistema vaginal.

A vaginite amebiana caracteriza-se por irritação vaginal com exsudação intensa que, se não controlada, evolui para necrose tissular de dimensões variadas⁵³.

VULVOVAGINITES CAUSADAS POR FUNGOS

Os fungos são responsáveis pela etiologia de 20 a 25% das vulvovaginites e dentre eles, a *Candida albicans* é a que apresenta a maior prevalência, sendo responsável por 80 a 92% dos casos confirmados por cultivo⁷⁷. O percentual restante é causado por outras espécies do gênero *Candida* (destacando-se a *Candida glabrata*)^{54,55} e outros fungos, entre eles o *Saccharomyces cerevisiae*¹⁷.

Os dados epidemiológicos sobre a vulvovaginite fúngica são extremamente incompletos em decorrência de algumas variáveis de difícil controle, entre elas a existência de mulheres portadoras assintomáticas (aproximadamente 30%), a não confirmação laboratorial da maioria dos diagnósticos e a auto-medicação, inviabilizando qualquer inferência sobre prevalência global.

Atualmente a vulvovaginite fúngica tem sido considerada como a resultante tanto de suas modificações fenotípicas como do ecossistema vaginal, evocando-se complexas interações que promovem a mudança de simples colonização em infecção. Dentre as condições clínicas capazes de promover estas modificações, as mais frequentes são as imunodeficiências (adquiridas, constitucionais e medicamentosas)^{4,29,56}, *Diabetes mellitus*, uso de antimicrobianos de largo espectro, anticoncepção hormonal oral, duchas vaginais, dispositivo intra-uterino e sexo oro-genital⁵⁷.

Classicamente não se considera a vulvovaginite fúngica como doença sexualmente transmissível, desde que estes microrganismos podem ser isolados em mulheres sem vulvovaginite, ocorrerem em mulheres sem atividade sexual e as taxas de recorrência não serem afetadas pelo tratamento dos parceiros. Entretanto, parafraseando Sobel (1997)⁴, concordamos que "...isto não significa que a transmissão sexual dos fungos causadores de vul-

vovaginites não ocorra ou que ela não seja uma doença sexualmente associada". Sua inclusão no guia de tratamento das doenças sexualmente transmissíveis do CDC confirmam a ten-

dência de considerá-la sexualmente associada²⁹.

No HCFMRP-USP, observamos que 100% das mulheres portadoras da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) e sexualmente ativas, apresentaram pelo menos um episódio de vulvovaginite fúngica no primeiro ano de seguimento clínico na instituição. Não há dúvidas de que a terapia com corticóides também é potencialmente causadora de vulvovaginites fúngicas, entretanto, é difícil estabelecer um diferencial entre a ação do corticóide com a doença de base na gênese desta complicação.

Por sua vez, a utilização de antimicrobianos pode ser seguida de vulvovaginite fúngica em cifras que variam de 25 a 70%²¹. No HCFMRP-USP, tem sido observado que 30% dos tratamentos com ampicilina ou cremes vaginais à base de sulfas são seguidos de episódios de vulvovaginite fúngica.

Atualmente existe uma grande preocupação sobre a venda livre dos medicamentos para tratamento da vulvovaginite fúngica nos EUA, observando-se que existem erros na interpretação dos sintomas em 25% dos casos⁵⁸. Outra preocupação é a emergência de cepas fúngicas resistentes a estes medicamentos e a perpetuação dos casos de candidíase recidivante⁵⁹.

De acordo com os CDC (1998)²⁹, a vulvovaginite fúngica recidivante é definida como quatro ou mais episódios de vulvovaginite anualmente, ocorrendo em menos de 5% dos casos. Na quase totalidade das pacientes a *Candida albicans* é o agente etiológico. Apesar de se conhecer alguns fatores associados (imunodeficiências, uso de corticóides, sexo oral, sexo anal, sexo durante menstruação), sua fisiopatologia ainda não está completamente estabelecida⁶⁰. Já foram evocados os defeitos da imunidade celular, deficiência da imunidade específica da mucosa vaginal em secretar os fatores defensivos contra este fungo e a predisposição genética, mas os estudos não foram conclusivos¹⁶. Os estudos baseados em caracterização genética dos fungos arrolados nesta síndrome tem demonstrado que existe uma persistência das cepas envolvidas, com modificações

fenotípicas, mas sem alterações de seu genoma^{61,62}. Segundo Mafei e cols. (1997)⁶³, estas modificações seriam decorrentes da pressão seletiva imposta pelos antifúngicos. Para Lockhart e cols. (1996)⁶⁴, a presença sinérgica dos diferentes fenotipos da *Candida albicans* resultante de suas modificações periféricas seriam as responsáveis pela eternização do quadro recidivante.

VULVOVAGINITES CAUSADAS POR VÍRUS

As vulvovaginites de causa viral mais frequentes são decorrentes da infecção por papilomavírus, herpes vírus e mais raramente por adenovírus. Salienta-se que as manifestações clínicas das vulvovaginites causadas por esses microrganismos são lideradas por irritação tissular evidente e presença de lesões. Nem sempre apresentam aumento do conteúdo vaginal, frequente nas infecções bacterianas e expresso na forma de corrimento genital.

PAPILOMAVÍRUS HUMANO

Dentre os vários tipos de papilomavirus humano (HPV), aproximadamente 20 podem acometer a genitália humana de forma assintomática, sub-clínica ou manifestando-se clinicamente²⁹. A maioria das lesões condilomatosas são causadas pelos tipos 6 e 11, observando-se que os tipos 16, 18, 31, 33 e 35 associam-se com maior frequência aos processos displásicos e carcinoma da região ano-genital²¹. Entretanto, todos eles podem apresentar quadro clínico de vulvovaginite, sendo frequente a co-existência de outros agentes causadores dessa afecção.

Segundo os CDC (1998)²⁹, ainda não existem dados que amparam cientificamente a introdução rotineira da pesquisa de ácidos nucleicos no diagnóstico e manejo das lesões condilomatosas, apesar da chance de concomitância entre as tipos virais que causam lesões macroscópicas e aqueles ligados aos processos displásicos. Por esse motivo, a opinião dos CDC não representa consenso.

Os tipos 16, 18, 31, 33 e 35 associam-se com maior frequência aos processos displásicos e carcinoma da região ano-genital.

Em decorrência do grande número de casos assintomáticos ou sub-clínicos, a prevalência da infecção pelo HPV é difícil de ser estabelecida. No entanto, sabe-se que são mais frequen-

tes durante a gravidez⁶⁵ e em pessoas com certo grau de imunocomprometimento celular, como ocorre nas pessoas contaminadas com o vírus da imunodeficiência humana e naquelas sob terapia imunossupressora, a exemplo dos transplantados renais. Estes dados epidemiológicos forçaram um repensar nas formas de transmissão deste vírus, outrora classificado como de transmissão sexual exclusiva.

No HCFMRP-USP temos observado uma crescente frequência da infecção pelo HPV, independente da otimização diagnóstica, pois aumentaram os casos clinicamente identificados. Este fenômeno vem sendo universalmente observado desde o início da década de 90.

HERPES VÍRUS

Em aproximadamente 90 a 95% dos casos de infecção genital herpética o vírus herpes simples do tipo 2 (VHS-2) é o agente etiológico envolvido. No restante dos casos isola-se o VHS-1, responsável pela maioria das lesões oro-labiais. Estima-se que existem mais de 45 milhões de pessoas portadoras do HSV-2 nos Estados Unidos da América²⁹.

Como todas as infecções causadas pelos vírus do grupo *Herpes*, a infecção pelo HSV-2 é mais frequente em pacientes com algum grau de imunocomprometimento. O elevado percentual de pacientes portadoras assintomáticas desse vírus limitam os estudos de sua prevalência.

O HSV-2 é um vírus neurotrófico e usa os gânglios posteriores da medula nos períodos de remissão. Suas manifestações clínicas levando a vulvovaginites começam com prurido que evolue para desconforto e dor, formação de vesículas, erosões e formação de crostas. Nos períodos de crise, o quadro clínico é marcado por intenso dolorimento na região afetada²¹.

ADENOVÍRUS

A vulvovaginite causada por adenovírus é rara, sendo relatada em pacientes com Aids

utilizando foscarnet. O quadro clínico de vaginite é inespecífico na sua fase inicial, evoluindo para ulcerações⁶⁶.

A menopausa é marcada por uma notável redução do estrogênio endógeno, causando hipotrofia dos seus órgãos efetores.

CAUSAS NÃO INFECCIOSAS DE VULVOVAGINITES

Mesmo não representando o maior percentual etiológico das vulvovaginites, as causas não infecciosas dessa afecção ocupam lugar de destaque em função das dificuldades diagnósticas e terapêuticas⁶⁷.

HIPOTROFIAS SECUNDÁRIAS

Dentre as lesões hipotróficas vulvares que causam vulvovaginites, sem dúvidas, aquelas secundárias à deprivação estrogênica são as mais freqüentes. Tanto as vulvovaginites hipostrogênicas observadas no climatério como aquelas do período puerperal podem trazer bastante desconforto para as pacientes⁶⁸. A grande diferença entre elas é o prognóstico, observando-se que nas puerperais a tendência é a melhora ao longo de sua evolução, contrariamente ao agravamento verificado entre as mulheres climatéricas não tratadas adequadamente.

A menopausa é marcada por uma notável redução do estrogênio endógeno, causando hipotrofia dos seus órgãos efetores. No contexto de deprivação relativa do estrogênio neste período, a mucosa vaginal e a vulva se ressentem e podem apresentar sinais de vulvovaginite hipotrófica. A história clínica é sugestiva (prurido de intensidade variável, desconforto sexual que pode chegar à dispareunia, perda da umidade vaginal e sintomas urinários). O diagnóstico não é difícil de ser feito, podendo ser confirmado pelo esfregaço vaginal (hipotrofia) e dosagem das gonadotrofinas e do estrogênio^{21,69}.

No período puerperal, a vulvovaginite secundária ao hipostrogenismo apresenta as mesmas manifestações clínicas daquela que ocorre no climatério. Neste período de reparação e recuperação tissular é frequente a associação de vulvovaginite hipotrófica com vulvovaginite de etiologia bacteriana⁴.

ALERGIAS

As reações alérgicas que provocam vulvovaginites podem ser vulvares ou vaginais, observando-se que as vulvares são

mais frequentes.

Dentre os fatores causais ou associados às vulvovaginites alérgicas destacam-se a dermatite de contato (roupa, sabão, látex, desodorante genital, papel higiênico, absorventes e outros produtos da "toilette" feminina)⁷⁰, e a reação sistêmica ao uso de medicações (sulfa, sulfametoxazol-trimetoprim, metronidazol, ácido acetilsalicílico derivados da penicilina). A alergia ao semen, apesar de rara, não pode ser esquecida⁷¹.

INFESTAÇÕES

As infestações também podem causar vulvovaginites e as mais frequentes decorrem da ação do *Enterobius vermicularis* e das infestações por *Phthirus pubis* e *Sarcoptes scabiei*.

Sabe-se que a presença do *Enterobius vermicularis* na vagina pode decorrer de migração ativa ou passiva desse parasita. Higiênização perineal inadequada em crianças e coito anal seguido de coito vaginal (sem os cuidados higiênicos básicos) são importantes dados epidemiológicos que facilitam tanto o diagnóstico como o controle desta peculiar forma de vaginite.

A disseminação do *Phthirus pubis* (pediculose púbica) através da relação sexual é extremamente eficiente, chegando a 95% das oportunidades⁷². Apesar disto, pode ser transmitida através de fômites. Para fechar a cadeia epidemiológica no diagnóstico de pediculose púbica, é necessário avaliar sempre a possibilidade de que a transmissão tenha sido sexual e pode ter ocorrido até um mês previamente ao aparecimento das manifestações clínicas, que são lideradas pelo prurido e irritação vulvar²¹.

Parece não haver dúvidas que a transmissão do *Sarcoptes scabiei* (escabiose) possa ocorrer com elevada eficiência através do sexo⁷³. Entretanto, não é a única forma de disseminação deste parasita²⁹. Para todas as formas de disseminação deste ácaro, a eficiência vai depender do tempo de exposição ao parasita, sen-

O líquen escleroso é a dermatose mais frequente acometendo a vulva e não é apanágio de idade avançada, podendo acometer mulheres jovens.

DERMATOSES VULVARES

do incomum a aquisição do mesmo em contatos rápidos. Suas manifestações clínicas se caracterizam pelo intenso prurido e pequenas lesões decorrentes tanto da invasão tissular do parasita como das escoriações secundárias ao processo de coçagem. Seu período de incubação pode chegar a seis semanas.

QUÍMICAS

Decorre da ação de irritantes químicos na região vulvovaginal, seja como efeito colateral de medicamentos ou decorrentes de ação criminosa ou de auto-mutilação. Algumas vezes, estes mesmos agentes elicitam uma resposta alérgica, outras vezes de necrose tissular, podendo também evoluir para infecções. Dentre as medicações mais envolvidas nestes processos estão a podofilina, podofilox, 5-fluoruracil e creme de clindamicina e ácido tricloroacético com elevada concentração. As substâncias mais comumente usadas com fundamentação criminosa ou de auto mutilação são a soda cáustica, gasolina, removedor de tintas, cola e formicidas. No HCFMRP-USP temos observado uma freqüência crescente de lesões genitais decorrentes da colocação intra-vaginal de pastilhas de permanganato de potássio com finalidades abortivas.

SÍNDROME DE BEHÇET

Dentre as doenças de etiologia indeterminada a síndrome de Behçet é a que mais frequentemente apresenta manifestações vulvovaginais⁷⁴. Esta doença caracteriza-se como uma disfunção vascular sistêmica que, além do quadro clássico de lesões vulvovaginais, olhos e mucosa bucal, acomete também intestinos, coração e cérebros, frequentemente evocando a necessidade de seguimento clínico multidisciplinar. Seu diagnóstico não é fácil, principalmente por não ser lembrada e incluída na lista dos diagnósticos diferenciais de toda lesão genital ulcerada. A informação de concomitância com lesão bucal e/ou ocular é dado epidemiológico precioso para orientar o diagnóstico clínico.

Segundo McKay (1991)¹¹, apesar do termo dermatose vulvar não ser o mais adequado para definir as lesões que representa, substituiu o vocábulo "distrofia" na designação de lesões como o líquen escleroso, outras dermatoses (psoríase, líquen plano, líquen simples) e hiperplasia de células escamosas, que podem ser benignas ou neoplásicas. O principal aspecto epidemiológico das dermatoses vulvares é a sua representatividade como processo pré-neoplásico evolutivo⁷⁵.

O líquen escleroso é a dermatose mais freqüente acometendo a vulva e não é apanágio de idade avançada, podendo acometer mulheres jovens⁷⁶. Esta afecção representou 19,2% dos diagnósticos de um centro de doenças vulvares nos EUA⁷⁷, provocando desconforto, prurido e infecção secundária.

VULVOVESTIBULITES

De acordo com Faro (1996)²⁷, a vulvovestibulite é uma das causas de vulvite, causando desconforto, dor e descarga genital. Entretanto, não existe consenso quanto ao caráter inflamatório da lesão vulvar caracterizada como vulvovestibulite⁷⁸, tampouco sobre seus critérios diagnósticos e terapêuticos^{79,80}.

BIBLIOGRAFIA

1. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY - Vaginitis. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1996; 53:271-280.
2. DUARTE, G. - Diagnóstico e Conduta nas Infecções Ginecológicas e Obstétricas., *Ribeirão Preto; Scala Editora, 1997.*
3. GIRALDO, P.C., RIBEIRO, F. A.D., SIMÕES, J.A., GOMES, F.A.M., MAGALHÃES, J. - Vulvovaginites - Aspectos habitualmente não considerados. *J. bras. Ginec.* 1997; 107: 89-93.
4. SOBEL, J.D. - Current concepts: Vaginitis. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337:1896-1903.
5. KREISS, J., WILLERFORD, D.M., HENSEL, M. - Association between cervical inflammation and cervical shedding of human immunodeficiency virus DNA. *J. Infect. Dis.* 1994; 170: 1597-1601.
6. LAGA, M., MANOKA, A., KIVUVU, M., et al. - Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *AIDS* 1993; 9:1202-1203.
7. MIRANDA, S.D., LINHARES, I.M., FONSECA, A.M., et al. - Infecção pelo HIV e flora microbiana vaginal. *Rev. Ginecol. Obstet.* 1997; 8: 103-106.
8. PLUMMER, F.A. - Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV): Interactions of conventional sexually transmitted diseases, hormonal contraception and HIV-1. *AIDS Res. Hum. Ret.* 1998; 14(Suppl. 1): S5-S10.
9. WASSERHEIT, J.N. - Effect of changes in human ecology and behavior on patterns of sexually transmitted diseases, including human immunodeficiency virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1994; 91: 2430-2435.
10. SIMÕES, J.A., GIRALDO, P.C., RIBEIRO F., A.D., FAUNDES, A. - Prevalência e fatores de risco associados às infecções cervicovaginais durante a gestação. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 1996; 18: 459-467.
11. MCKAY, M. - Vulvar dermatoses. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1991; 34: 614-629.
12. LANDERS, D.V. - Vaginitis/cervicitis - Diagnosis and treatment options in a limited resource environment. *Womens Health Issues* 1996; 6: 342-348.

13. BHATIA, J.C., CLELAND, J., BHAGAVAN, L., RAO, N.S. - Levels and determinants of gynecological morbidity in a district of South India. *Stud. Fam. Plann.* 1997; 28: 95-103.
14. BRITO, E.B., MENEZES, R.C., MARTINS, S.J., BASTOS, M.G., SOUSA, A. - Preliminary study on low trait genital infection and cervical epithelial dysplasia in women from the Parakana tribe of South America. *Rev. Ass. Med. Bras.* 1996; 42: 11-15.
15. FARRINGTON, P.F. - Pediatric vulvo-vaginitis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1997; 40: 135-140.
16. FARO, S., KAUFMAN, R.H. - Vulvovaginitis - A general approach. In: Pastorek II JG (Ed.), *Obstetric and Gynecologic Infectious Diseases*. New York, Raven Press, Ltd. 1994; pp. 77-84.
17. GARCIA-MARTOS, P., MIRA, J., GALAN, F., HERNANDEZ, J.M. - Sexual forms of yeasts in clinical samples. *Mycopathologia* 199; 136: 67-70.
18. AMARAL, E., VILLARROEL, M., RIBEIRO F., A.D., PINTO E SILVA, J.L., FAUNDES, A. - Risk factors for HIV-1 infection in Brazilian women. *XV FIGO World Congress. Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1997; 76: 89, abstract P66.10.
19. MIRANDA, S.D. - Estudo comparativo da flora microbiana cervicovaginal e outras variáveis da rotina ginecológica em mulheres infectadas e não infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana. *Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, 1997.
20. GIRALDO, P.C., CAMARGO, R.P.S., MAGALHÃES, J., SIMÕES, J.A., RIBEIRO, F., A.D., GOMES, F.A.M. - *Actinomyces israelii* - Um agente infeccioso a ser considerado pelo ginecologista. *J. bras. Ginec.* 1997; 107: 41-44.
21. SWEET, R.L., GIBBS, R.S. - Infectious Diseases of the Female Tract. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995.
22. GARDNER, H.L., DUKES, C.D. - *Haemophilus vaginalis* vaginitis. A newly defined specific infection previously classified "nonspecific" vaginitis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1955; 69:962-976.
23. HAY, P.E., TAYLOR-ROBINSON, D. - Defining bacterial vaginosis: To BV or not to BV, that is the question. *Int. J. STD & AIDS* 1996; 7: 233-235.
24. ANTONIO, M., HAWES, S., HILLIER, S.L. - The identification of *Lactobacillus* species from the vagina. *Abstract Book of the Congress of International Society of Sexual Transmitted Diseases Research*. New Orleans-USA, 1995, p. 126, abstract 207.
25. HAWES, S.E., HILLIER, S.L., BENEDETTI, J. et al. - Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. *J. Infect. Dis.* 1996; 174: 1058-1063.
26. HILLIER, S.L. - The vaginal microbial ecosystem and resistance to HIV. *AIDS Res. Hum. Retrov.* 1998; 14(suppl 1): S17-S21.
27. FARO, S. - Vaginitis - Diagnosis and management. *Int. J. Fertil. Menopausal Stud.* 1996; 41:115-123.
28. LINHARES, I.M., MIRANDA, S.D., FONSECA, A.M., BAGNOLLI, V.R. - Vaginose bacteriana. In: MONTELEONE, P.P.R., VALENTE, C.A., *Infectologia em Ginecologia e Obstetrícia*. São Paulo, Atheneu, 1998, pág. 31-34.
29. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC): 1988 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1988; 47(RR-1): 1-116.
30. NUGENT, R.P., KROHN, M.A., HILLIER, S.L. - Reliability of diagnosis of bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J. Clin. Microbiol.* 1991; 29: 297-301.
31. PRIESTLEY, C.J., KINGHORN, G.R. - Bacterial vaginosis. *Br. J. Clin. Pract.* 1996; 50: 33-334.
32. MEAD, P.B., ESCHENBACH, D.A. - Vaginitis 1998 - Update and guidelines. *Contemp. Obstet. Gynecol.* 1998; 43: 116-132.
33. ESCHENBACH, D.A. - Vaginitis including bacterial vaginosis. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1994; 6: 389-391.
34. TZIANABOS, A.O., KASPER, D.L., CISNEROS, R.L., SMITH, R.S., ONDERDONK, A.B. - Polysaccharide-mediated protection against abscess formation in experimental intra-abdominal sepsis. *J. Clin. Invest.* 1995; 96:2727-2731.
35. GIBBS, R.S., ESCHENBACH, D.A. - Use of antibiotics to prevent preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 177: 375-380.
36. KROHN, M.A., HILLIER, S.L., LEE, M.L., et al. - Vaginal *Bacteroides* species are associated with an increased rate of preterm delivery among women in preterm labor. *J. Infect. Dis.* 1991; 164: 88-93.
37. KROHN, M.A., HILLIER, S.L., NUGENT, R.P., et al. - The genital flora of women with intraamniotic infection. *Vaginal Infection and Prematurity Study Group. J. Infect. Dis.* 1995; 171: 1475-1480.
38. MCCOY, M.C., KATZ, V.L., KULLER, J.A., KILLAM, A.P., LIVENGOOD, C.H. - Bacterial vaginosis in pregnancy: An approach for the 1990's. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1995; 50:482-488.
39. DUARTE, G., CUNHA, S.P., YANO, R.K., CUNHA, A.M.P., PHILBERT, P.M.P., ROSSI, I.A. - Porque tratar a infecção por *Gardnerella vaginalis* durante a gestação? *Anais da 4ª Jornada de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto-SP*, 1995, pág. 32, resumo 21.
40. SEWANKAMBO, N., GRAY, R.H., WAWER, M.J., et al. - HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis. *Lancet* 1997; 350: 546-550.
41. SOBEL, J.D. - Gynecology - Desquamative inflammatory vaginitis. A new subgroup of purulent vaginitis responsive to topical 2% clindamycin therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 171: 1215-1220.
42. COX, R.A. - *Haemophilus influenzae* - An underrated cause of vulvovaginitis in young girls. *J. Clin. Pathol.* 1997; 50: 765-768.
43. FERRIS, D.G., DEDLE, C., LITAKER, M.S. - Women's use of over-the counter antifungal pharmaceutical products for gynecologic symptoms. *J. Fam. Pract.* 1996; 42: 595-600.
44. JONES, R. - Childhood vulvovaginitis and vaginal discharge in general practice. *Fam. Pract.* 1996; 13: 369-372.
45. KOUMANTAKIS, E.E., HASSAN, E.A., DELIGEOROGLU, E.K., CREATSAS, G.K. - Vulvovaginitis during childhood and adolescence. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 1997; 10: 39-43.
46. PENA, M.J., CAMPOS-HERRERO, M.I., RUIZ, M.C., RODRIGUEZ, H., LAFARGA, B. - Microbiological study of vulvovaginitis in premenarcheal girls. *Enf. Infect. Microbiol. Clin.* 1996; 14: 311-313.
47. KROHN, M.A., THWIN, S.S., RABE, L., BROWN, Z., HILLIER, S.L. - Vaginal colonization by *Escherichia coli* as a risk factor for very low birth weight delivery and other perinatal complications. *J. Infect. Dis.* 1997; 175: 606-610.
48. LOSSICK, J.C. - Epidemiology of urogenital trichomoniasis. In: HONIGBERG, B.M., *Trichomonads parasitic in humans*. New York, Springer-Verlag, 1990, pp. 311-323.
49. WITKIN, S.S., INGLIS, S.R., POLNECZKY, M. - Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Trichomonas vaginalis* by polymerase chain reaction in introital specimens from pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 175: 165-167.
50. SOPER, D.E., BUMP, R.C., HURT, W.G. - Bacterial vaginosis and trichomoniasis vaginitis are risk factors for cuff cellulitis after abdominal hysterectomy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 163: 1016-1021.
51. SIMÕES, J.A. - Complicações perinatais em gestantes assintomáticas com e sem infecções cervicovaginais. *Tese de Doutorado apresentada à Universidade Estadual de Campinas*, 1997.
52. COTCH, M.F., PASTOREK, J.G., NUGENT, R.P., et al. - *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Sex. Transm. Dis.* 1997; 24: 353-360.
53. CITROMBERG, R.J., SEMELL, J.D. - Severe vaginal infection with *Entamoeba histolytica* in a woman who recently returned from Mexico - Case report and review. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 20: 700-702.
54. CHAIM, W. - Fungal vaginitis caused by nonalbicans species. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 177: 485.
55. SPINILLO, A., CAPUZZO, E., GULMINETTI, R., MARONE, P., COLONNA, L., PIAZZI, G. - Prevalence of and risk factors for fungal vaginitis caused by non-albicans species. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 176: 138-141.
56. RIBEIRO F., A.D. - Estudo comparativo da flora microbiana vaginal de mulheres HIV soropositivas e soronegativas. *Dissertação de Mestrado apresentada à Universidade Estadual de Campinas*, 1996.
57. HELLBERG, D., ZDOLSEK, B., NILSSON, S., MARDH, P.A. - Sexual behavior of women with repeated episodes of vulvovaginal candidiasis. *Eur. J. Epidemiol.* 1995; 11: 575-579.
58. NYIRJESY, P., WEITZ, M.V., GRODY, M.H., LORBER, B. - Over-the-counter and alternative medicines in the treatment of chronic vaginal symptoms. *Obstet. Gynecol.* 1997; 90: 50-53.
59. SHALEV, E., SHLOMO, B., WEINER, E., COLODNER, R., KENESS, Y. - Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* compared with pasteurized yogurt as prophylaxis for recurrent candidal vaginitis and bacterial vaginosis. *Arch. Fam. Med.* 1996; 5:593-596.
60. SIMÕES, J.A., GIRALDO, P.C., RIBEIRO F., A.D.: Epidemiologia e fatores predisponentes na instalação e recidiva do corrimento vaginal. *Femina* 1995; 23: 409-413.
61. VAZQUEZ, J.A., SOBEL, J.D., DEMITRIU, R., VAISHAMPAYAN, J., LYNCH, M., ZERVOS, M.J. - Karyotyping of *Candida albicans* isolates obtained longitudinally in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *J. Infect. Dis.* 1994; 170: 1566-1569.
62. FIDEL, P.L., SOBEL, J.D. - Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin. Microbiol. Rev.* 1996; 9: 335-348.
63. MAFFEI, C.M., PAULA, C.R., MAZZOCATO, T.S., FRANCESCHINI, S. - Phenotype and genotype of *Candida albicans* strains isolated from pregnant women with recurrent vaginitis. *Mycopathologia* 1997; 137: 87-94.
64. LOCKHART, S.R., REED, B.D., PIERSON, C.L., SOLL, D.R. - Most frequent scenario for recurrent *Candida* vaginitis is strain maintenance with "substrain shuffling": Demonstration by sequential DNA fingerprinting with probes Ca3, C1, and CARE2. *J. Clin. Microbiol.* 1996; 34:767-777.
65. DUARTE, G. - Papilomavírus humano e gravidez. In: *Gestação de Alto Risco*, CUNHA, S.P., DUARTE, G. (Eds.). Rio de Janeiro; Medsi, 1998, pág. 247-254.
66. FRANKEL, R.E., SELWYN, P.A., MEZGER, J., ANDREWS, S. - High prevalence of gynecologic disease among hospitalized women with human immunodeficiency virus infection. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 25: 706-712.
67. SOBEL, J.D. - Vulvovaginitis. *Dermatol. Clin.* 1992; 10: 339-359.
68. PANDIT, L., OUSLANDER, J.G. - Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Am. J. Med. Sci.* 1997; 314: 228-231.
69. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS: Guidelines for Women's Health Care. Washington; ACOG, 1996.
70. EASON, E.L., FELDMAN, P. - Contact dermatitis associated with the use of Always sanitary napkins. *Can. Med. Ass. J.* 1996; 154: 1173-1176.
71. JACOB S, LEVEQUE J, DUGAST J, MINOUI P, DELAVAL M, GRALL JY: Gynecology allergy to spermatic fluid. A case report. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 1996; 26: 825-827.
72. FELMAN, Y.M., NIKITAS, J.A. - Pediculosis pubis. *Cutis* 1980; 25: 482 e 487-489.
73. ORKIN, M., MAIBACH, H. - Scabies. In: HOLMES, K.K., MARDH, P.A., SPARLING, P.F., et al., *Sexually Transmitted Diseases*. New York, McGraw-Hill, 1990, pág. 473-479.
74. LEWIS, D.A. - Behçet's syndrome - A review for the genitourinary medicine physician. *Int. J. STD & AIDS* 1996; 7: 176-183.
75. TATE, J.E., MUTTER, G.L., BOYNTON, K.A., CRUM, C.P. - Monoclonal origin of vulvar intraepithelial neoplasia and some vulvar hyperplasias. *Am. J. Pathol.* 1997; 150: 315-322, 1997.
76. WAKELIN, S.H., MARREN, P. - Lichen sclerosis in women. *Clin. Dermatol.* 1997; 15: 155-169.
77. HELLER, D.S., RANDOLPH, P., YOUNG, A., TANCER, M.L., FROMER, D. - The cutaneous-vulvar clinic revisited. *Dermatology* 1997; 195: 26-29.
78. LUNDQVIST, E.N., HOFER, P.A., OLOFSSON, J.I., SJOBERG, I. - Is vulvar vestibulitis an inflammatory condition? A comparison of histological findings. *Acta Derm. Vener.* 1997; 77: 319-322.
79. BORNSTEIN, J., GOLDIK, Z., STOLAR, Z., ZARFATI, D., ABRAMOVICI, H. - Predicting the outcome of surgical treatment of vulvar vestibulitis. *Obstet. Gynecol.* 1997; 89: 695-698.
80. CHAIM, W., MERIWETHER, C., GONIK, B., QUERESHI, F., SOBEL, J.D. - Vulvar vestibulitis subjects undergoing surgical intervention: A descriptive analysis and histopathological correlates. *Eur. J. Obstet. Gynecol. & Rep. Biol.* 1996; 68: 165-168.



ARTIGO

CORRIMENTO VAGINAL NA INFÂNCIA: COMO ABORDÁ-LO MANAGEMENT OF VULVOVAGINITIS DURING CHILDHOOD

NILMA A NEVES

RESUMO

As vulvovaginite, mais especificamente o corrimento vaginal, é uma doença comum na infância e freqüente causa de procura de atenção médica pediátrica. Essa alta freqüência, deve-se principalmente à higiene precária dos genitais externos, o que coloca as vulvovaginites inespecíficas como a causa mais freqüente de vulvovaginites na infância.

É muito importante que na abordagem da criança com corrimento vaginal, seja

determinado se o mesmo é fisiológico ou patológico, evitando-se tratamentos desnecessários. Sabe-se ainda, que a maioria dos corrimentos vaginais cessam com uma adequada higiene dos genitais.

Nos casos em que o agente etiológico da vulvovaginite é considerado um agente de Doenças Sexualmente Transmissíveis e deve ser feita uma investigação para determinar se houve estupro.

O sucesso do tratamento, depende além do correto diagnóstico etiológico da aptologia, do minucioso esclarecimento à família da importância e consequência do mesmo.

Fez-se uma abordagem prática de como manusear o corrimento vaginal na infância, apontando suas principais características, seu diagnóstico e o tratamento.

ABSTRACT

Vaginal discharge is a common ailment during childhood and frequently the reason for seeking medical attention. Bad hygiene habits of the external genitals, which place unspecified vulvovaginitis as the most frequent cause of vulvovaginitis during childhood, are the cause of the high frequency levels.

When treating the child with vulvovaginitis, it is very important to determine if it is physiological or pathological, thereby avoiding unnecessary treatment. Moreover, it is a known fact that the great majority of vaginal discharges cease with adequate genital hygiene.

Universidade Federal da Bahia

Endereço para correspondência

Dra Nilma A. Neves

Rua Dr. Américo Silva, 96 / apto. 1202 - Morro do Gato

Salvador - Bahia - Brasil CEP 40140-490

Telefones: 55712452929 / 55719812204

Fax: 55713515907 / 55713581999

e-mail: naneves@stc.com.br

Palavras-chave: Vulvovaginitie, Infância, DST, Diagnóstico

Keywords: Vulvovaginitis, Childhood, STD, Diagnosis

Vários agentes infecciosos podem determinar sérios riscos a saúde da criança, talvez até ao seu futuro reprodutivo.

In the cases where the ethiological agent of vulvovaginitis is considered an agent of STD's, an investigation to determine if rape occurred should be carried out.

The success of the treatment depends on the correct ethiological diagnosis and family counseling.

A practical and global management of vaginal discharge during childhood was outlined and in the same way, its principal characteristics, diagnosis and treatment were stressed.

INTRODUÇÃO

O corrimento vaginal é a queixa ginecológica mais comum em crianças nas Clínicas Ginecológicas. É muito importante que seja diferenciado o corrimento vaginal fisiológico, do corrimento causado por agentes etiológicos que ocasionam diferentes formas clínicas, comumente denominadas de vaginites ou vulvovaginites.

Tem havido um crescente interesse acerca dos agentes etiológicos, como também das seqüelas das vaginites. Vários agentes infecciosos podem determinar sérios riscos à saúde da criança, talvez até ao seu futuro reprodutivo. Além disso, o diagnóstico de doenças sexualmente transmissíveis deve justificar a investigação de abuso sexual.

O clínico deve se lembrar que o sucesso do tratamento depende do conhecimento da etiopatogenia e do correto diagnóstico, assim como do adequado esclarecimento à paciente para aumentar sua adesão ao tratamento sugerido.

CORRIMENTO VAGINAL FISIOLÓGICO

Na recém-nascida o epitélio vaginal que se encontra estimulado pelos estrógenos maternos, é espesso, rico em glicogênio, com um pH entre 4 e 5 e onde há predomínio dos *Lactobacillus spp.* Pode existir ao nascer e durante o primeiro mês de vida, um abundante corrimento vaginal fisiológico (7). Esse material é composto de muco endocervical e células

epiteliais cérvico-vaginais descamativas. Com alguma frequência esse material torna-se manchado de sangue após poucos dias do nascimento, em decorrência do decréscimo do es-

timulo hormonal (4). Tanto o corrimento como o sangramento desaparecem em cerca de uma semana, constituindo-se em condição fisiológica, que não requer tratamento.

Na infância, com o desaparecimento dos estrógenos maternos, o epitélio vaginal se atrofia, desaparece o glicogênio e a vagina tem um pH entre 7 e 7,5, determinando uma variada flora polimicrobiana habitual (*Diphtheroides*, *Streptococci* alfa-hemolítico, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Staphylococci* coagulase positivo).

No período pré-puberal, inicia-se a produção de estrógenos pelos ovários, tornando o pH vaginal novamente ácido e reaparece o *Lactobacillus spp.* Dessa forma, se observa um intenso corrimento fisiológico, que deve ser diferenciado do corrimento infeccioso. O corrimento é mucoide e branco-amarelado, não é irritante e não tem mau cheiro.

O esclarecimento dessas condições fisiológicas para a paciente e sua família é muito importante para tranquilização e prevenção de tratamentos excessivos ou desnecessários de uma suposta vaginite patológica.

ETIOLOGIA INFECCIOSA DAS VULVOVAGINITES

Vulvovaginites Não Específicas

A vulvovaginite não específica é responsável pela maioria das vulvovaginites na infância. Estão envolvidos os mesmos microorganismos da flora endógena que se tornam agressivos quando se altera a integridade da mucosa (flora polimicrobiana habitual) ou quando se rompe o equilíbrio ecológico entre os microorganismos (flora única predominante).

Fatores irritantes físicos ou químicos, como a má higiene, seja ela excessiva ou inadequada, principalmente da região perianal, acarretando contaminação da vulva com microorganismos intestinais, masturbação, oxiúriase, etc, associado ao hipoestrogenismo e conformação anatômica própria da criança, facilitam ao

desencadeamento da patologia pelos microorganismos banais. O desequilíbrio da flora endógena transforma em patógenos os microorganismos que em pequena proporção são inócuos.

Na Oxiuriase, o prurido anal e vulvar são característicos. Estão associados ao sono intranquilo. As larvas do *Enterobius vermicularis* podem transportar a *Escherichia coli* ou outras bactérias intestinais para a vagina, causando a vulvovaginite.

As vulvovaginites secundárias a corpo estranho, por introdução na vagina de vários objetos como: papel higiênico, grampos, botons, moedas, alfinetes, se apresentam com corrimento purulento ou serohemático, geralmente acompanhado de odor fétido.

Outros fatores também são considerados como precursores das vulvovaginites inespecíficas, como: infecções respiratórias, infecções da pele, infecção do trato urinário e outras vias desconhecidas de infecção.

A vulvovaginite pode ser causada por transferência de material infeccioso do trato respiratório superior pela própria criança quando a mesma se apresenta com infecção respiratória aguda.

Quando a criança tem lesões de pele e estas se apresentam com infecção, pode haver contaminação da vulva, através da manipulação dos órgãos genitais. Geralmente a criança apresenta o corrimento vaginal antes da cicatrização das lesões da pele. Parece que é muito pouco frequente infecções do trato urinário causarem vulvovaginites (5).

O padrão etiopatogênico provavelmente é o inverso nos casos em que existe associação de vulvovaginite e infecção urinária. Em muitos casos, quando ambas as infecções estão presentes, torna-se impossível determinar qual foi a primária.

Vulvovaginite Fúngica

A infecção vaginal por *Cândida* não é frequente na infância. Na presença de vulvovaginite por *Cândida* devemos investigar sobre o uso de antibióticos, diabetes mellitus e diminuição da função imune.

O contágio pode ser através de eczema ou intertrigo, ocorrendo invasão da região perineal

Estudos sobre abuso sexual em crianças, mostraram 5-20% de infecção por Neisseria gonorrhoeae.

pela *Cândida albicans* ou através da contaminação vulvar com material fecal.

Vulvovaginite por Tricomonas

A frequência de vulvovaginite por *Trichomonas vaginalis* aumenta gradualmente com o progredir da infância, sendo raramente encontrada em crianças menores de oito anos de idade (2), já que prefere epitélios estrogenizados. No entanto, tem sido descrito casos em recém-nascidas de mães infectadas (6).

Na infância compromete não somente a vagina, como também a uretra e a bexiga.

Vaginite e Vaginose Bacteriana

A presença de *Gardnerella vaginalis* pode ser um achado ocasional em crianças pré-púberes assintomáticas. O quadro de vaginite bacteriana em que a *Gardnerella* se associa com a flora anaeróbia parece ser mais frequente em crianças vítimas de abuso sexual.

Gonorréia

Estudos sobre abuso sexual em crianças, mostraram 5-20% de infecção por *Neisseria gonorrhoeae* (3).

Embora raros casos de infecção gonocócica de transmissão não sexual em crianças tenham sido relatados (1), todas as crianças com infecção gonocócica devem ser avaliadas quanto a possibilidade de abuso sexual.

A Gonorréia aguda tipicamente causa severa vulvovaginite com corrimento purulento, mas cerca de 50% dos casos são assintomáticos. Na fase crônica o corrimento é seroso e escasso, com episódios intermitentes de maior descarga purulenta.

Clamídiase

A ocorrência de infecção pela *Chlamydia trachomatis* na infância pode ser explicada por infecções das vias aéreas transmitidas por secreções contaminadas com o contato familiar, por abuso sexual ou por contaminação no período perinatal.

Na infância a forma crônica com sintomatologia intermitente é a mais frequente, mas a vulvovaginite aguda sintomática também pode ocorrer.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

Quando atendemos uma criança com corrimento vaginal, o primeiro passo é a caracterização do mesmo, no sentido de determinarmos se esse corrimento tem aspecto fisiológico ou não, como também a identificação de características típicas do corrimento por determinado agente etiológico.

Características do Corrimento Vaginal

Candidíase: Corrimento branco, em grumos, associado a intenso prurido e vulvite.

Tricomoniase: Corrimento abundante, amarelo ou amarelo-esverdeado, espumoso, com odor fétido, podendo estar acompanhado ou não de prurido.

Vaginite Bacteriana: Corrimento fluido, branco, com odor fétido, associado ou não a prurido.

Gonorréia: Corrimento purulento abundante, amarelado.

Clamídiase: Corrimento muco-purulento.

De forma paralela à caracterização do corrimento vaginal devemos proceder o exame clínico-ginecológico cuidadoso, objetivando detectar sinais que auxiliem no diagnóstico e na conduta a ser tomada.

O exame clínico da criança inclui a observação da higiene do corpo como um todo, mas principalmente das mãos, que podem servir como veículo para contaminação dos genitais.

Também inclui a determinação de doenças infecciosas do trato respiratório.

No exame ginecológico, o primeiro aspecto a ser avaliado é a higiene dos genitais, como a presença de detritos, fezes ou resto de creme, que favorece as infecções inespecíficas. Sinais clínicos de eritema, edema ou escoriações podem servir para suspeita etiológica do corrimento vaginal, desde que esses sinais são muito freqüentes em infecções fúngicas. Devem ser investigados sinais de trauma, que quando presentes sugerem a possibilidade de abuso sexual.

Associado ao exame clínico-ginecológico, é de muita importância o interrogatório direcionado, abordando as seguintes questões que favorecem a suspeita de infecção inespecífica:

O relato de corrimento vaginal associado a presença de sangue sugere infecção por Shigella ou infecção por introdução de corpo estranho na vagina.

como é realizada a higiene perineal, qual o tipo de roupas que usa, hábitos urinários e intestinais, disúria, história de infecções ou uso recente de medicações, também infecções em

membros da família, uso de banhos de espuma, brincadeiras em areia, contato íntimo com animais, atividades esportivas e hábito de masturbação.

O relato de corrimento vaginal associado a presença de sangue sugere infecção por *Shigella* ou infecção por introdução de corpo estranho na vagina.

O prurido anal é um forte indicador de Oxiuriase, favorecendo infecção vaginal.

Como a maioria dos corrimentos na infância são causados por infecções inespecíficas, secundárias à má higiene perineal ou a Oxiuriase, a nossa conduta na primeira consulta é fazer a orientação da higiene perineal e tratamento da doença primária. Também solicitamos o exame com a Fita Gomada para detecção da Oxiuriase.

A criança deverá retornar após 15 dias para reavaliação do caso, baseada na permanência das queixas ou na remissão do quadro clínico. Se no retorno a criança permanecer com corrimento vaginal, colhemos material da vagina para realizar o exame à fresco, Gram e cultura, sendo que para um diagnóstico adequado é necessário que sejam determinados todos os organismos predominantes e realizada a contagem colônia-específica.

TRATAMENTO:

Quando o exame da Fita Gomada é positivo, firmamos o diagnóstico de Oxiuriase e o tratamento é realizado com Pamoato de Pirvínio (5 a 10 mg / kg, em dose única), devendo ser repetido após 3 semanas.

Nas vaginites inespecíficas que permanecem após a melhora das condições de higiene perineal, o tratamento é com Amoxicilina (20 a 40 mg / kg em 3 doses ao dia). Quando os agentes são anaeróbios ou produtores de beta-lactamase devemos associar a Amoxicilina com o Ácido Clavulínico.

As demais infecções vulvovaginais são tratadas da seguinte forma:

Candidíase - Nistatina líquida (1 ml, via vaginal, 3 vezes ao dia)

Tricomoníase e Vaginite Bacteriana - Metronidazol (15 mg / kg / d, em 3 doses, por 7 dias)

Clamídiase - Eritromicina (250 mg, 4 vezes ao dia, por 10 dias)

Gonococcia - Ceftriaxone (125 mg, intramuscular, em dose única)

BIBLIOGRAFIA:

- (1) COOPERMAN, M B. Gonococcus arthritis in infancy - a clinical study of 44 cases. *Am J Dis Children*, 1997; 33, 932-948.
- (2) GRAY, L & KOTCHER, E. Vulvovaginitis in childhood. *Clin Obstet and Gynecol*, 1960;3;165.
- (3) GUTMAN, L T. Gonorrhea. In: Feigin R D, Cherry J D, eds. *Textbook of Pediatric Diseases*. Philadelphia: W B Sanders, 1992; 540-552.
- (4) HUBER, A & KALKSCHMID, W. - L'hémorragie physiologique du nouveau-né. *Gynec Prat*, 1972; 23; 69.
- (5) HUFFMAN, J ; DEWHURST, C J & CAPRARO, V J - *The Gynecology of Childhood and Adolescence*. Saunders. Philadelphia, 1981.
- (6) WORWAG, Z - Trichomoniasis in newborn infants. *Ginek Pol*, 1971; 43; 57.
- (7) REY-STOCKER, I - Vulvitis and vaginitis in the infant. *Gynecologia*, 1969; 168; 413.



ARTIGO

O CORRIMENTO VAGINAL DURANTE A GRAVIDEZ

VULVOVAGINAL DISCHARGE IN PREGNANCY

JOSÉ A. SIMÕES ⁽¹⁾ PAULO C. GIRALDO ^(1,2)

RESUMO

O corrimento vaginal durante a gestação poderá servir como um importante marcador das doenças de transmissão sexual que em última análise poderão estar ligadas a resultados bastante desfavoráveis e comprometedores do bem estar materno-fetal. Por outro lado, a presença do corrimento vaginal, achado muito freqüente nesta ocasião, não obrigatoriamente terá que estar ligado a um processo infeccioso ou patológico. Cabe ao obstetra, a difícil responsabilidade de não errar nem por excesso e nem por falta.

Os autores fazem uma revisão destes aspectos, enfocando as mudanças fisiológicas próprios do período gestacional relacionando-as com os aspectos clínicos relevantes. Pontos fundamentais da epidemiologia, diagnóstico clínico/ laboratorial e tratamento das principais vulvovaginites/Cervicitias (Candidíases, Tricomoniases, vaginoses bacterianas, clamídiase, gonococcia) foram revisados, mostrando a importância do diagnóstico precoce.

São apontados de forma compreensiva, os principais passos necessários para a abordagem do corrimento vaginal na grávida, estabelecendo-se prioridades de investigação e dando um esquema prático de tratamento.

⁽¹⁾ Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), SP, Brasil.

⁽²⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Cornell University Medical College, N.Y, USA.

Endereço para Correspondência

José Antonio Simões

Departamento de Tocoginecologia FCM/UNICAMP

Cidade Universitária Zeferino "Vaz"

Distrito de Barão Geraldo

Campinas/SP CEP: 13083-970

Palavras-Chave: Vulvovaginitis, gravidez, epidemiologia, diagnóstico, tratamento.

Keywords: Vulvovaginitis, pregnancy, epidemiology, diagnosis, treatment.

ABSTRACT

Vaginal discharge during pregnancy can serve as an important marker of sexually transmitted diseases which in a last analysis could be linked to results which are very unfavorable and harmful to maternal-fetal well-being. On the other hand the presence of vaginal discharge during this period, would not necessarily have to be linked to an infectious process which forces the obstetrician to be cautious, allowing no room for error.

*Mudanças fisiológicas
ocorridas durante a gravidez
podem dificultar
o diagnóstico, favorecer
a instalação de algumas
infecções.*

The authors review these aspects, focusing on the normal physiological changes during pregnancy, relating them to their relevant clinical aspects.

Fundamental points of epidemiology, clinical and laboratorial diagnosis and treatment for the principal vulvo vaginitis/cervicitis (candidiasis, trichomoniasis, bacterial vaginosis, Chlamydiasis) were reviewed, showing how important an early diagnosis is.

The main steps towards the approach of vaginal discharge during pregnancy, the setting up of investigation priorities and having a practical scheme of treatment is set out comprehensively.

INTRODUÇÃO

O corrimento vaginal é um dos problemas mais freqüentes na prática diária do tocoginecologista e infelizmente continua sendo abordado de maneira muito simplista na maioria das vezes. Pode ser percebido pela mulher ou encontrado durante o exame ginecológico. Apesar de poder estar geralmente associado a um processo inflamatório e/ou infeccioso da vagina ou do colo uterino, é importante salientar que nem sempre a sua presença constitui-se necessariamente numa infecção. Muitas vezes pode ser conseqüente a um aumento do conteúdo normal da vagina, ou estar relacionado a um processo inflamatório, porém não-infeccioso (Tabela 1).

Durante a gravidez, o corrimento vaginal possui aspectos peculiares, embora as causas e o diagnóstico na mulher grávida sejam similares àqueles das mulheres não-grávidas. O manuseio do corrimento vaginal na gestante pode se tornar difícil, particularmente se é decorrente de um processo infeccioso, em decorrência de fatos como: Efeitos tóxicos e teratogênicos de certos medicamentos; eventual possibilidade de infecção fetal; associação e desencadeamento de trabalho de parto prematuro (TPP), rotura prematura de membranas (RPM) e prematuridade. Além disso, mudanças fisiológicas ocorridas durante a gravidez podem dificultar o diagnóstico, favorecer a instalação de algumas infecções ou ainda torná-las mais resistentes aos tratamentos habituais(1).

Neste artigo, revisaremos algumas alterações fisiológicas da gravidez associadas às vulvovaginites e traçaremos um guia genérico para a abordagem diagnóstica das mesmas. Final-

mente descreveremos as causas mais comuns de corrimento vaginal, enfocando os aspectos mais relevantes dos mesmos relacionados à gestação.

Modificações do Trato Genital durante a Gravidez

A anatomia do trato genital modifica-se consideravelmente durante a gravidez. As paredes vaginais hipertrofiam-se, perdem a sua rugosidade característica e são muito mais vascularizadas. No colo uterino há uma intensa hiperplasia glandular, dando origem às ectopias e levando à exposição de uma área maior de epitélio colunar em contato com o meio vaginal. Como conseqüência há uma produção maior de "secreções" cervical e vaginal, com um aumento significativo do fluxo vaginal (2).

A acidez vaginal é variável e dependente da descamação e da quantidade de glicogênio das células epiteliais. Durante a gravidez, graças ao aumento dos hormônios sexuais femininos, ocorre uma maior concentração de células epiteliais vaginais descamadas e ricas em glicogênio, o que constitui-se num excelente meio para a reprodução dos lactobacilos. Estes, por sua vez, ao promoverem a glicogenólise, liberam ácido láctico em maior quantidade e aumentam a acidez vaginal, exercendo assim um papel protetor contra a proliferação bacteriana, especialmente dos anaeróbicos.

Estas alterações estão de acordo com a lógica biológica para que o conceito chegue ao mundo através de uma vagina habitada pelo menor número possível de microorganismos virulentos. Contudo, além dos lactobacilos, os fungos também se adaptam bem num meio mais ácido, havendo boas oportunidades para a *Candida albicans* se proliferar.

O sistema imunológico também encontra-se alterado durante a gravidez e pode afetar a história natural de algumas infecções. A imunidade celular diminui e, como resultado, diminui a atividade dos linfócitos T, que estão re-

A prática têm demonstrado que uma rotina simples e sistemática de consulta ginecológica é suficiente para um diagnóstico correto e imediato.

duzidos pela metade nas gestantes. Esses linfócitos, responsáveis direto pela imunidade celular, são importantes na formação da resposta de defesa no combate à proliferação exagerada de fungos, vírus e bactérias (3).

Enquanto essa atividade do sistema imune específico está alterada, mecanismos não específicos de defesa, aumentam sua atividade, na tentativa de promover alguma compensação e equilíbrio. O número de leucócitos e a capacidade funcional dos macrófagos também aumentam proporcionalmente com o evoluir da gravidez.

Essa imunomodulação gravídica serve para garantir a implantação e o desenvolvimento bem sucedidos da nova vida, porém traz consequências para a saúde da mulher grávida, que passa a ter seus mecanismos de defesa alterados, o que impõe uma completa adaptação e um novo estabelecimento do ecossistema vaginal.

Guia para abordagem diagnóstica das mulheres com corrimento vaginal

A prática tem demonstrado que uma rotina simples e sistemática de consulta ginecológica (anamnese dirigida, exame especular e rotina bacterioscópica simples) é suficiente para um diagnóstico correto e imediato na maioria dos casos de corrimento vaginal. O diagnóstico feito sem um embasamento teórico bem fundamentado, quase sempre no palpito e até muitas vezes feito pelo telefone, é um erro profissional grave que além de não resolver o problema, pode em muitas vezes agravá-lo. Dados ainda não publicados, mostraram que em mulheres não grávidas a presença de corrimento clinicamente sugestivo de candidíase vaginal, apenas 41% dos casos tiveram o diagnóstico confirmado por bacterioscopia e/ou cultura apropriada e que em 15,4% dos casos, o diagnóstico de candidíases vaginal foi feito, quando o aspecto clínico sugeria Vaginose bacteriana. Estes dados confirmam os achados internacionais que procuram mostrar a importância da integração entre a anamnese, exame ginecológico e os testes laboratoriais simples(4), (5).

Anamnese: A descrição subjetiva da paciente em relação às características do corrimento

nem sempre é muito útil para o diagnóstico correto. Nenhum sintoma é único ou patognomônico de qualquer causa de corrimento vaginal. Portanto, o ginecologista consciente nunca deve tra-

tar uma mulher com queixa de corrimento vaginal sem realizar no mínimo um exame ginecológico cuidadoso.

Exame ginecológico: Deve ser iniciado pela inspeção da vulva, com atenção especial às alterações de coloração e presença de lesões. Após a introdução do espéculo, deve-se avaliar cuidadosamente as características do corrimento (quantidade, coloração, consistência), da parede vaginal e do colo uterino (sinais de processo inflamatório). Contudo, é importante salientar que os sinais das vulvovaginites também são inespecíficos e algumas infecções genitais podem ser completamente assintomáticas. Ao realizar-se o diagnóstico baseando-se apenas nas características clínicas do corrimento, incorre-se num erro em mais da metade das vezes. Por isso, a observação cuidadosa deve ser apenas a primeira etapa de um procedimento sistemático de testes fáceis, baratos e que não consomem mais do que cinco minutos. Sem a medida do pH vaginal, o teste das aminas ("do cheiro") e a bacterioscopia do conteúdo vaginal, podemos dizer que torna-se muito difícil um diagnóstico etiológico correto (6).

Medida do pH vaginal: a medida do pH vaginal é um teste rápido e simples que produz informações valiosas. É realizado através de uma fita de papel indicador de pH colocada em contato com a parede vaginal durante um minuto. Deve-se tomar cuidado para não tocar o canal cervical, que possui um pH muito mais básico que a vagina e pode provocar distorções na leitura. Este aspecto evidencia-se ainda mais na grávida, pelo exposição natural e esperada das glândulas endocervicais para a vagina. O valor do pH vaginal normal varia de 3,8 a 4,5.

Teste das aminas ("do cheiro"): algumas aminas são produzidas pela flora bacteriana vaginal, particularmente pelos germes anaeróbicos. Estas aminas podem ser identificadas quando o conteúdo vaginal é misturado com 1-2 gotas de hidróxido de potássio

(KOH) a 10%. Na presença de vaginose bacteriana ocorre uma liberação de aminas com odor bastante fétido, semelhante ao odor de peixe. Odor semelhante também pode ser observado em alguns casos de tricomoníase vaginal.

Bacterioscopia do conteúdo vaginal: a análise microscópica do conteúdo vaginal é, na prática, o método definitivo para o diagnóstico etiológico do corrimento vaginal. Diferentes técnicas podem ser utilizadas para preparar o conteúdo vaginal para análise: à fresco, com KOH a 10% e/ou esfregaço corado pelo Gram.

O achado microscópico típico de um conteúdo vaginal normal inclui: células epiteliais vaginais em quantidade moderada (usualmente em maior número que os leucócitos); predominância de lactobacilos em relação às outras espécies de bactérias; ausência de "clue-cells", *Trichomonas vaginalis*, hifas e esporos de leveduras.

Culturas: as culturas em meios de rotina não possuem nenhum valor no diagnóstico do corrimento vaginal. Como o ecossistema vaginal é composto por uma flora bacteriana mista, quase sempre haverá crescimento de uma ou mais bactérias, mas que raramente estão associadas com o processo patológico. A maioria dessas bactérias fazem parte da flora vaginal normal. Somente possuem valor no diagnóstico as culturas específicas, que devem ser reservadas aos poucos casos de recorrência ou dificuldade diagnóstica com os procedimentos anteriores.

Citologia oncótica (Papanicolaou): Apesar de poder prestar alguma ajuda, não deve ser utilizada rotineiramente para o diagnóstico do corrimento vaginal. Possui baixa sensibilidade e especificidade, visto ser um exame realizado mais no sentido de evidenciar-se alterações celulares oncogênicas. Além disso, muitas mulheres normais e assintomáticas podem apresentar *Candida sp* e/ou *Gardnerella vaginalis* como parte de sua flora normal.

CORRIMENTO VAGINAL FISIOLÓGICO

É importante salientar que muitas mulheres que procuram o ginecologista com queixa de corrimento vaginal, na realidade não possuem nenhuma patologia. O "corrimento" que

A análise microscópica do conteúdo vaginal é, na prática, o método definitivo para o diagnóstico etiológico do corrimento vaginal.

reclamam nada mais é do que o conteúdo vaginal fisiológico.

O fluxo vaginal tem uma composição complexa que inclui muco cervical, secreções transudadas através da parede vaginal e células epiteliais vaginais descamadas. A quantidade média diária é de aproximadamente 3 gramas, porém pode variar muito com a idade, excitação sexual, estado emocional, fase do ciclo menstrual e com a gravidez (7). Geralmente há um aumento do fluxo vaginal normal durante a gestação, devido às alterações fisiológicas descritas anteriormente.

O corrimento vaginal fisiológico é transparente ou branco, inodoro, de aspecto mucóide, homogêneo ou pouco grumoso. O pH vaginal é normal e o teste das aminas negativo. Na microscopia, a flora vaginal é predominada pelos lactobacilos, com células epiteliais descamativas e presença de raros leucócitos.

Numa gestante com estas características, o único cuidado a ser adotado é uma orientação bastante clara, transmitindo-lhe a confiança e a segurança da normalidade.

CANDIDÍASE VAGINAL

A candidíase vaginal é a causa mais comum de vulvovaginite infecciosa durante a gravidez. Sua prevalência tem sido relatada como sendo até dez vezes maior do que nas mulheres não-grávidas, ocorrendo em 15% a 40% das gestantes. SIMÕES et al., (8) encontraram 19,3% de candidíase vaginal entre as gestantes assintomáticas atendidas num hospital universitário (Unicamp).

A simples presença de *Candida* não equivale à existência de doença, visto que 25% a 40% das mulheres com cultura positiva são completamente assintomáticas. A *Candida sp* pode ser considerada um agente comensal com capacidade para se tornar patogênico, na dependência de algumas mudanças que possam ocorrer na vagina hospedeira, como por exemplo a gestação.

Durante a gravidez, a vagina está mais suscetível à infecção, sendo mais comum a recorrência e menos eficaz a terapêutica. O aumento na concentração de glicogênio vaginal, devi-

Devemos salientar que o cetoconazol está absolutamente contra-indicado durante a gravidez. Estudos demonstram o potencial teratogênico em animais.

do aos altos níveis de hormônios esteróides, associado ao aumento do calor e da umidade locais, propiciam ótimo ambiente para o crescimento e germinação do fungo, particularmente na segunda metade da gravidez (9). As crianças nascidas de parto normal cujas mães são portadoras de candidíase vaginal, têm até 35 vezes mais chance de desenvolver candidíase oral. Apesar da colonização da vagina e do colo com a *Candida* geralmente ser caracterizada por comensalismo benigno, em certas condições, quando a imunidade materna está seriamente comprometida, pode ocorrer infecção intra-uterina, existindo evidências indiretas de que esta infecção fúngica ocorre via ascendente. A infecção intra-uterina por *Candida* é muito rara, mas extremamente grave para o feto (10). O princípio básico de tratamento da candidíase é de que as gestantes sintomáticas devem ser tratadas. A nistatina tópica pode ser utilizada com toda segurança na gravidez, inclusive no primeiro trimestre. Todavia, algumas espécies de *Candida não-albicans* têm se mostrado resistentes a este antimicótico (11). Portanto, os agentes imidazólicos constituem-se no tratamento de escolha para candidíase vaginal na gestação. Vários estudos têm demonstrado que estes agentes são mais efetivos que a nistatina para o tratamento da candidíase vaginal durante a gravidez, e que o seu uso também é seguro, inclusive no primeiro trimestre (11).

Devemos salientar que o cetoconazol está absolutamente contra-indicado durante a gravidez, pois estudos têm demonstrado que esta droga tem potencial teratogênico em ratos e coelhos. O uso de cremes vaginais à base de miconazol por períodos mais prolongados (duas semanas), para o tratamento da candidíase em gestantes, tem demonstrado resultados bastante satisfatórios.

VAGINOSE BACTERIANA

A vaginose bacteriana (VB) é encontrada em 10% a 26% das mulheres grávidas. Na Unicamp encontrou-se VB em 9,5% das gestantes assintomáticas (8) (16). O sintoma mais frequente é o corrimento vaginal com odor fétido, embora quase metade das pacientes com

vaginose bacteriana sejam completamente assintomáticas. O diagnóstico da vaginose bacteriana pode ser feito clinicamente, na presença de três destes quatro critérios: corrimento

homogêneo; pH vaginal maior que 4,5; teste das aminas positivo; presença de "clue cells" no exame bacterioscópico. Contudo, só a presença de odor fétido e "clue cells" são suficientes para o diagnóstico, pela maior importância destes dois critérios. O diagnóstico também pode ser realizado através da utilização isolada da bacterioscopia vaginal corada pelo Gram, através da identificação de certos tipos morfológicos das bactérias envolvidas nesta infecção, tais como *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, *Bacteroides*, e da diminuição ou ausência dos *Lactobacillus*.

A associação positiva da presença de vaginose bacteriana com parto prematuro e/ou RPM tem sido demonstrada em diversas publicações. Os primeiros a correlacionarem os achados clínicos de vaginose bacteriana com prematuridade de RPM foram MINKOFF et al. (12), que encontraram taxas significativamente maiores destas complicações entre as mulheres portadoras de vaginite inespecífica (40%), quando comparada ao grupo-controle que teve parto a termo (28%). Recentemente, Simões et al. (13) encontraram incidências de TPP, prematuridade, RPM e baixo peso estatisticamente maiores no grupo de gestantes com VB do que no grupo em controle. O achado de que a maioria dos microorganismos isolados nas gestantes com TPP e/ou RPM estão relacionados com a vaginose bacteriana sugere que a infecção ascendente tem um importante papel nestes casos e, portanto, vários autores têm recomendado investigar e tratar a VB durante o pré-natal (14).

O tratamento de escolha para a vaginose bacteriana é o metronidazol, que possui algumas restrições de uso e que será melhor enfocada a seguir, dentro da revisão sobre a tricomoníase vaginal. Uma alternativa para o tratamento no primeiro trimestre é a utilização de creme vaginal com clindamicina a 2%, de uso seguro na gravidez e com bons resultados (14).

A vaginose citolítica apresenta-se com sintomas muito similares aos da candidíase vaginal (prurido, queimação, corrimento branco, às vezes grumoso).

TRICOMONÍASE VAGINAL

A tricomoníase vaginal (TV) na gestação tem sido reportada como diferentes taxas de incidências podendo ocorrer em até 30% das gravidezes, tendo sido observado entretanto, uma drástica diminuição desta infecção nos últimos anos. Recente estudo em gestantes normais na Unicamp, encontrou a presença de tricomoníase vaginal em apenas 2,1% das casos (8). Apenas 10% das mulheres com TV referem mau odor e mais da metade delas são assintomáticas. Em relação à associação desta infecção com complicações perinatais, um amplo estudo multicêntrico revelou uma correlação positiva entre a infecção materna por *Trichomonas vaginalis* e RPM, TPP, recém-nascidos de baixo peso e endometrite puerperal (15).

Os aspectos clínicos e diagnósticos da tricomoníase vaginal são semelhantes em grávidas e não-grávidas, entretanto o seu tratamento durante a gestação ainda é bastante controverso. O tratamento de escolha para a tricomoníase, da mesma forma que para a vaginose bacteriana, é o metronidazol. Esta droga possui mutagenicidade "in vitro" sobre algumas bactérias e carcinogênese em alguns animais roedores, fazendo com que muitos autores contra indiquem seu uso durante a gestação, em especial no primeiro trimestre (11). Entretanto, dados acumulados recentemente sugerem que o seu uso durante a gravidez é seguro, particularmente a partir do segundo trimestre, tendo sido acompanhadas mais de 1.300 usuárias grávidas sem nenhuma consequência para o feto. Apesar disso, muitos autores ainda preferem evitar o uso do metronidazol até que a embriogênese esteja completada, utilizando alternativamente apenas o clotrimazol tópico no primeiro trimestre de gestação, cujo uso é bastante seguro (11).

VAGINOSE CITOLÍTICA

A vaginose citolítica apresenta-se com sintomas muito similares aos da candidíase vaginal (prurido, queimação, corrimento branco, às vezes grumoso). Entretanto não encontram-se esporos e hifas de *Candida sp* na microscopia

do conteúdo vaginal ou tão pouco nas culturas específicas. Pelas alterações locais que ocorrem durante a gravidez, esta possibilidade causal de corrimento vaginal deve sempre ser

descartada.

Ao exame, o corrimento costuma ser semelhante àquele encontrado na candidíase vaginal. O pH vaginal tende a ser mais ácido e o teste das aminas é negativo. O diagnóstico é confirmado pela bacterioscopia, que mostra um aumento exagerado de lactobacilos e de células epiteliais descamadas e uma ausência de *Candida sp* ou outros patógenos (16).

O tratamento consiste em tentar diminuir a quantidade de lactobacilos através da alcalinização vaginal com banhos de assento com 30g de bicarbonato de sódio em 1 litro de água morna, 3-4 vezes por semana. Além disso, deve-se orientar o uso de vestuários adequados que promovam uma melhor aeração vulvo-perineal, diminuindo a umidade e o calor local.

CERVICITE CLAMIDIANA

Na gravidez, a prevalência da infecção cervical por *Chlamydia trachomatis* varia de 2% a 47%. Em gestantes brasileiras tem sido pouco estudada, e a prevalência encontrada é bastante variável, com taxas oscilando entre 2,1% e 31,5%. A forma de transmissão materno-fetal ocorre por contato direto, após a rotura das membranas, e não existem evidências de sua transmissão via transplacentária. Os conceitos de mães com cervicite clamidiana, nascidos de partos vaginais, têm uma probabilidade de 60% a 70% em adquirir a infecção. Cerca de 20% a 50% destas crianças desenvolverão conjuntivite de inclusão nas duas primeiras semanas de vida, e 10% a 20% poderão apresentar pneumonia nos quatro meses subsequentes ao parto (17).

Nos últimos anos, muitos estudos demonstraram vários efeitos adversos da *Chlamydia trachomatis* sobre a evolução da gravidez, encontrando maiores taxas de mortalidade perinatal, TPP, RPM e baixo peso fetal entre as gestantes portadoras desta infecção. Os estu-

O tratamento de escolha para a gonorréia não complicada ainda é a Penicilina G procaína, na dose única de 4.800.000 UI IM.

dos mais atuais sugerem que apenas as infecções recentes e/ou severas durante a gravidez estejam realmente associadas com o aumento destas complicações (18). A endocérvice é o local mais comum da infecção por *Chlamydia trachomatis* no trato genital feminino, graças à sua preferência pelas células do epitélio cilíndrico. Infelizmente, existem bem poucos sintomas específicos associados com esta endocervicite e cerca de 70% das mulheres são completamente assintomáticas. A mulher é portanto, uma importante fonte de retransmissão da bactéria para seus parceiros e também para o feto.

O diagnóstico da cervicite por *Chlamydia trachomatis* baseia-se na identificação da própria bactéria ou de algum indicio da sua presença. A citologia em esfregaços corados por Giemsa tem sensibilidade diagnóstica muito baixa, ao redor de 20%, e, portanto, uma citologia negativa não pode afastar o diagnóstico de infecção clamidiana. A sorologia é altamente sensível, porém muito pouco específica. A cultura é o método diagnóstico mais preciso, considerado o padrão-ouro para a identificação da *Chlamydia trachomatis*. Entretanto, seu custo extremamente elevado e a necessidade da utilização de técnicas sofisticadas, com meios de cultura em células vivas, tornam este método impraticável dentro da realidade brasileira (19). As técnicas de detecção antigênica por amplificação do DNA da *Chlamydia trachomatis* (PCR e LCR), tem assumido importante papel diagnóstico na rotina clínica dos países desenvolvidos, apresentando sensibilidade e especificidade superiores às culturas em células de MacCoy, estando contudo o seu emprego, muito restrito para a nossa realidade. Na prática, o método diagnóstico mais factível, e com resultados aceitáveis é a pesquisa da *Chlamydia trachomatis* através da imunofluorescência direta. Este método consiste na identificação dos corpúsculos elementares em materiais endocervical, através de anticorpos monoclonais fluorescentes, visibilizados com auxílio da microscopia ótica (20).

O tratamento de escolha na gravidez é a eritromicina, uma vez que a tetraciclina e seus derivados estão contra-indicados nesse perío-

do. Outra alternativa seria o uso da amoxicilina, especialmente para aquelas mulheres com maior intolerância gástrica (21).

CERVICITE GONOCÓCICA

Outra possível causa de corrimento vaginal durante a gravidez, é a cervicite gonocócica. Trata-se de uma infecção séria quando ocorre neste período, podendo causar complicações tanto para a mãe como para o concepto. A prevalência varia de 1% a 5% nas diversas publicações (22). A infecção gonocócica, exemplo do que ocorre nas mulheres não-grávidas, muitas vezes pode ser assintomática, podendo contudo assumir formas clínicas graves, como a doença gonocócica disseminada, caracterizada principalmente pela artrite séptica. Isso é mais comum quando a infecção ocorre na segunda metade da gravidez.

Para o lado fetal, a infecção pode ocorrer via ascendente, com as membranas rôtas ou mesmo íntegras. Quando ocorre no primeiro trimestre, a infecção gonocócica pode causar aborto séptico e quando ocorre mais tardiamente pode causar corioamnionite e, conseqüentemente, TPP e/ou RPM. Porém, na grande maioria dos casos, o recém-nascido adquire a infecção durante sua passagem pelo canal de parto. A conjuntivite gonocócica neonatal é a manifestação mais comum da doença no recém-nascido, mas felizmente é rara nos países onde as crianças são submetidas à aplicação de nitrato de prata a 1% logo após o nascimento (22).

Na prática, o diagnóstico da cervicite gonocócica deve ser presuntivo através da demonstração de diplococos gram-negativos no interior dos polimorfonucleares das secreções suspeitas (particularmente do endocérvice). Todavia, na mulher, o diagnóstico deve sempre ser confirmado através da cultura de material endocervical em meio de *Thayer-Martin*, para evitar resultados falsos (tanto positivos como negativos).

O tratamento de escolha para a gonorréia não complicada ainda é a Penicilina G procaína, na dose única de 4.800.000 UI IM. Como tratamento alternativo tem-se preconizado o uso de Ceftriaxone na dose de 250mg IM, dose única,

A podofilina está contra-indicada, por ser absorvida sistemicamente e causar intensa toxicidade. O 5-Fluoruracil também não deve ser utilizado durante a gravidez.

com resultados muito satisfatórios especialmente durante a gravidez.

Infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV)

O Papilomavirus humano (HPV) encontra condições ideais de desenvolvimento nas mulheres grávidas, em decorrência das alterações locais e da imunomodulação que normalmente ocorrem durante a gestação, comentadas anteriormente. Por isso, as lesões condilomatosas geralmente aumentam muito na gravidez, às vezes atingindo enormes proporções. Além disso, muitos condilomas extensos durante a gestação podem apresentar importante redução espontânea no puerpério, às vezes desaparecendo completamente (23).

A inoculação de HPV no trato respiratório superior do concepto pode ocorrer durante sua passagem pelo canal de parto e, conseqüentemente, pode causar a papilomatose laringea na infância. Felizmente, a maioria das crianças não são infectadas, mesmo quando nascidas através de parto vaginal. Em função destes fatos e da possibilidade da transmissão transplacentária, ainda que remota, a maioria dos autores recomendam que a cesariana seja indicada apenas naquelas mulheres portadoras de lesões extensas, com obstrução do canal de parto (24).

O tratamento das lesões condilomatosas estão parcialmente limitadas na gestação e sabe-se que aquelas tratadas no primeiro trimestre têm grande tendência de recidivar. A podofilina está contra-indicada, por ser absorvida sistemicamente e causar intensa toxicidade. O 5-Fluoruracil também não deve ser utilizado durante a gravidez devido à sua potencial absorção sistêmica. Já o ácido tricloroacético, a 70% ou 80%, não está contra-indicado e pode ser utilizado com segurança na gravidez (24).

A eletrocauterização e o ácido tricloroacético (ATA) 70%, tem sido o tratamento preferido durante a gravidez, porém, em lesões mais extensas, pode ser necessária uma excisão cirúrgica. Nestes casos, se houver disponibilidade, deve ser utilizado o laser de CO₂, que possibilita o controle mais preciso da destruição tissular. A eletrocauterização do colo não deve ser realizada no primeiro trimestre, pela possi-

bilidade de abortamento e, ainda, nenhuma forma de tratamento é recomendada nas duas semanas que antecedem o parto (23) (15). O uso do ATA deverá aplicado em pequenas extensões de forma repetitiva, com intervalos variáveis de 3 dias a uma semana, respeitando a sensibilidade individual de cada individuo.

COMENTÁRIOS FINAIS

Pelo que foi exposto, é muito importante estar atento para a possibilidade da presença de infecções genitais durante a gravidez. Várias destas infecções podem ser completamente assintomáticas ou com sintomatologia inespecífica, embora possam causar danos maternos e fetais. A presença do corrimento vaginal não deve ser menosprezada pelo ginecologista. Ao contrário, deve ser avaliado com muita atenção, utilizando-se os testes aqui mencionados (medida do pH vaginal, teste das aminas e bacterioscopia) e se atendo aos dados anamnesticos. Somente assim, o diagnóstico será mais seguro e, conseqüentemente, o tratamento mais eficaz, evitando-se as possíveis complicações materno-fetais. A gravidez, é sem dúvida alguma, um momento oportuno para uma investigação ativa de todas as DST e a presença do corrimento vaginal pode ser um importante marcador destas infecções.

Referências Bibliográficas

- 1-Duarte G. Doenças Sexualmente Transmissíveis durante o ciclo gravido-puerperal. In: Mouris EN. Temas de obstetricia. São Paulo, Roca Ltda., 1992:385-406.
- 2-Brunham RC, Holmes KK, Embree JE. Sexually transmitted diseases in pregnancy. In: Holmes KK, Mardh P-A, Sparling PP, Wiesner PJ. **Sexually Transmitted Diseases**. 2ª ed. McGraw-Hill Information Services Company, 1990. p.771-801.
- 3-Isada NB, & Crossman III JH - Perinatal infections. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, (ed.) - **Obstetrics normal and problem pregnancies**. 2ed. New York, Churchill Livingstone, 1991. P.1223-99.
- 4-Berg AO, Heidrich FE, Fluit SD, Beigman JJ, Wood RW, Stamm WE, et al. - Establishing the cause of symptoms in women in a family practice. **JAMA** 1984;251:620-5.
- 5-Shauf VKM, Peres Stable EJ, Burchardt K. The limited value of symptoms and signs in the diagnosis of vaginal infection. **Arch Intern Med** 1990;150:1929-33.
- 6-Sobel JD. Vaginitis. **New Engl. J. Med.**, 337:1896-1903, 1997.
- 7-Paavonen J. Physiology and ecology of the vagina. **Scand J Infect Dis**, 31(suppl 40):31:485-491, 1983.
- 8-Simoes JA, Giraldo PC, Ribeiro Filho AD. Prevalência e fatores de risco associados às infecções cervicovaginais durante a gestação. **Rev Bras Ginecol Obstet**, 18:459-467, 1996.
- 9-Sobel JD. Candidal vulvovaginitis. **Clin Obstet Gynecol**, 36:153-65, 1993.
- 10-Donders GGG, Moerman P, Caudron J, Van Assche FA. Intra-uterine candida infection: a report of four infected fetuses from two mothers. **Eur. J Obstet Gynecol Reprod Biol**, 38:233-238, 1990.
- 11-Sullivan C, Smith Jr. I.G. Management of vulvovaginitis in pregnancy. **Clin Obstet Gynecol**, 36:195-205, 1993.

- 12-Minkoff H, Grunebaum AN, Schwartz RH. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, **150**:965-972, 1984.
- 13-Simões JA, Giraldo PC, Ribeiro F^o AD, Faúndes A. Comparative study of perinatal complications in pregnant women with and without cervicovaginal infection. *Acta Gynecol Scand*, **76**:88, 1997.
- 14-McGregor JA, French JI, Purker R, Patterson E, Jones W, Thorsgard K, Mcfee J. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol*, **173**:157-167, 1995.
- 15-Heine P, McGregor JA. Trichomonas vaginalis: a reemerging pathogen. *Clin Obstet Gynecol*, **36**:137-144, 1993.
- 16-Cibley LJ, Cibley AJ. Cytolytic vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*, **165**:1245-1249, 1991.
- 17-Rettig PJ. Perinatal infections with Chlamydia trachomatis. *Clin Perinatol.*, **15**:321-350, 1988.
- 18-Sweet RL, Landers DV, Walker C, Schachter J. Chlamydia trachomatis infection and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*, **156**:824-33, 1987.
- 19-Giraldo PC, Simões JA. Doenças sexualmente transmissíveis - Chlamydia e Mycoplasma. In: Halbe HW. *Tratado de ginecologia*. ed. São Paulo, Roca Ltda., 1993:868-74.
- 20-Neme B. Infecção por Chlamydia trachomatis no ciclo grávido-puerperal. *Femina*, **22**:278-282, 1994.
- 21-Giraldo PC, Simões JA. Doenças sexualmente transmissíveis. In: Neme B. *Obstetrícia básica*. São Paulo, Sarvier, 1994:329-37.
- 22-Dallabetta G, Hook III, GW. Gonococcal infections. *Infect dis Clin N Am*. **1**:25-43, 1987.
- 23-Schwartz D, Greenberg M, Daoud Y, Reid R. The management of genital condylomas in pregnant women. *Clin Obstet Gynecol*, **14**:589-93, 1987.
- 24-Smotkin D. Human papillomavirus infection of the vagina. *Clin Obstet Gynecol*, **36**:188-93, 1993.

TABELA 1

Causas mais comuns de Corrimento Vaginal

- Corrimento Vaginal Fisiológico
- Vulvovaginites Infeciosas:
 - Candidíase Vulvovaginal
 - Vaginose Bacteriana
 - Tricomoníase Vaginal
- Vulvovaginites não-infeciosas:
 - Irritativas
 - Alérgicas
 - Vaginose citolítica
- Cervicites:
 - Gonocócica
 - Clamídiana
- Cervicovaginitis:
 - Infecção pelo papilomavírus humano(HPV)



ARTIGO

VAGINAL CANDIDIASIS: AN INCOMPREHENSIBLE CHALLENGE

CANDIDÍASE VAGINAL: UM DESAFIO INCOMPREENSIVO

PAULO C. GIRALDO, MD^{1,2} & STEVEN S. WITKIN, PhD¹

RESUMO

A infecção recorrente da mucosa vaginal pela *Candida albicans* foi abordada realçando-se os mecanismos de interação entre o fungo e o epitélio vaginal, com ênfase para os aspectos imunológicos que controlam a proliferação fúngica. Destaca-se o papel da imunidade celular mediada neste processo de equilíbrio entre agente e hospedeiro, reforçando a importância via Th₁ de resposta imune, onde há uma liberação de citocinas como interferon-gama, interleucina-1 e 12. Por outro lado, a via Th₂

que libera citocinas estimulantes da produção de anticorpos (interleucinas-4, 5 and 10), terá valor limitado na defesa da mucosa contra este agente. Comenta-se também os aspectos fisiopatogênicos envolvendo resposta imune ligada aos processos alérgicos individuais e em decorrência de interação com o parceiro sexual.

O diagnóstico, principal "arma" para o tratamento adequado, é enfocado com ênfase na prática, reforçando-se o uso de bacterioscopias simples, sem esquecer que técnicas sofisticadas, como o PCR, podem vir a ser útil para determinados casos.

O tratamento da fase aguda e de manutenção foi sugerido na tentativa de diminuir as recorrências, alertando-se principalmente para necessidade de tomar atitudes que visem não somente o combate ao fungo, mas que também e fundamentalmente, priorize a identificação e eliminação de possíveis alérgenos.

¹ Division of Immunology and Infectious Diseases, Department of Obstetrics and Gynecology, Cornell University Medical College.

² Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas, São Paulo, Brazil and Fellow Department of Obstetrics and Gynecology, Cornell University Medical College.

Palavras-chave: Vulvovaginite, *Candida albicans*, Patofisiologia, imunologia, infecção ginecológica.

Key words: Vulvovaginitis, *Candida albicans*, Pathophysiology, immunology, gynecological infection.

Endereço para correspondência:

Paulo C. Giraldo

Cornell University Medical College

515 East 71 Street

New York NY 10021- USA

Fax: (1) 212/ 746 8799 E-mail: pgiraldo@voicenet.com

ABSTRACT

Recurrent infection of *Candida albicans* in the vaginal mucous was dealt with highlighting the mechanisms of interaction between the fungus and the vaginal epithelium, emphasizing the immunological aspects which

control fungal proliferation. The role of cell immunity, which is a process of balance between agent and host, is pointed out stressing the importance, through Th₁ of an immune response, which releases cytokines (gamma interferon, interleukin- 1 and 12). On the other hand, a Th₂ way, which releases interleukin- 4, 5 and 10 leading to antibodies production, will play a limited role regarding the defense of the mucous against this agent. Pathophysiological aspects, involving an immune response linked to individual allergic processes and those due to interaction with a sexual partner, are also dealt with.

Diagnosis, the main means towards adequate treatment is focused on, using a practical approach, stressing the use of simple exams, but also commenting on how helpful sophisticated techniques such as PCR can be useful for certain cases.

The treatment for the acute stage and for maintenance is to avoid recurrence, stressing the necessity of taking attitudes that not only fight the fungus but which also give priority to the identification and elimination of possible allergens.

INTRODUCTION

Treatment of Vaginal Candidiasis for gynecologists and other physicians, is not generally considered to be troublesome, when the issue is acute and not complicated episodes. Nevertheless, it can become extremely difficult, if it is recurrent and with chronic evolution. This kind of infection should be addressed by the specialist in this field and not by the general practitioner.

The terms "chronic" and "recurrent" vulvovaginitis are frequently misinterpreted. This could, at times, confuse the interpretation of the pathophysiology in a particular patient and lead to inadequate treatment. Chronic infection implies, nearly always, an active, persistent infectious process for prolonged periods. This does not seem to be the case in recurrent candidal vulvovaginitis, which usually occurs in repeated acute short-term episodes of variable intensity. Therefore, candidal vulvovaginitis can be

An approach, combining anamnesis, gynecological exam and microbiological tests, should be used all the time, as none alone seem to be enough to lead to a correct diagnosis.

recurrent but is not chronic. The recurrences are chronic in a subgroup of women who have acute episodes, which repeat themselves over a long period of time.

Also, it is important to differentiate between colonization and infection of the vaginal epithelium. Many asymptomatic women are continually colonized with Candida albicans in their vaginas, but this does not imply that there is a current, chronic or even a latent infection. The lay press has popularized the unproven idea that Candida infections are the underlying cause of a multitude of symptoms in every body part. Consequently, most women who seek help for recurrent symptoms of vaginitis will claim to have a "yeast infection". Unfortunately, most of these self-attempted diagnoses are incorrect with evidence of Candida being detected in subsequent examination only 30% of the time. It's not surprising, therefore, that those antifungal medications have no effect on most of these conditions.

An approach, combining anamnesis, gynecological exam and microbiological tests, should be used all the time, as none alone seem to be enough to lead to a correct diagnosis.

Of private patients at our institution, about 5% with an initial episode of candidal vaginitis will have recurrent infection after apparently successful treatment with antifungal medications. To prevent frequent episodes, we must identify underlying factors predisposing to Candida growth and take measures to reduce these risks.

Immunodefense and Candida

Although all women have antibodies to Candida, these antibodies are nonprotective and do not prevent its growth. Moreover, women with defective B-cell immunity don't have an increased rate of vaginal candidiasis. Cell-mediated immunity appears to be the major, if not the only, immune mechanism limiting vaginal proliferation of C. albicans. Polymorphonuclear leukocytes aren't noticeably present in the vagina. Rather, mononuclear lymphoid cells, macrophages and T lymphocytes, appear to be the major regulators of vaginal Candida

growth. Women with genetic defects that affect T lymphocyte or macrophage functions have an increased rate of candidal mucous membrane infections.

More than 95% of candidal vaginal infections are caused by *C albicans*, and the remainder primarily by *C glabrata* and *C tropicalis*. In healthy women with normally functioning immune systems, infection of mucosal surfaces by *Candida* is readily treated and rarely recurs. Conversely, a defective in vitro cellular immune response to *Candida* is readily demonstrable in many women with recurrent candidal vaginitis. It is sometimes not appreciated that recurrent *C albicans* vaginal infections are often opportunistic and secondary to a transient deficiency in cell-mediated immunity.

An immune response by T helper (h) lymphocytes can occur along two pathways. A Th₁ response results in release of cytokines that activate cell-mediated immunity (interferon-gamma, interleukin-1, interleukin-12) while a Th₂ response results in release of different cytokines that stimulate antibody production (interleukins-4, 5 and 10). Women whose T cells manifest a Th₂ response upon exposure to *Candida*, due to genetic and /or environmental (allergic) factors, will be less likely to limit vaginal *Candida* proliferation and so will be increasingly susceptible to repeated episodes of candidal vaginitis.

In about 20% of cases, a vaginal allergic response can be implicated as a predisposing factor for recurrent candidal vaginitis. Semen components, contraceptive spermicides, vaginal douches, other chemicals or medicines that may come into contact with the vagina, or *C albicans* itself can serve as allergens in sensitized women. The vagina's immediate hypersensitivity response causes release of histamine, which stimulates macrophages to produce prostaglandin E₂. The PGE₂ inhibits production of interleukin-2 by T lymphocytes, thereby transiently paralyzing the cell-mediated immune response. Under these conditions, the low levels of *Candida* normally present in many women's vaginas are able to proliferate and trigger a clinical infection.

Allergy-related candidal vaginitis can also be

*More than 95% of candidal vaginal infections are caused by *C albicans*, and the remainder primarily by *C glabrata* and *C tropicalis*.*

induced in nonallergic women if the male partner has a genital tract allergic response. In these cases, immunoglobulin E antibodies are transferred to the woman by coitus and bind to

her basophils and mast cells. The allergen, also present in the ejaculate, then reacts with the bound IgE, initiating an allergic response.

Candidal vaginitis most often reappears during the late luteal phase of the menstrual cycle, when the elevated level of progesterone down-regulates cellular immune response and lessens inhibition of *Candida* growth. Similarly, women with endocrinopathies may also be especially susceptible to recurrent candidal vaginitis.

Infectivity of *C albicans* is associated with ability of the yeast forms to germinate. Recent evidence indicates that germination, too, may be regulated by cellular immune system components. Compounds such as PGE₂, which increase the intracellular level of cyclic adenosine monophosphate (cAMP), promote *Candida* germination. Thus, medications that increase cAMP levels may also increase susceptibility to candidal vaginitis. Conversely, gamma interferon, a product of activated T lymphocytes, inhibits it.

Candida albicans can sometimes be present also in the male genital tract. However, this does not mean that recurrent infection in women results in failure to eliminate the male reservoir. Even being controversial, there is no formal current recommendation for treatment of partners of women with recurrent candida vulvovaginitis.

Diagnosis

Recurrent candidal vaginitis may show the classical symptoms of pruritus, inflammation, and curdlike, cheesy discharge. Sometimes, intense pruritus may be the only symptom. Unfortunately, many patients have been treated by numerous physicians, nutritionists, and other health-care providers and have tried various home remedies that often complicate and mask presenting symptoms. Therefore, the gross appearance of vaginal secretions is not diagnostic. In a recent study (not published yet),

Patients should be questioned about such classic risk factors as frequent antibiotic or steroid usage, pregnancy, diabetes or other endocrinopathies, poor perianal hygiene.

the vaginal contents of 100 asymptomatic patients were tested for *Candida* sp diagnosis (not acute infection), using appropriate microbiological exams and then comparing them to clinical aspects. The culture plus wet mount and Gram stain were able to confirm candidal infection in only 41% (7/17) of cases suspected of being typically Candidiasis. On the other hand, were positive in 15.4% (4/26) when the clinical aspect suggested Bacterial Vaginosis although the microscopic exams were normal. It was also positive for *Candida*, in 10.5% in cases of atypical clinic aspects of vaginal secretion and 5.9% when visual observations pointed to absolute normality of the vaginal epithelium. These findings confirm other papers showing evidence that the candidal infection can not be made, based only on history and physical examination without the corroboration of laboratory tests. Microscopy, using saline solution, detects yeast presence in approximately 30% to 50% and can be higher when 10% potassium hydroxide is performed. Specific culture for *Candida* is not always necessary in most of cases of uncomplicated candidiasis, although, as one third of patients with symptomatic candidiasis will have negative findings by microscopy only, it is strongly recommended in difficulties cases of chronic recurrent vulvovaginitis.

Even for infected women the culture can be negative, if sampling is inadequate. It can be helpful to avoid 24h previous intercourse and close post-menstrual period at the time of collection.

You can confirm diagnosis in some cases by finding branched budding pseudohyphae on wet mounts of vaginal secretions in 10% potassium hydroxide. In many symptomatic patients in whom *Candida* infection is suspected but wet mounts are negative, a more sensitive and specific test is to inoculate Sabouraud agar slants with a vaginal swab. Identify the yeast as *C. albicans* by inoculating a small colony into serum or glucose beef extract and examining for germ tube formation after 90 to 120 minutes.

Use of the polymerase chain reaction (PCR) to detect *Candida* in vaginal specimens of

symptomatic women is also helpful. There is no relation between yeast concentration and clinical symptoms. Some women with high colony counts may be asymptomatic while others may have symptoms and yet the organism is detectable only by PCR. This highlights the importance of host factors in candidal infections and mostly, the individual immuneresponse for each person.

If *Candida* is not detected, the patient should be screened for bacterial vaginosis as well as for *Chlamydia trachomatis*, human papillomavirus and mycoplasma infections.

Patients should be questioned about such classic risk factors as frequent antibiotic or steroid usage, pregnancy, diabetes or other endocrinopathies, poor perianal hygiene, or wearing of tight clothing or nylon or silk undergarments. Typically, most patients will be negative for all these risk factors.

Ascertain the relationship between sexual activity and vaginal symptoms. Are the symptoms temporally related to coitus with just the present partner or with all partners? Does the sexual partner have symptoms of genital, oral, or digital *Candida* infection? Was he taking any medication or drug to which the woman might be sensitized? What is the means of contraception?

Women with recurrent vaginitis are tested for evidence of a vaginal allergic response. We obtain a vaginal wash sample by instilling 5 to 10 ml of sterile saline into the vaginal with a needle and syringe, directing the injection flow against the sidewalls, withdrawing the solution, and separating it into pellet and supernatant fractions by centrifugation. ELISA is used to test the supernatant for IgE antibodies to *Candida* and semen and the pellet for bound IgE. In coitus-related vaginitis, we obtain cultures for *Candida* from semen samples and test for total IgE and specific IgE antibodies to the vaginal wash pellet.

Although not performed routinely, a lymphocyte proliferation assay on a sample of peripheral-blood mononuclear cells isolated from heparinized blood may be useful when immunosuppression might be suspected, such

as in women with concomitant oral thrush or condyloma. In such instances, a defective proliferative response to *Candida* and plant mitogens might indicate a more serious underlying disease.

TREATMENT

It is not always possible to use the same option of treatment for different patients. It needs to be individualized towards specific findings in each sick woman. The best treatment option for each patient with presumed chronic recurrent vaginal candidiasis is to have a correct diagnosis. The goals of treatment are to alleviate acute infectious symptoms, but mainly, to avoid subsequent recurrences.

Many different approaches have been suggested for the treatment of women with chronic recurrent candidal vulvovaginitis. However, none are universally successful in every case. Various treatment options are shown in Table I. Resistance to antifungal

Many different approaches have been suggested for the treatment of women with chronic recurrent candidal vulvovaginitis.

agents does not seem to be a problem for candidal vaginal infections. The majority of commercial products successfully treat acute fungal infections in most patients. At the

present time there is no medication for clinical use that is completely fungicidal. Treatment with antifungal agents greatly reduces the number of vaginal organisms to a level undetectable by culture, but complete organism irradiation in the vagina is not achieved.

Treatment consists of first alleviating the current acute infection and secondly of preventing its clinical recurrence. If the second maintenance phase is not initiated, between 25-40% of patients will have a clinical recurrence within 6 weeks. Most patients will be symptom-free for at least 6 months while on maintenance treatment.

If candidal vaginitis is associated with coitus with one particular partner, it's important to find out if he is ingesting any medications or drugs that may enter his semen and elicit a vaginal response. Reports exist of vaginal allergic reactions to semen that contained

Table 1

Therapy for Chronic Recurrent Candidal Vulvovaginitis

	Drugs ^a	Dose regimen ^b (Vaginal-V or Oral-O)	Circumstance	Time duration
	Miconazol Clotrimazole	V-5mg 1/d 10-14d V-5mg 1/d 7-14 d		
Current infection ^c	Fluconazole Itraconazole Ketoconazole	O-150 mg 1/d O-200 mg bid O-200 mg bid	Acute infection	Every episode
	Miconazole Clotrimazole	V-5mg 1/d 3 to 5 d V-5mg 1/d 3 to 5 d	Every pre- menstrual period	
Maintenance ^c (Post infection)	Fluconazole Miconazole Clotrimazole	O-100 mg 1/d V-5mg 1/d V-5mg 1/d	Weekly	Six months
	Itraconazole Ketoconazole	V-100 mg 1/d V-100 mg 1/d	Daily	

^aOther antifungus agents can also be used (Butoconazole, Econazole, Tioconazole, Terconazole, etc).

^bTreatment of acute infection should be longer than 2-3 days.

^cUse one drug only.

products of ingested penicillin or thioridazine. Change or eliminate the offending medication, if possible. Similarly, evaluate the effect on vaginitis recurrence of changing the contraception method or spermicide brand.

If the woman has vaginal fluid IgE antibodies to her partner's semen, or the man has IgE antibodies in his ejaculate, using a condom will eliminate vaginal contact with the allergen. An untested alternative is the use of an oral antihistamine before intercourse.

Vaginal allergic responses to *Candida* appear to be relatively common in women with recurrent candidal vaginitis. In one study, we reported that 18% of 64 patients tested had anticandidal IgE in their vaginal washes. In women who are hypersensitive to *Candida* or to an unidentified component of a vaginal wash sample, the best treatment at present is to prevent growth of *Candida* by aggressive use of antifungal agents plus use of oral antihistamines to obtain symptomatic relief of vaginal symptoms and reduce the incidence of histamine-mediated immunosuppression.

Hyposensitizing the patient to *Candida*, semen, or any other allergen associated with a vaginal allergic response may ultimately provide the best therapy. However, improved methodology and standardization along with controlled clinical trials are needed to evaluate the effectiveness of these experimental immunizations. Recent anticandida strategies might include immunotherapy with cytokine antagonists, vaccination for cell-mediated immunity and antigen-specific immunotherapy to induce tolerance to disease-promoting epitopes.

Many clinical and *in vitro* experiments, have been tried with regards to CRVV, to revert the focus of therapy against the vaginal microorganisms to improve resistance of the hostess, however without great success. The majority of reports show improvement to the therapeutic results, but were never sufficiently convenient to establish a commercial treatment routine, probably due to the lack of double-blind placebo-controlled trial in matched groups of women.

SUGGESTED READING

Berg AO, Heidrich FE, Fhin SD, Bergman JJ, Wood RW, Stamm WE, et al. Establishing the cause of symptoms in women in a family practice. *JAMA* 1984;251:620-5.

Bergman JJ, Berg AO, Schneweiss R, Heidrich FE. Clinical comparison of microscopic and culture techniques in the diagnosis of candida vaginitis. *J Fam Pract* 1984; 18:549-52.

Green RL, Green MA: Postcoital urticaria in a penicillin-sensitive patient: possible seminal transfer penicillin.

Kalo-Klein A, Witkin SS: *Candida albicans*: cellular immune system interactions during different stages of the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1132

Kalo-Klein A, Witkin SS: Prostaglandin E₂ enhances and gamma interferon inhibits germ tube formation in *Candida albicans*. *Infect Immun* 1990;58:260

Odds FC: *Candida* and *Candidosis*, ed 2. Philadelphia, Bailliere Tindall, 1988, p 273

Puccetti P, Roman L, Bistoni F: A TH1-Th2-like switch in candidiasis: new perspectives for therapy. *Trend Microbiol* 1995;3:237

Rigg D, Miller MM, Metzger WJ: Recurrent allergic vulvovaginitis: Treatment with *Candida albicans* allergen immunotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:332

Shaaf VKM, Perex-Stable EJ, Borchardt K. The limited value of symptoms and signs in the diagnosis of vaginal infection. *Arch Intern Med* 1990;150:1929-33.

Sell MB: Sensitization to thioridazine through sexual intercourse. *Am J Psychiatry* 1985;142:271

Sobel JD: Recurrent vulvovaginal candidiasis: a prospective study of the efficacy of maintenance ketoconazole therapy. *N Engl J Med* 1986;315:1455

Sobel JD, Faro S, Force RW, Foxman B, Ledger WJ, Njirjesy PR, Reed BD: Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:203

Sobel JD, Muller G, Buckley HR: Critical role of germ tube formation in the pathogenesis of candidal vaginitis. *Infect Immunol* 1984;44:576

Witkin SS: Immunology of recurrent vaginitis. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1987;15:34

Witkin SS, Hirsch J, Ledger WJ: A macrophage defect in women with recurrent *Candida* vaginitis and its reversal *in vitro* by prostaglandin inhibitors. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:790

Witkin SS, Jeremias J, Ledger WJ: A localized vaginal allergic response in women with recurrent vaginitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:412

Witkin SS, Jeremias J, Ledger WJ: Recurrent vaginitis as a result of sexual transmission of IgE antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:32



ARTIGO

O PAPEL DAS HEAT SHOCK PROTEINS NO ENTENDIMENTO DAS INFECÇÕES GINECOLÓGICAS

PAULO C. GIRALDO^{1,2}; JOSE A. SIMÕES²; AYRTON D. RIBEIRO-FILHO²;
ANDREAS NEUER¹; SANDRA S. FEITOSA²; STEVE S. WITKIN¹.

RESUMO

Os autores enfocam a importância da biologia molecular no avanço do entendimento dos processos fisiopatogênicos das doenças infecciosas.

As Heat Shock Proteínas, tidas como importante mecanismo de defesa celular quando estas estão submetidas ao estresse, são descritas em detalhes, classificando-as e dando suas principais funções.

Os efeitos destas proteínas no organismo humano foram considerados, mostrando-se como hipoteticamente o aumento de sua produção, poderia ajudar o indivíduo em determinadas circunstâncias, favorecendo o combate de

algumas infecções e eventualmente, potencializando a recuperação celular. As situações desfavoráveis também foram destacadas, uma vez que mais esporadicamente, em alguns casos, pode haver possíveis reações imunogênicas cruzadas, levando ao aparecimento de doenças crônicas.

ABSTRACT

The importance of molecular biology has been focused on, by the authors, to be able to understand the pathophysiological process of infectious diseases.

Heat shock proteins, known to be important mechanisms of cell defense, when these are submitted to stress, are described in detail. They are classified and given their principal function.

The effects of these proteins, in the human organism, were taken into account showing how hypothetically the increase of their products could help the individual in special circumstances, aid the combat of some infections and sometimes potencialize cell recovery. Unfavorable situations were also highlighted and in some cases, there can be crossed immunological reactions, leading to the appearance of chronic diseases.

¹ Department of Obstetrics and Gynecology Cornell University Medical College, N.Y, USA.

² Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade de Campinas, S.P, Brasil.

Palavras-chave: Heat Shock Protein, infecção ginecológica, biologia molecular

Key words: Heat Shock Protein, gynecological infection, molecular biology

Endereço para correspondência:

Paulo Cesar Giraldo

Cornell University Medical College

515 East 71 Street

New York NY 10021 Fax: (1) 212/ 746 8799

e-mail: pgiraldo@voicenet.com

USA

*"Heat Shock Proteínas"
são proteínas produzidas por
todas células vivas (humana,
bacteriana, fúngica, etc)
em resposta a uma
situação de "Stress".*

INTRODUÇÃO

Neste último século, as ciências básicas foram pródigas em fazer inúmeras descobertas, muitas das quais, foram colocadas a disposição dos clínicos, na tentativa de ajudá-los a entender e tratar uma série de doenças até então não compreendidas. Apesar disso, muitos casos continuam desafiando a compreensão médica. E ainda impossível, por exemplo, obter-se explicações convincentes a respeito de várias afecções infecciosas, apenas por simples investigações microbiológicas. Assim sendo, muitas destas doenças (dentro e fora do campo ginecológico), necessitam uma melhor explicação fisiopatogênica, das causas básicas que favorecem o seu aparecimento.

A Doença inflamatória pélvica assintomática, as infecções urinárias repetitivas e as vulvovaginites recorrentes, são exemplos dentro da área genitourinária, que desafiam a compreensão dos mais experientes profissionais, não só pelo processo infeccioso *per se*, mas principalmente pelos fatores que promovem o aparecimento, a instalação e a recorrência da doença em apenas um determinado grupo de mulheres.

Neste particular, a biologia molecular através de seus múltiplos caminhos, vem auxiliando a construir o raciocínio imunopatogênico em muitas das doenças ainda pouco conhecidas em seu mecanismo de ação. Com o aparecimento da AIDS, muitos dos estudos na área da biologia molecular, virologia e imunologia, tomaram um impulso extraordinário, deixando o entendimento destas complexas afecções, muito mais claro.

Em especial, a "Infecção", nas suas mais variadas formas de apresentação, constitui-se num problema de primaríssima ordem em todos os campos da medicina.

O estudo das Heat Shock Protein (HSP) ou proteínas produzidas sob ação de estresse, vem despertando interesses científicos e ajudado a construir um novo raciocínio dentro das doenças infecciosas e imunológicas.

Neste trabalho os autores enfocam conceitos básicos sobre as HSP, bem como suas propriedades e áreas de aplicação.

HEAT SHOCK PROTEIN

"Heat Shock Proteínas" são proteínas produzidas por todas células vivas (humana, bacteriana, fúngica, etc) em resposta

a uma situação de "Stress", na tentativa de preservar inalterada, as funções destas células. Na verdade, em condições normais este tipo de proteína já é produzida em pequenas quantidades, contudo, quando submetidas a situações desfavoráveis, as células aumentam rápida e intensamente a produção de HSP com a finalidade de evitar riscos a sua estabilidade funcional (1).

O calor tem sido a forma mais frequentemente empregada no estudos experimentais destas proteínas, resultando numa alta produtividade das mesmas quando um grupo de células é exposto a um aumento de temperatura de 5 a 10 graus acima do ideal homeostático. Outros fatores como infecção, inflamação, exposição a agentes químicos, etc, poderão também conduzir a uma resposta celular semelhante (1).

"In vitro", substâncias como: Oxidantes, metais, etanol, análogos de aminoácidos, arsênico e microrganismos patogênicos além de certas condições como falta de oxigenação e o calor (febre), tem sido usados para provocar esta resposta, chamada de "Heat shock Response" (2).

Filogeneticamente falando, a estrutura destas proteínas tem ficado significativamente conservada através dos tempos, o que acabou determinando uma alta similaridade na seqüência de aminoácidos que constituem uma parte importante destas proteínas, mesmo se tratando de seres diferentes como a espécie humana, bacteriana e fúngica(3). Este fato pode ter uma implicação direta na resposta imunológica humana, pois em alguns casos, existe a possibilidade de haver uma resposta imune cruzada, já que esta importante parte da proteína anteriormente mencionada (Epitope), são responsáveis em grande parte pelas características antigênicas destas proteínas(4).

As HSP desempenham um papel preponderante no processo de recomposição de proteínas denaturadas, importantes para o metabolismo celular, promovendo a reconstituição de

Após a agressão tecidual pela bactéria ou fungo, leva-se alguns dias até que a resposta imunológica "Antígeno-Anticorpo" se desenvolva.

sua conformação natural. Algumas delas, tomam parte da construção de novas proteínas, servindo de "Chaperones" ou orientadoras nesta "LINHA de MONTAGEM"(5). Outras HSP servem ainda para manter glicocorticoides, andrógenos, receptores de progesterona e certas cinases celulares em seus estados não ativos(6).

Como já é conhecido, após a agressão tecidual pela bactéria ou fungo, leva-se alguns dias até que a resposta imunológica "Antígeno-Anticorpo" se desenvolva. Neste período, uma série de mecanismos próprios de defesa natural e imunológica, são usados para conter a infecção (lizosimas, isohemaglutininas, interferon gama, etc). O aumento na produção de H-HSP, provavelmente e mais um deles.

Como as HSP são freqüentemente proteínas imunodominantes, uma grande parte das respostas dos linfócitos T e B contra os microorganismos agressores serão direcionados especificamente contra as HSP produzidas por estes microorganismos, e não apenas contra os antígenos de superfície dos mesmos.

Da mesma forma que as células humanas reagirão ao stress produzindo H-HSP (heat shock proteína humana), as bactérias e fungos também o farão, determinando uma maior produção de heat shock proteína bacteriana ou fúngica. Em outras palavras, as bactérias ao tentar invadir os tecidos, sofrerão uma contra agressão do organismo humano na tentativa de conter a evolução do processo, aumentando portanto a sua heat shock respostas. Por uma questão lógica de mecanismo imunogênico de reconhecimento de "SELF" e "Não Self", serão criados na maioria das vezes (mas não sempre), anticorpos contra as B-HSP ou F-HSP que resultarão numa memória imunológica remanescente(6,7). Em alguns casos, postula-se a possibilidade de haver uma reação cruzada destes anticorpos contra as HSP proteínas humanas, uma vez que, como já dissemos, por serem proteínas altamente conservadas na evolução das espécies, guardaram muitas semelhanças estruturais (seqüência de aminoácidos), o que determinara a manutenção do quadro, como se a infecção ainda estivesse presente(6).

Em alguns casos (doença crônica principalmente), este fato singular entretanto, poderá talvez, explicar a persistência da doenças, sem a presença do agente agressor. Teoria propos-

ta por exemplo, para o caso de infecção clamidiana crônica com cultura negativa ou mesmo para algumas atries assépticas.

Assim sendo, as HSP poderiam talvez em parte, explicar uma série de doenças crônicas de fisiopatogênese parcialmente entendida. Artritis assépticas (8), Síndrome de Behcet (9), Lime Disease(10), infecções crônicas Clamidianas (11,12) e fúngicas (13), Lupus Eritematoso Sistêmico (14), entre outras, são exemplos possíveis.

Este tipo de proteína pode estar envolvida também com mecanismos de evolução e controle de células tumorais. Muitas células transformadas (tumores) ou infectadas com DNA virus, expressarão HSP em suas superfícies direcionando a resposta imune contra a célula como um todo.

As HSP poderão atuar principalmente, em duas importantes funções no organismo humano:

- 1 - No turnover de outras proteínas essenciais para a recomposição celular e seu perfeito funcionamento .
- 2 - Na resposta imunogênica de combate ao agente agressor.

HISTÓRICO

A primeira menção indireta sobre as heat shock proteínas foi feita em 1962 por Ritossa e colaboradores (15), mas somente 12 anos depois, e que o termo "heat shock proteína" foi criado(16). As observações iniciais sobre as HSP foram feitas em *Drosóphila melanogaster* há mais ou menos 30 anos atrás. A partir daí, experimentos semelhantes com bactérias, plantas, fungos e mamíferos foram repetidos, mostrando da mesma forma, mudanças no tipo de expressão genética quando o calor era empregado previamente. Existem inúmeros trabalhos atualmente, ligando estas proteínas as atividades celulares básicas, bem como, as diferentes manifestações clínicas, nas áreas da

Quatro principais grupos foram criados para designá-las de forma mais sistematizada e didática: HSP-90, HSP-70, HSP-60, and the small HSP (ou HSP15-30).

oncologia, imunologia e doenças infecciosas, uma vez que os genes que as codificam, estão muito bem descritos e localizados dentro da estrutura cromossômica (17). Drogas envolvidas com a promoção da produção das hsp, tem sido investigadas e já se encontram em fase II do desenvolvimento dos "Trials" clínicos (18), prometendo a princípio, interessantes avanços terapêutico para o futuro.

PRINCIPAIS TIPOS DE HEAT SHOCK PROTEIN

As funções das HSP tem sido definidas constantemente em consequência de novas e contínuas descobertas. Algumas destas funções, necessariamente terão que ser testadas ainda e outras, já estão sabidamente comprovadas. Em decorrência destas constantes novidades, a literatura tem atribuído vários diferentes nomes a este singular grupo de proteínas. A terminologia, convenientemente foi baseada em função da migração das diferentes "Bandas Proteicas" observadas, ao submetê-las a um período de eletroforese.

Quatro principais grupos foram criados para designá-las de forma mais sistematizada e didática: HSP-90, HSP-70, HSP-60, and the small HSP (ou HSP15-30). Na verdade cada tipo de HSP representam grupos de proteínas que tem pesos moleculares que se aproximam. Desta maneira por exemplo, as HSP 70 representam um grupo de HSP que tem pesos moleculares que vão desde 66 quilo-daltons (kDa) até 78 kDa.

HSP-90:

Além de ser a proteína de "stress" mais abundante no citosol do seres Eucariontes (19), é também altamente conservada em bactérias, fungos e em mamíferos. Acredita-se que elas, poderiam prevenir a agressão celular, ligando-se as proteínas parcialmente montadas ou ainda, regular suas funções ao formar complexos específicos com outras proteínas.

HSP-70:

As HSP 70 homólogas, ocorrem em todos os grupos de organismos desde archebactérias,

eubactérias e eucariontes. Por exemplo, os homólogos das hsp70 são todos idênticos entre 50 e 98 % em sua seqüência de aminoácidos. Este tipo de extrema conservação na evolu-

ção do diferentes seres, faz deste tipo de proteína, algo ideal para estudos de comportamento evolucionário. Uma recente comparação conclue que as archebactérias estão mais próximas das bactérias gram negativas que dos eucariontes(20).

HSP-60:

HSP 60 também chamada de "Chaperones" (Ajudantes), foram inicialmente identificadas em vários laboratórios nos anos 70, como sendo as proteínas hospedeira codificadas, necessárias para a morfogêneses de "bacteriophages" em *E.coli*.

Duas principais subunidades foram individualizadas, sendo a primeira chamada de **GroEL** e ficando com peso molecular ao redor de 60 kDa. A segunda, ao redor de 10 kDa, foi denominada de **GroEs**. Ambas são essenciais para o crescimento da *E.coli* em altas temperaturas. **GroEL** e conhecida por ser imunogenicamente similar a um imunogen dominante que determina a expressão de um Antígeno bacteriano comum, encontrado em muitas infecções humanas(21).

As HSP 60 são essencialmente proteínas chamadas de Chaperones por sua função de auxílio na formação de outras proteínas vitais para o desempenho das funções celulares(22). O conceito de "Chaperones moleculares" ou auxiliares de montagem molecular, e definido como proteínas que assistem a correta montagem não covalente de estruturas de outras proteínas, mas que não fazem parte destas estruturas quando as proteínas estão exercendo suas funções biológicas normais *in vivo*.

SMALL HSPTS

Existem vários grupos de "stress" proteínas e diferentes organismos contem um número diverso delas. Estas small proteínas são aquelas menos entendidas em termos de funções específicas. Estas pequenas proteínas apresentam

grande similaridade na região com terminal "Carboxy" das proteínas maiores (alfa-B-crystallin) da lente ocular (23,24)

Do ponto de vista imunogênico, as HSP 70 e 90 participam muito de perto da produção das imunoglobulinas.

tanto, se for encontrado em proporções exageradas, poderá se tornar contra o hospedeiro, causando destruição celular. A situação poderá ser ainda pior, para aqueles casos onde a HSP

APLICAÇÕES DAS HSP

Os efeitos benéficos das HSP têm sido apontados, baseados em sua função de "Chaperones" ou seja, no fato de que estas proteínas servem como "auxiliares de produção" ou "supervisoras de formação" ou mesmo verdadeiros "moldes" de outras proteínas, consideradas fundamentais para o perfeito funcionamento da célula. Diversos estudos tem obtido evidências de autoproteção celular durante o curso de processos infecciosos pela elevação da síntese de HSP. Do ponto de vista imunogênico, as HSP 70 e 90 participam muito de perto da produção das imunoglobulinas.

O sistema imunológico dos indivíduos, primeiramente consegue distinguir o que são suas próprias moléculas (Self), das moléculas dos microorganismos invasores e num segundo momento, sabe diferenciar os diversos patógenos entre si (25). Para atingir tal poder discriminatório, passa a se valer do reconhecimento de pequenas porções muito específicas de cada organismo, chamado "Epitope". Estes Epitopes representam uma pequena região da proteína antigênica, que combina de 6 a 12 aminoácidos podendo se apresentar de maneira muito semelhante tanto no hospedeiro como no invasor e conseqüentemente podendo causar em certos casos, uma confusão de reconhecimento por parte do sistema imunológico. A curta extensão destas regiões e também o alto grau de preservação durante os tempos, torna as HSPs membros importantes deste grupo de proteínas. Como a denaturação de proteínas representa o primeiro passo do processamento do antígeno, as HSP podem deparar-se com este sistema, mais frequentemente que a média das proteínas próprias do indivíduo (outras proteínas antigênicas)(25). Este fato poderá ser bom para o hospedeiro, pois muitas dos agentes agressores podem conter hsp semelhantes, o que já terá estimulado o sistema de defesa em ocasiões anteriores, fato que pode conferir ao indivíduo uma memória imunológica cruzada. Tal acontecimento entre-

e comum não só ao parasita e ao hospedeiro, mas também a certos alimentos ingeridos diariamente.

Em determinadas circunstâncias (mas não sempre), já foi provado que prolongados e repetitivos episódios de infecções podem desencadear uma resposta imunogênica cruzada, especialmente contra hsp 60 humana, que possui epitopes muito semelhantes as HSP 60 de bactérias (4,25), resultando num processo autoimune. Como conseqüência prática, este tipo de autoimunidade poderia levar a uma inibição do desenvolvimento de gravidez em fase iniciais de algumas mulheres.

Muitas mulheres com problemas de fertilidade, especialmente aquelas onde a causa predominante é o fator tubáreo (tuba de Fallopio ocluída), já tiveram uma infecção persistente pela *Chlamydia trachomatis* (26,27). Esta infecção pode ter sido sintomática, mas em aproximadamente 70% das vezes, assumem caráter insidioso e sem sintomatologia (DIP Silente). Acreditasse que muito mais importante que a própria ação direta da bactéria no epitélio, haja a necessidade de uma interação antígeno-anticorpo, direcionada contra a hsp clamidiana inicialmente e, talvez numa fase subseqüente, contra a própria hsp humana, em decorrência de uma reação cruzada. Isto explicaria o porque algumas mulheres com infecção confirmada pela C.t. não desenvolvem lesões tubáreas importantes enquanto outras, onde a confirmação da presença da bactéria e impossível por cultura, tem lesões aderenciais graves.

HSP estão também, entre as primeiras proteínas produzidas nas fase inicial do processo de embriogênese, além de serem essenciais para o desenvolvimento do embrião (28,29,30). Estão presentes ainda no endométrio humano, durante o ciclo menstrual e principalmente na fase de implantação pós ovulatória (31). A Hsp60 tem sido identificada na descídua humana entre 7-11 semanas de gestação (32, 33), representando portanto um alvo potencial, para reação cruzada de anticorpos e uma fonte

A biologia molecular, a imunologia e provavelmente as heat shock proteínas, estarão fazendo parte importante desta nova medicina.

para reativação de linfócitos previamente sensibilizados por hsp60 (34). Apesar disto, o mecanismo preciso relacionando a hsp60 ao processo imunopatogênico, ainda necessita ser confirmado.

Abortamentos precoces, em fases iniciais da gestação, talvez possam estar regulados por um prejuízo direto do desenvolvimento fetal e/ou da viabilidade dos tecidos celulares maternos, causados pelos anticorpos anti-hsp60 ou por linfócitos previamente sensibilizados, ou mesmo ainda por interferência dos mecanismos reguladores da resposta imune responsáveis por prevenir a rejeição semi-alogenética do embrião.

Mulheres submetidas a programas de fertilização *in vitro* (IVF) com imunidade cervical contra *Chlamydia trachomatis* hsp60, têm taxas de prevalência de insucessos maiores quando comparadas aquelas com títulos de anticorpos negativos (27). Existe ainda uma associação direta entre a presença de IgA específica contra hsp60 humana e clamidiana e maiores taxas de falha de implantação de embriões neste grupo de mulheres (35). Estes dados implicam numa relação entre a resposta imune do tracto genital direcionada contra as hsp60 e perdas gestacionais precoces. Neuer e cols (1997), para determinar possíveis envolvimento e contribuição das hsp60 no processo de embriogêneses, determinaram a prevalência de anticorpos para hsp60 humana no soro de mulheres submetidas a um programa de fertilização *in vitro*. Os resultados mostraram que os níveis de IgG para nestes casos são significativamente maiores ($p = 0,004$) nas mulheres cujo desenvolvimento embrionário havia estacionado, comparados com aquelas com embrião em franco desenvolvimento e que foram transferidos para o útero.

Não se pode prever como será a medicina no próximo século, nem tão pouco como a ciência evoluirá, contudo muitos conceitos atuais em fase inicial de aprendizagem, se tornaram nas bases do desenvolvimento de diagnóstico e terapêutica para muitas doenças. A biologia molecular, a imunologia e provavelmente as heat shock proteínas, estarão fazendo parte importante desta nova medicina. Talvez em pouco tempo, doenças crônicas de causas imunológicas ou infecciosas poderão estar desmistificadas.

REFERÊNCIAS:

- 1-Ellis R.J. Proteins as a molecular chaperones, Nature 328:378 (1987)
- 2- W.J. Welch. The mammalian stress response: cell physiology and biochemistry of the stress, Stress Protein in Biology and Medicine (R.I. Mimoto, A. Tissieres, and C. Georgopoulos eds.) Cold Spring harbor laboratory Press, New York 1990, p223.
- 3- Shinnik TM: Heat shock proteins as antigens of bacterial and parasitic pathogens. Current Topics Microbiol. Immunol. 167:145-160, 1991.
- 4- Kaufmann SH: Heat shock proteins and the immune response. Immunol Today 11:129-136, 1990.
- 5-R.J.Ellis (ed). Molecular chaperones.Semin.Cell Biol.1:1-73(1990)
- 6- Pratt W.B., Scherrer L.C., Hutchinsón K.A., and Dalman F.C.. A model of glucocorticoid receptor unfolding and stabilization by a heat shock protein complex, J. Steroid Biochem. 41:223 (1992).
- 7- Lamb JR, Bal V, Mendez-Samperio P, Melhert A, Rothbard J, Lindal S, Young RA, Young DB. Stress proteins may provide a link between the immune response to infection and autoimmunity.Intern Immunol 1:191-196, 1989
- 8-Toivanen, A & Toivanen P.Reactive arthritis, CRC Press, Boca Raton, Florida 1988, p.186.
- 9-Pervin, K., Childerstone,A., Shinnick, Mizushima,Y., van der Zee, K., Hasan, A., Vaughan, R., and Lehner, T. T cell epitope expression of micobacterial and homologous human 65-kilodalton heat shock protein peptides in short term cell lines from patients with Behcet's disease. J. Infect. Dis. 151:2273 (1993)
- 10- Girouard, L. Laux, D.C., Jindal, S., and Nelson D R. Immune recognition of human hsp60 by Lyme disease patient sera. Microb. Pathogen.14:287(1993).
- 11- Witkin, S.S. Jeremias, J., Toth, M, andLedger, W., cell-mediated immune response to the recombinant 57-kDa heat shock protein of Chlamydia trachomatis in women with salpingitis, J.Infect. Dis. 167:1379(1993).
- 12- Witkin, S.S. Jeremias, J., Toth, M, andLedger, W., Proliferative response in conserved epitope of the Chlamydia trachomatis and human 60 kilodalton heat shock protein by lymphocytes from women with salpingitis, Am. J. Obstet. Gynecol.171:455 (1994).
- 13-Dabrowsa, N. and Howard, D. Nutritional stress proteins in *Candida albicans*. Infect. immun. 44:537(1984)
- 14-Windfield, J.B.& Järjour,N. Stress Protein in Systemic Lupus Erythematosus in Stress protein in Medicine (ed Willen van Eden &Douglas B. Yong) p187-195,1996.
- 15-Ritossa, F.A. A new puffing pattern induced by a temperature shock and DNP in *Drosophila*. Experientia 1962; 18: 571-573
- 16-Tissiere, A., Mitchell H.K., Tracy, U. Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: relation to chromosomal puffs.. J. Mol. Biol. 1974;84: 389-398
- 17-Westwood, J.T., Clos, J., Wu, C. Stress-induced oligomerization and chromosomal relocation of heat shock factor. Nature 1991; 353: 822-827
- 18-Vigh, L. Literati, P.N., Horvath, I., Torok, Z., Balogh, G., Glatz, A., Kovacs, E., Boros, I., Ferdinandy, P., Farkas, B., Jászits, L., Jednakovits, A., Korsanyi, L., Maresca, B. Bimoclonolol: A novel, non-toxic, hydroxylamine derivate with stress protein inducing activity and wide cytoprotective effects. Nat. Med. 1997; 3: 1150-1154.
- 19- Georgopoulos, C., and Welch, W.J. Role of the major heat shock proteins as molecular chaperones. Ann.Rev.Cell Biol. 9:601 (1993).
- 20- Gupta R.S.and.Singh B. Cloning of hsp 70 gene from *Halobacterium marismortui*: relatedness of archeobacterial HSP70 to its eubacterial homologs a model for the evolution of the HSP70 gene, J.Bacteriol.174:4594 (1992).
- 21- Hemminggen S.M., Woolford C.,Van der Vies S.M., Tilly K., Dennis D.T., Georgopoulos C.P., Hendrix R.W., and Ellis R.J. Homologous plant and bacterial proteins chaperone oligomeric protein assembly, Nature 333:330 (1988).
- 22-R.J.Ellis, R.A. Laskey, and G.H. Molecular Chaperones -Lorimer,eds., Chapman and Hall, London,1992,p.121.
- 23- Jacob J., Gaestel M., Engel K., and Buchner J. Small heat shock proteins are molecular chaperones, J.Biol.Chem.:268:1517 (1993)
- 24- Horovitz J. Alpha-crystallin can function as a molecular chaperone,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:10449(1992)
- 25- Damian, R.T., Molecular mimicry:antigen sharing by parasite and host and its consequences, Am. Naturalist 98:129(1989).
- 26-Cates W. Wasserheit JN: Genital chlamydial infections: epidemiology and reproductive sequelae. Am J Obstet Gynecol 164:17711781,1991.
- 27- Witkin SS, Sultan KM, Neal GS, Jeremias J, Grilo JA, Rosenwaks Z. Unsuspected Chlamydia trachomatis infections in the female genital tract and in vitro fertilization outcome. Am J Obstet Gynecol 171:1208-1214, 1994
- 28- Bensaude O, Dabinet C, Morange M, Jacob F: Heat shock proteins, first major products of zygotic gene activity in mouse embryo. Nature 305:331-333, 1983
- 29-Bensaude O, Morange M: Spontaneous high expression of heat shock proteins in mouse embryonal cells and ectoderm from day 8 mouse embryo. EMBO J. 2:173-177, 1983.
- 30-Loones MT, Rallu M, Mezger V, Morange M: Hsp gene expression and HSF2 in mouse development. Cell Mol Life Sci 53:179-190, 1997
- 31-Talibzadeh S, Kong QF, Satsyawarop PG, Babaknia A: Heat shock proteins in human endometrium throughout the menstrual cycle. Hum Reprod 11:633-640, 1996.
- 32-Mincheva-Nilain L, Baranov V, Yeung MM, Hammarstrom S, Hammarstrom ML: Immunomorphologic studies of human decidua-associated lymphoid cells in normal early pregnancy. J Immunol 152: 2020-2032, 1994.
- 33- Neuer A, Ruck P, Marzusch K, Diehl J, Kaiserling E, Horny HP, Witkin SS: Human heat shock proteins in first trimester human decidua. Inf. Dis Obstet Gynecol 4: 188-189, 1996.
- 34- Heybourne K, Fu YX, Nelson A, Farr A, O'Brien R, Born W: Recognition of trophoblasts by g1 T-cells. J Immunol 2918-2926, 1996.
- 35- Witkin SS, Jeremias J, Neuer A, David S, Klagnan I, Toth M, Willner E, Witkin K: Immune recognition of the 60KD heat shock protein: Implications for subsequent fertility. Infect Dis Obstet Gynecol 4: 152-158, 1996.



ARTIGO

VULVOVAGINITES: ASPECTOS DIETÉTICOS E BIOQUÍMICOS

BIOCHEMICAL AND NUTRITIONAL ASPECTS OF VULVOVAGINITIS

LINHARES, IM; MIRANDA, SD; VERGOLINO, RVD; CAETANO, ME & PEIXOTO, S.

RESUMO

A vulvovaginite, expressão de diversas patologias que acometem o tracto genital inferior feminino, é conhecida desde Hipócrates e Soranus como importante manifestação de distúrbios potencialmente graves para a saúde genital e sistêmica das mulheres.

Vários trabalhos já enfocaram com muita ênfase, os aspectos microbiológicos destas doenças, porém pouca coisa tem sido feita e função dos fatores coadjuvantes que poderiam favorecer ou dificultar a instalação das mesmas.

Neste artigo, são enfocados os aspectos bioquímicos e nutricionais do conteúdo vaginal fisiológico, dando uma descrição dos achados mais freqüentes, bem como as possíveis interações com a microflora. Os mecanismos de proteção ou de facilitação do corrimento vaginal são apontados, estressando a importância dos aminoácidos e imunoglobulinas, secretadas principalmente a nível local.

O conhecimento de tais aspectos, pode servir como chave importante para o ginecologista estabelecer uma correlação entre os achados clínicos e laboratoriais e conseqüentemente elucidar a ação fisiopatogênica em determinados casos, base fundamental para o perfeito diagnóstico e tratamento.

*Serviço de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS - Ginecologia
Serviço de Pronto Socorro - Ginecologia
Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo*

*Endereço para correspondência:
Iara M.Linhares
A/C-Assessoria Técnica e Científica do CAISM
Rua Alexandre Fleming, 101-Cidade Universitaria
"Zeferino Vaz".
Fone:(019) 798-7325
CEP: 13.083-970 Campinas- SP.*

Palavras-Chave: *Vulvovaginite, DST, Produtos Bioquímicos, Dieta, Nutrição.*

Keywords: *Vulvovaginitis, STD, Biochemical Substances, Diet, Nutrition.*

ABSTRACT

Vulvovaginitis, a malady of diverse pathologies which affect the lower female genital tract, has been, since Hypocrites and Soranus, an important manifestation of disorders which are potentially serious to women's genital and general well being health. Various papers have strongly emphasized the microbiological aspects of these diseases. However, little has been done to avoid this problem regarding other factors such as diet and a non-conventional approach.

As características do conteúdo vaginal fisiológico são quantidade regular ou escassa, cor esbranquiçada, consistência flocular, pH variando de 3,8 a 4,5.

This paper focuses on the biochemical and nutritional aspects of the normal vaginal contents, describing the most frequent findings, as well as the possible interaction with the microflora. Mechanism of protection or those that lead to vaginal discharge are pointed out, stressing the importance of the aminoacids and the immunoglobulin, secreted mainly by local vaginal mucous.

The knowledge of these aspects can be an important factor for the gynecologist to be able to establish a co-relation between clinical and laboratorial findings and consequently explain the pathophysiological actions in certain cases, fundamental basis for perfect diagnosis and treatment.

INTRODUÇÃO

A infecção genital historicamente representa enfermidade preocupante ao ginecologista, devido à multiplicidade de agentes envolvidos e às diferentes variáveis de evolução. As referências remontam a Hipócrates e à Soranus, este último no século I AC, que se referiu ao corrimento vaginal: "de acordo com Asclepiades e alguns outros, existem dois tipos de fluxo, um vermelho e outro branco, enquanto que de acordo com Demétrius, a diferença está na cor a na ação. Enquanto um dos fluxos é inativo a não causa irritação nem dor, o outro causa irritação e erosão e trás uma sensação dolorosa no momento da descarga"(1).

Na atualidade as infecções do trato genital inferior têm relevada importância médico-social, pois além dos sintomas desagradáveis que causam à mulher, podem levar a complicações como infecções do trato genital superior, infecções pós-cirúrgicas, intercorrências no ciclo gravídico-puerperal e, principalmente, facilitar a aquisição e transmissão do vírus da imunodeficiência humana (2).

Após a descrição dos lactobacilos por *Döderlein* em 1892, numerosos estudos na literatura têm investigado a etiopatogenia e o diagnóstico dos processos infecciosos vulvovaginais. Assim, na atualidade, considera-se o ecossistema vaginal um microambiente constituído por numerosas espécies bacterianas, aeróbias

e anaeróbias, que se mantêm em equilíbrio dinâmico, e onde há predomínio dos *Lactobacillus acidophilus*(3, 4).

O aprimoramento de técnicas de laboratório tem possibilitado

determinações qualitativas e quantitativas das espécies bacterianas que constituem a microflora vaginal. Por outro lado, a evolução da farmacologia tem permitido a síntese de novas drogas utilizadas no tratamento das vulvovaginites, por via sistêmica ou por via local. Entretanto, apesar dos progressos referentes ao conhecimento da etiologia, diagnóstico e tratamento de tais processos, estes ainda persistem, acometendo grande número de mulheres e sendo responsáveis por aproximadamente 5 milhões de consultas por ano em todo o mundo. As freqüentes recidivas são motivos de preocupação para pacientes e ginecologistas.

Diversos aspectos da fisiologia da vagina e da fisiopatologia das infecções vaginais ainda não foram elucidados.

A vagina constitui o elo de ligação entre o meio ambiente e os genitais internos. É composta por epitélio escamoso estratificado semelhante ao que recobre a ectocérvix. Não há glândulas na mucosa vaginal, exceto as de Bartholin e Skene, localizadas no intróito e próximo ao orifício uretral. O conteúdo vaginal fisiológico é composto por células descamadas, muco cervical, fluidos endometriais e tubário, transudatos das paredes vaginais, proteínas, eletrólitos, enzimas e produtos de secreção das glândulas de Skene e Bartholin. As características do conteúdo vaginal fisiológico são quantidade regular ou escassa, cor esbranquiçada, consistência flocular, pH variando de 3,8 a 4,5. Durante a idade reprodutiva a mulher produz em média 1,0 a 3,0 gramos de fluido vaginal em um período de 24 horas. Tais determinações foram determinadas utilizando-se intravaginais ou lavagens (4). Durante o período ovulatório, a fase pré-menstrual e o período de excitação sexual ocorre aumento natural deste conteúdo (5)

O muco cervical é constituído por 90-95% de água. Os outros componentes são sais orgânicos e inorgânicos, eletrólitos, proteínas (albumina e globulinas), e macromoléculas. Durante o ciclo menstrual observam-se variações

no muco cervical, que se apresenta fluido e elástico no período estrogênico e espesso no período progesteragênico.

A análise bioquímica do fluido vaginal revela que em sua composição são encontradas proteínas, carboidratos, uréia e ácidos graxos.

As proteínas são provenientes da transudação plasmática e da produção local. Os principais componentes proteicos são albumina, imunoglobulinas (IgG, IgM, IgE, IgA, IgA secretor) e aminoácidos (6). As imunoglobulinas de origem plasmática (IgG, IgA, IgM, IgE) estão presentes no fluido vaginal em concentrações mais baixas do que no plasma, e parecem conferir pouca proteção contra os processos infecciosos do trato genital (3). Por outro lado já está bem demonstrada a capacidade de síntese local de imunoglobulinas, particularmente IgA, a nível das mucosas do trato genital. As imunoglobulinas de produção local são denominadas secretoras (7). Embora a IgA secretora ainda tenha sido pouco estudada no trato genital feminino, atribui-se à mesma papel protetor contra as infecções.

A análise bioquímica do conteúdo vaginal pode revelar a presença de ácidos graxos de cadeia curta. De acordo com Cook e colaboradores (8), tais ácidos podem ser voláteis (acético, propiônico, butírico, isobutírico, valérico, isovalérico, capríco e isocapríco) e não voláteis (pirúvico, láctico, succínico). Misturas de ácidos graxos causam os odores vaginais, dependendo da temperatura corporal e do pH da vagina. A maior produção de ácidos orgânicos tem origem no metabolismo bacteriano. Assim, a presença da tais ácidos reflete a flora microbiana predominante. A determinação e quantificação dos mesmos é realizada através de métodos de cromatografia gasosa. Em presença da flora vaginal fisiológica, composta predominantemente por *Lactobacillus acidophilus*, são produzidos principalmente os ácidos acéticos e butírico. Na vaginose bacteriana, onde há um desequilíbrio da flora vaginal com desaparecimento dos lactobacilos e aumento na concentração de *Gardnerella vaginalis* e germes anaeróbios, ocorre predomínio dos ácidos butírico e succínico (9).

O hidróxido de potássio, alcalinizando o conteúdo vaginal, provoca a volatilização das diaminas com conseqüente desprendimento do odor fétido característico.

Cook e colaboradores (8), estudando o conteúdo vaginal de pacientes portadoras de vaginose bacteriana, detectaram a presença de ácido acético em 81% e ácido succínico em 405

dos casos. O ácido láctico foi detectado em apenas 20% das mulheres com vaginose bacteriana. Após o tratamento com metronidazol durante sete dias os autores verificaram que 31% das pacientes ainda apresentavam anormalidades bioquímicas no conteúdo vaginal com relação aos ácidos graxos, embora 905 das mulheres estudadas referissem estar livres de sintomas. Segundo os autores, tais anormalidades bioquímicas residuais poderiam explicar as frequentes recidivas da vaginose bacteriana em em pacientes aparentemente "curadas" da patologia. Assim, o reaparecimento do quadro clínico seria mais freqüentemente devido à recidivas do que à reinfecções.

Ainda através da análise bioquímica do conteúdo vaginal pode ser demonstrada a presença de diaminas (putrescina, cadaverina, trimetilamina), que são produzidas em resultado do metabolismo de bactérias anaeróbias presentes na vaginose bacteriana. A identificação de tais amins é feita, em laboratório de pesquisa, através de métodos de cromatografia gasosa. Por outro lado, na prática clínica, as diaminas podem ser facilmente identificadas, adicionando-se uma gota de hidróxido de potássio 10% a uma gota de conteúdo vaginal de paciente portadora de vaginose bacteriana. O hidróxido de potássio, alcalinizando o conteúdo vaginal, provoca a volatilização das diaminas com conseqüente desprendimento do odor fétido característico ("odor de peixe"). Este procedimento é denominado "teste das amins & quotou "teste do cheiro" ou "teste de whiff" e é um dos critérios utilizados para o diagnóstico da vaginose bacteriana.

Tanto as amins quanto os ácidos graxos produzidos na vaginose bacteriana tem ação citotóxica, ocasionando o corrimento vaginal. Além disso, existem hipóteses de que as substâncias metabólicas produzidas pelos anaeróbios possam ter algum papel na carcinogênese do trato genital, pois tais metabólitos são semelhantes os encontrados nas fezes de pacientes portadoras de carcinoma do reto (10).

Hilton & Idenberg
preconizaram o uso de
supositórios de glicerol
impregnados com 10X4
Lactobacilos GG à pacientes
portadoras de vaginites
recidivantes.

Desde os estudos de Döderlein, em 1892, tem sido atribuído aos lactobacilos importante papel na defesa contra as infecções genitais. A

produção de ácido láctico pelos lactobacilos tem sido há muito considerada como a base do papel protetor exercido pelos mesmos. Estudos mais recentes, porém, têm demonstrado que apenas as cepas de lactobacilos que produzem H_2O_2 em seu metabolismo possuem a capacidade de proteção, pois tal substância inibe a proliferação de outros microorganismos, patogênicos ou potencialmente patogênicos. Experimentos "in vitro" demonstraram que lactobacilos produtores de H_2O_2 mataram várias bactérias, dentre as quais *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Neisseria gonorrhoeae* (11). Estudos realizados com mulheres grávidas demonstraram que pacientes colonizadas com lactobacilos produtores de H_2O_2 tinham menor probabilidade de ter vaginose bacteriana, tricomoníase ou colonização vaginal por outros patógenos (12).

Aspecto interessante referente ao papel dos lactobacilos são as hipóteses de que existam interações entre os mesmos e *Candida sp* no meio vaginal. Assim, haveria competição por substâncias nutritivas e interferência dos lactobacilos na aderência dos fungos às células do epitélio vaginal. Outro mecanismo seria a produção de uma bacteriocina pelos lactobacilos, substância essa com ação inibidora sobre a proliferação de fungos (13). Estas considerações explicariam o aparecimento de infecções fúngicas após o uso de antibióticos, que destruiriam os lactobacilos e sua ação protetora.

Desde que a flora vaginal considerada fisiológica ou normal é composta primordialmente por lactobacilos, o desejo de reconstituí-la ou mantê-la tem levado ao desenvolvimento e uso de substâncias contendo tais microorganismos. Assim, o uso de lactobacilos para o tratamento de vulvovaginites foi descrito em 1933 por Mohler e Brown (14). Desde então vários produtos como leite e seus derivados e cápsulas de lactobacilos têm sido usados na tentativa de recolonizar a vagina.

Segundo Wood e colab.(15), para que ocorra colonização é necessária a aderência dos lactobacilos ao epitélio vaginal. Este efeito é veri-

ficado em menor proporção quando se utiliza produtos industrializados.

No intuito de estudarem se a ingestão de iogurte contendo lactobacilos acidófilos evitaria

as recidivas da candidose vulvovaginal, realizou-se o seguinte estudo: acompanhou durante o período de um ano 33 mulheres portadoras de candidose recidivante. As pacientes foram divididas em dois grupos, um dos quais foi orientado para ingerir iogurte por seis meses. Após esse período, o grupo controle passava a ingerir iogurte e o primeiro tinha a ingestão suspensa. Os autores avaliaram a colonização de lactobacilos na vagina e no reto e o número de episódios de infecção por candida na vagina. A análise dos resultados demonstrou diminuição significativa das recidivas durante o período de ingestão do iogurte. Os autores concluíram que a ingestão diária de iogurte diminuiu tanto a colonização como a infecção por candida.

Hilton & Idenberg (16) preconizaram o uso de supositórios de glicerol impregnados com 10X4 Lactobacilos GG à pacientes portadoras de vaginites recidivantes. Tais pacientes foram orientadas a utilizar os supositórios intravaginalmente, duas vezes ao dia, durante sete dias. A avaliação pós-tratamento demonstrou melhora no eritema, edema e descarga vaginal. Os autores sugeriram que o uso intravaginal de lactobacilos poderia auxiliar o tratamento das infecções genitais causadas por *Candida albicans*.

Contraopondo-se a tais resultados, estudos de Fredricsson e colab.(17) e Elmer e colab. (18) não demonstraram resultados eficazes na tentativa de recolonização vaginal utilizando lactobacilos de produtos industrializados. Além disso, existe necessidade de maiores investigações para avaliar os efeitos adversos decorrentes da utilização de lactobacilos exógenos. Assim, por exemplo, não é bem conhecida a resposta do sistema imune frente à introdução dos mesmos por via vaginal. Existem hipóteses de que o sistema imune poderia produzir anticorpos contra os lactobacilos exógenos, o que dificultaria a manutenção da colonização vaginal pelos mesmos.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Tenkin, * - Soranus gynecology. Baltimore, Johns Hopkins Press, 1956.p.1-65, APUD Kent, hi Epidemiology of vaginitis. *AM. J. OBSTET. GYNECOL.*, 165(1168-1176, 1991.
- 2- Linhares, I.M. -Corrimento vaginal: importancia e repercussões medico-sociais. *BOLETIM DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CERVICAL E COLPOSCOPIA*, 1(2): 4-5, 1991.
- 3- Mårdh, P.* - The vaginal ecosystem. *AM. J. OBSTET. GYNECOL.*, 165(4 pt 2): 1163-1168, 1991.
- 4- Paavonen, J. - Physiology and ecology of the vagina. *SCAND. J. INFECT. DISE. SUPPL.*, 40:31-35, 1983.
- 5- Masters, W.H. & Johnson, V.E. - *HUMAN SEXUAL ESPONSE*, p.68. Little Brown. Boston, 1996.
- 6- Huggins, G.R. - Vaginal odors and secretions. *CLIN. OBSTET. GYNECOL.*, 24: 355-58, 1981.
- 7- Witkin, S.S. - Immunology of the vagina. *CLIN. OBSTET. GYNECOL.*, 153: 740-3, 1985.
- 8- Cook, R.L.; Redondo-Lopez, V.; Schmitt, C.; Meriwether, C.; Sobel, J. - Clinical, microbiological and biochemical factors in recurrent bacterial vaginosis. *JOURN CLN MICROBIOL.*, 30(4), 870-77, 1992
- 9- Michel, R.P.; Donsal, R.W. & Warner, P. - Human vaginal secretion: volatile fatty acid content. *SCIENCE*, 186: 1217, 1974.
- 10- Van Tassel, R.L.; Mac Doanld, D.K.; Wilkins, T.D. - Production of a fecal mutagen by *Bacteroides* sp. *INFECT. IMMUN.*, 37(3), 975-80, 1982.
- 11- Zheng, H.Y.; alcorn, T.M.; cohen, M.S. - Effect of H2O2-producing lactobacilli on *Neisseria gonorrhoeae* growth and catalase activity. *J. INFECT. DIS.*, 170: 1209-15, 1994.
- 12- Hillier, S.; Krohn, M.; Kiebanoff, S.J.; Eschenbach, D.* - The relationship of hydrogen peroxide-producing lactobacilli to bacterial vaginosis and genital microflora in pregnant women. *OBSTET. GYNECOL.*, 79: 369-73, 1992.
- 13- Sobel, J.D. - Vulvovaginal endidiasis IN: Holmes, K.K.; Sparling, P.; Wiesner, P.J. eds. *SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES*. New York. Mac Grw-Hill, 45: 515-46, 1990.
- 14- Mohler, R.W.; Brown, C.P. - Döderlein bacillus in the treatment of vaginitis. *AM. J. OBSTET. GYNECOL.*, 25: 718-23, 1993.
- 15- Wood, J.R.; Sweet, M.S.; Catena, A.; Hadley, W.R.; Robbie, M. - In vitro adherence of *Lactobacillus* species to vaginal epithelial cells. *AM. J. OBSTET. GYNECOL.*, 153: 740-3, 1985.
- 16- Hilton & Idenberg - 1995.
- 17- Fredricsson, B.; Englund, K.; Weintraub, L.; Olund, A.; Nord, C.E. - Ecological treatment of bacterial vaginosis (Letter, *Lancet*, 1987; i: 276)
- 18- Elmer, G.W.; Surawicz, C. M.; McFarland, L.V. - Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. *JAMA*, 275(n 11): 870-6, 1996.
- 19- Hughes e colab. -1990.



ARTIGO

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

VULVOVAGINITIS IN HIV INFECTED WOMEN

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

RESUMO

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

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

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

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

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

Endereço para correspondência

Dr. Ayrtton Daniel Ribeiro Filho

A/C - ASSESSORIA TÉCNICA E CIENTÍFICA DO CAISM

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

Fone: (019) 788-7325

13.083-970 - CAMPINAS- SP

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

Key words: vulvovaginitis, AIDS, vaginal microbiology

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

ABSTRACT

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

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

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

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

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

MATERIAL E MÉTODOS

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

Os dados foram colhidos da anamnese, do

exame físico e do resultado do exame de bacterioscopia da secreção vaginal. Utilizou-se um formulário pré-codificado e pré-testado. Em seguida os dados foram introduzidos no programa

SAS para análise estatística, utilizando-se como nível de significância $p=0,05$.

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

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

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

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

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

Ausente - ausente em todo o esfregaço.

Leve - de um a três.

Moderado - de quatro a dez.

Acentuado - quando mais de dez.

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

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

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

Candidíase vaginal

Tricomoníase vaginal

Vaginose bacteriana

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

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

co para infecção pelo HIV.

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

Grupo C - 31 mulheres comprovadamente portadoras do HIV.

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

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

RESULTADOS

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

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

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

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

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

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

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

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

DISCUSSÃO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TABELA 1

Percentagem do diagnóstico microbiológico final segundo os grupos em estudo

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

TABELA 2

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

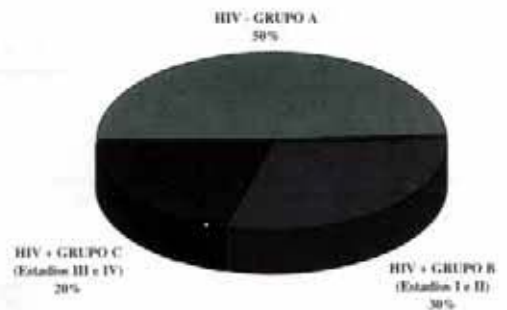
Flora	Grupos (%)			
	A	B	C	E
Tipo I	38,7	39,1	19,3	31,2
Tipo II	21,3	17,4	22,6	19,5
Tipo III	40,0	43,5	58,1	49,3
Total (N)	75	46	31	77
p (ABC) = 0,328				
p (AE) = 0,492				

TABELA 3

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

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

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



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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



CARTA AO EDITOR

Jussara Schwind Pedroso Stussi¹

Prezado Sr.

Como leitora assídua dessa publicação, veículo de informações de grande interesse para a área de microbiologia aplicada e que, com frequência, traz artigos relacionados a isolamento e caracterização de leveduras em material clínico, gostaria de contribuir com observações relevantes à respeito da alteração do quadro atual de diagnóstico de micoses, ocasionadas pela levedura *Candida albicans*, importante agente etiológico de vulvovaginites e, ainda, de lesões orais tão frequentes nos portadores do vírus HIV entre outros indivíduos imunocomprometidos.

A identificação de leveduras a partir de material clínico sofreu um grande avanço com o surgimento de meios de cultivo seletivo, provas bioquímicas em 'kit' facilitando o estudo de características fisiológicas e o reconhecimento de determinadas características morfológicas tais como a produção de tubos germinativos e clamidosporos por *Candida albicans*. Sendo a principal levedura isolada a partir de material clínico, essas características somente, ou associadas com a prova de assimilação de sacarose para diferenciação de *Candida stellatoidea*, serviam como base para diagnóstico micológico

Trabalhos recentes têm informado a frequência da levedura *Candida dubliniensis*, identificada pela primeira vez em 1995, em pacientes portadores do vírus HIV, fungo esse que apresenta características morfológicas e bioquímicas muito semelhantes à da *Candida albicans*. Características básicas como formação de tubo germinativo e produção de clamidosporos, utilizados para a identificação da *C. albicans* a partir de material clínico, estão presentes em *C. dubliniensis*, tornando, assim, difícil o diagnóstico diferencial entre essas duas espécies.

Inicialmente, a *C. dubliniensis* era considerada como fungo próprio da cavidade oral de indivíduos portadores do vírus HIV com episódios recorrentes. Posteriormente, surgiram relatos de casos a partir de outros sítios anatômicos, inclusive de portadores sadios. Uma pesquisa feita a partir de uma coleção de culturas, mostrou que, de 2.589 isolados, preservados desde 1973, identificados como *C. albicans*, 55 eram *C. dubliniensis*. Essas amostras foram provenientes de orofaringe, vagina, fezes e escarro, sendo a prevalência de orofaringe. Também de interesse nessa pesquisa, foi o relato de dois isolados de portadores sadios, como também os indícios de que a sua epidemiologia seja semelhante à da *Candida albicans*. Outro dado que evidencia a importância atual da *C. dubliniensis*, é o desenvolvimento *in vitro* de isolados resistentes ao fluconazol.

¹ Prof. Adjunto IV de Micologia
Mestre em Medicina Veterinária
Departamento de Microbiologia e Parasitologia
Instituto Biomédico - Universidade Federal Fluminense
Rua Prof. Hernani Melo, 101 - Centro - Niterói - RJ
CEP: 24230-252

Além das semelhanças morfológicas, outras características, que poderiam ser utilizadas na identificação de *Candida dubliniensis*, como o aparecimento de coloração verde escuro e atividade intracelular negativa para b-glucosidase, mostraram-se não conclusivas.

Numa rotina laboratorial, a rapidez e o baixo custo são fatores de grande importância na escolha dos métodos diferenciais de diagnóstico. Sendo assim, técnicas tais como, hibridização de DNA, seriam inviáveis.

No direcionamento, visando padronização de técnicas sensíveis, rápidas, além do baixo custo e reprodutibilidade, tem sido preconizada a incubação dos isolados que apresentam tubo germinativo positivo, no meio de Sabouraud Glucose Agar (SGA) a 45°C, temperatura essa que inibe o desenvolvimento de *C. dubliniensis* e permite o de *C. albicans*. Temperatura de 42°C permite crescimento restrito de *C. dubliniensis*.

Outra prova de algum valor, é a redução do cloreto de trifeniltetrazolium (TTC), positivo para *C. dubliniensis* e negativo para *Candida albicans*.

Concluindo, verifica-se a necessidade da adequação dos laboratórios de análise micro-

biológica para a nova realidade, com a inclusão do teste de incubação a 45°C, assim como o de redução do TTC, para classificação correta dos isolados.

Com o intuito de acentuar a importância do diagnóstico correto, haja vista a quase total ausência de citações de *Candida dubliniensis*, informo abaixo a literatura relevante sobre o assunto.

Literatura:

1. BIBIKANDI, J. et al. Rapid identification of *Candida dubliniensis* by indirect immunofluorescence based on differential localization of antigens on *C. dubliniensis* blastospores and *Candida albicans* germ tubes. *Journal of Clinical Microbiology*. 1998. 36 (9): 2428 - 2433.
2. PINJON, E. et al. Simple, inexpensive, reliable method for differentiation of *Candida dubliniensis* from *Candida albicans*. *Journal of Clinical Microbiology*. 1998. 36 (7): 2093 - 2095.
3. ODDS, F. C. et al. Prevalence of *Candida dubliniensis* isolates in a yeast stock collection. *Journal of Clinical Microbiology*. 1998. 36 (10): 2869 - 2873.
4. VELEGRAKI, A. & LOGOTHETI, M. Presumptive identification of an emerging yeast pathogen: *Candida dubliniensis* (sp. Nov.) reduces 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1998. 20 (3): 239 - 241.
5. GILFILLAN, G. D. et al. *Candida dubliniensis*: phylogeny and putative virulence factors. *Microbiology*. 1998. 144 (Pt 4): 829 - 838.
6. MORAN, G. P. et al. Antifungal drug susceptibilities of oral *Candida dubliniensis* isolates from human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected subjects and generation of stable fluconazole-resistant derivatives in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997. 41 (3): 617 - 623.
7. TIMMIS, E. M. et al. Rapid differentiation of closely related *Candida* species and strains by pyrolysis-mass spectrometry and Fourier transform infrared spectroscopy. *Journal of Clinical Microbiology*. 1998. 36 (2): 367-374.
8. SULLIVAN, D. & COLEMAN, D. *Candida dubliniensis*: characteristics and identification. *Journal of Clinical Microbiology*. 1998. 36 (2): 329-334.

O *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis* aceita trabalhos originais de revisão e atualização, relatos de casos, notas prévias, etc., de qualquer tema ligado a Doenças Sexualmente Transmissíveis. Os artigos enviados devem ser acompanhados de uma carta de apresentação, garantindo: (a) que o artigo seja original; (b) que nunca tenha sido publicado e, caso venha a ser aceito não será publicado em outra revista; (c) que não tenha sido enviado a outra revista e não o será enquanto estiver sendo considerada sua publicação pela JBDST; (d) que todos os autores participaram da concepção do trabalho, da análise e interpretação dos dados e que leram e aprovaram a versão final; (e) que não são omitidos quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e companhias que possam ter interesse no material abordado no artigo; (f) que o JBDST passa a ter os direitos autorais, caso o artigo venha a ser publicado e (g) os artigos apresentados para publicação deverão conter na sua apresentação final a assinatura de todos os seus autores. A carta de apresentação deve indicar o autor responsável pelas negociações sobre adaptações do artigo para a publicação, fornecendo seu telefone e endereço.

DIRETRIZES PARA A PREPARAÇÃO DO ORIGINAL

Orientações gerais: Os originais devem ser redigidos em português, espanhol ou inglês, e serem enviados em três cópias impressas em folha de papel branco, tamanho A4 (210X297mm), com margens de 25mm em ambos os lados e espaço duplo em todas as seções; fonte Times New Roman, tamanho 12; páginas numeradas no canto superior direito, a começar pela página de rosto. Utilizar preferencialmente o processador de textos Microsoft Word®. O tamanho máximo recomendado é de 25 páginas para artigos originais, 10 páginas para relatos de caso e duas páginas para as demais seções, incluindo as referências bibliográficas. Os artigos escritos em espanhol e inglês deverão conter resumo em português e inglês.

PRINCIPAIS ORIENTAÇÕES SOBRE CADA SEÇÃO

Página de rosto: Deve conter (a) o título do artigo, conciso e explicativo, evitando termos supérfluos; (b) versão exata do título para o idioma inglês; (c) título abreviado (para constar na capa e topo das páginas), com máximo de 50 caracteres, contando os espaços; (d) primeiro e último nome dos autores e iniciais dos sobre-nomes; (e) a titulação mais importante de cada autor; (f) instituição ou serviço ao qual os autores estão vinculados; (g) nome, endereço, telefone, fax e E-mail do autor responsável pela correspondência; (h) fonte financiadora ou fornecedora de bolsas, equipamentos e materiais, quando for o caso.

Resumo em português: O resumo deve ter no máximo 250 palavras ou 1.400 caracteres e deve ser apresentado no chamado formato semi-estruturado, que compreende obrigatoriamente as seguintes cinco seções, cada uma das quais devidamente indicada pelo subtítulo respectivo:

• **Fundamentos:** Trata-se do "background" que justifica esta publicação. Representa o ponto central contido na introdução do trabalho e deve conter achados prévios relevantes, designando se são estes do autor ou de outros investigadores.

• **Objetivo:** Informar por que o estudo foi iniciado e quais foram as hipóteses iniciais, se houve alguma. O objetivo do trabalho deve resultar do final da "Introdução" e se relacionar aos "Fundamentos".

Referências bibliográficas: As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos entre parênteses. Devem ser apresentadas nos moldes do *Index Medicus*, de acordo com os exemplos abaixo (quando o número de autores ultrapassar 6, somente os três primeiros devem ser citados seguidos da expressão *et al.*). No caso de ser um fascículo este deve ser indicado entre parênteses após o volume.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO



• Artigo em periódico

(1) BUENO, S.M.V., MAMEDE, M.V. – Comportamento das Profissionais do Sexo: relacionamento a DST AIDS. *J. Bras. Doenças Sexualmente Transmissíveis*, 1997; 9(3) 4-9.

• Livro ou monografia

(2) TINKER, J. – AIDS: como prevenir, conviver e cuidar. *J. Ed. Noruega, Cruz Vermelha*, 1987.

• Capítulo em livro

(3) PAIVA, V. – Sexualidade e gênero num trabalho com adolescentes para prevenção do HIV/AIDS. In: Parker, R. et al. – A AIDS no Brasil. *Rio de Janeiro: ABIA. IMS*, 1994.

• Trabalho apresentado em congresso ou similar já publicado

(4) TOMPSON, N. LILLO, P. – The Crescent Proben of DST: adolescent. *Abstracts of the XXV American Pediatrics Congress, Idaho*, 1991, 104.

Tabelas: Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, numerada na ordem de aparecimento no texto, e com um título sucinto, porém explicativo.

• **Métodos:** Informar o delineamento do estudo (randomizado, duplo-cego, prospectivo, etc.), o contexto ou local (nível de atendimento, clínica privada, comunidade, instituição, etc.), os participantes (indivíduos, animais, materiais, produtos, etc) critério de seleção e exclusão, as intervenções (descrever as características essenciais, incluindo métodos e duração) e os critérios de mensuração. Para cada resultado relatado deve haver um método descrito. Os métodos não podem conter resultados.

• **Resultados:** Informar os principais dados, intervalos de confiança e/ou significância estatística dos resultados detalhados no trabalho. Os resultados não podem conter métodos.

• **Conclusões:** Apresentar apenas aquelas apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objetivos, bem como sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Sempre que possível indicar as implicações das conclusões. Abaixo do resumo, fornecer três a seis descritores, que são palavras-chave ou expressões-chave que auxiliarão a inclusão adequada do resumo nos bancos de dados bibliográficos. Empregar descritores integrantes da lista de "Descritores em Ciências da Saúde", elaborada pela BIREME e disponível nas bibliotecas médicas.

Resumo em inglês (abstract): O "abstract" deve ser uma versão do resumo para o idioma inglês, com o mesmo número máximo de palavras e com os seguintes subtítulos: "Background", "Objective", "Methods", "Results" e "Conclusions". Os descritores devem fazer parte da lista de "Medical Subject Headings" do *Index Medicus*, conforme constam na publicação citada pela BIREME.

Texto: O texto dos artigos deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo: (a) "Introdução"; (b) "Métodos"; (c) "Resultados"; (d) "Discussão" e (e) "Conclusões". A "introdução" deverá ser curta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e a justificativa do trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos. A seção de "métodos" deve descrever a população estudada, a amostra, critérios de seleção,

com definição clara das variáveis e análise estatística detalhada, incluindo referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Os "resultados" devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em seqüência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Usar gráficos em vez de tabelas com um número muito grande de dados. A "discussão" deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já existentes na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações, bem como a necessidade de pesquisas adicionais. As "conclusões" devem ser apresentadas, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo, evitando assertivas não apoiadas pelos achados e dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Incluir recomendações, quando pertinentes.

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos): Enviar original e cópia. Devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas. No verso de cada figura, deve ser colocada uma etiqueta com o seu número, o nome do primeiro autor e uma seta indicando o lado para cima.

Legendas das figuras: Devem ser apresentadas em página própria, devidamente identificadas com os respectivos números, em espaço duplo.

Abreviaturas: Devem ser evitadas, pois prejudicam a leitura confortável do texto. Quando usadas, devem ser definidas ao serem mencionadas pela primeira vez. Devem ser evitadas no título e nos resumos.

Artigos de Revisão: Os artigos de revisão, serão aceitos de autores de reconhecida experiência em assuntos de interesse para os leitores. Os artigos de revisão deverão ser apresentados no mesmo formato que os artigos originais, contendo: página de rosto, título, resumo e descritores em português e inglês, texto, referências bibliográficas, tabelas e figuras. O número de páginas deve limitar-se a 25, incluindo a bibliografia.

Relatos de casos: Devem conter página de rosto com as mesmas especificações exigidas e explicitadas anteriormente. O texto é composto por uma introdução breve que situa o leitor em relação à importância do assunto e apresenta os objetivos da apresentação do(s) caso(s) em questão, o relato resumido do caso e os comentários, nos quais são abordados os aspectos relevantes e comparados com a literatura. Seguem-se os agradecimentos, a bibliografia, as tabelas e legendas de figuras (todos em folhas separadas).

Cartas ao editor: O envio de cartas ao editor comentando, discutindo ou criticando os artigos publicados na JBDST serão bem recebidas e publicadas desde que aceitas pelo Conselho Editorial. Recomenda-se tamanho máximo de uma página, incluindo referências bibliográficas. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada junto com a carta.

LEITURA RECOMENDADA AOS AUTORES

• International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *JAMA*, 1993, 169: 2282-2286

• HAYNES, R.B., MULROW, C.D., HUTH, E.J., ALTMAN, D.J., GARDNER, M.J. – More informative abstracts revisited. *Ann. Inter. Med.*, 1990, 113: 69,76.

BIREME – Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. DeCS – Descritores em Ciências da Saúde: lista alfabética – 2ª ed. rev. amp. São Paulo: BIREME, 1992, 111.

Os trabalhos deverão ser enviados para:
DST – Jornal Brasileiro de DST – Setor DST
R. Prof. Hernani de Melo, 101 – Anexo
CEP: 24210-130 – Niterói – RJ.