

SUMÁRIO

EDITORIAL

DST, DARLENE, CELEBRIDADE, LULA E EDUCAÇÃO	3
--	---

ARTIGOS

MANEJO SINDROMICO DE FLUJO VAGINAL Y DOLOR ABDOMINAL BAJO EN HONDURAS: VALIDACIÓN DE FLUJOGRAMAS <i>Syndromic Management of Vaginal Discharge and Lower Abdominal Pain in Honduras: Algorithm Validation</i>	5
<i>Abordagem Síndrômica de Corrimento Vaginal e Dor Pélvica em Honduras: Validação de Fluxogramas</i> Marco Antonio Urquí, Lesby Castro de Midence, Gina Morales, Maytee Paredes, Suyapa Mendoza, Alba Paz, Marco Antonio Alvarenga, Fabio Moherdaui	
LOW AND HIGH-RISK HPV TYPES DETECTED WITH HYBRID CAPTURE II (HC2) IN LIQUID-BASED CYTOLOGY (DNA CITOLIQ®) SYSTEM: EXPERIENCE FROM THE LAMS (LATIN AMERICAN SCREENING) STUDY	17
<i>Deteção de HPV de Baixo e Alto Riscos pelo Método de Captura de Híbridos II (Hc2) em Citologia de Base Líqüida (Sistema DNA Cítoliq®): Experiência do Grupo de Estudo Lam (Rastreo Latino Americano)</i> Adhemar Longatto Filho, Maria Lúcia Utagawa, Sonia Maria M Pereira, Janaína Érika Pittoli, Luciana S Aguiar, Marina YS Maeda, Celso Di Loreto, Cecília Roteli-Martins, Temístocles P Lima, Janice Olivia Galvane, Kari J Syrjänen	
INFLUÊNCIA DA INFECÇÃO PELO HIV-1 SOBRE A PRESENÇA DO HPV EM LESÕES DO COLO UTERINO	21
<i>Influence of HIV-1 Infection on the Presence of HPV in Uterine Cervix Lesions</i> Ana Paula M Fernandes, Maria Alice G Gonçalves, Renata T Simões, Silvana Maria Quintana, Geraldo Duarte, Eduardo A Donadi	
COMPARATIVE ANALYSIS OF THE POLYMERASE CHAIN REACTION AND THE HYBRID CAPTURE ASSAY FOR THE DETECTION OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION	26
<i>Análise Comparativa da Reação em Cadeia da Polimerase e da Captura do Híbrido para Detecção de Infecções Causadas por Papilomavírus Humanos</i> Maria Odete O Carvalho, Fernanda N Carestiato, Marisa O Ribeiro, Marcia Marinho, Fabio M Barbosa, Licínio E Silva, Trude Dimetz, Ledy HS Oliveira, Sílvia MB Cavalcanti	
EFICÁCIA DO ACONSELHAMENTO PARA DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS EM UNIDADES DE REFERÊNCIA DA CIDADE DE FORTALEZA, CE, BRASIL	31
<i>Efficacy of Counselling in STD Reference Health Units in the City of Fortaleza, CE, Brazil</i> Maria Alix L Araújo, Júlia SNF Bucher, Pierre Yves Bello	
VALIDAÇÃO DO FLUXOGRAMA DE CORRIMENTO VAGINAL EM GESTANTES	38
<i>Validity of Flow Chart for Vaginal Discharge in Pregnant Women</i> Maria Luiza B Menezes Aníbal E Faúndes	
VULVOVAGINITES RECORRENTES: UMA DOENÇA PSICOSSOMÁTICA?	45
<i>Recurrent Vulvovaginitis: A psychosomatic disease?</i> Sílvia N Cordeiro, Paulo C Giraldo, José Hugo Sabatino, Gislaine A Fonsechi-Carvasan, Egberto R Turato	
ESTUDO DE EQUIVALÊNCIA ENTRE AZITROMICINA E PENICILINA G BENZATINA NO TRATAMENTO DA SÍFILIS	52
<i>Equivalence Trial of Azithromycin to Benzathine Penicillin G in the Treatment of Syphilis</i> Mauro RL Passos, Adele S Benzaken, Ivo CB Coelho, Gerson HS Rodrigues, João Catarino Dutra Junior, Renata Q Varella, Rogério R Tavares, Nero A Barreto, Bruno P Marques, Jair Figueiredo	

RELATO DE CASO

SÍFILIS SIMULANDO HANSENÍASE BORDERLINE-TUBERCULOÍDE: INTERFACES QUANTO AO CONTEXTO HISTÓRICO, CLÍNICO E DE SAÚDE PÚBLICA	67
<i>Syphilis mimicking Borderline (BT) Leprosy. Historical, Clinical and Public Health Interfaces</i> Antonio PM Schettini, José CG Sardinha, Renato CS Júnior, Maria CA Schettini, Nádyá FP Lopes	

CARTA AO LEITOR

DOIS ANOS SEM VITIELLO	73
NORMAS PARA PUBLICAÇÃO	76



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

Av. Roberto Silveira, 123 - Niterói - RJ - Brasil
CEP 24230-150 - Tels.: (21) 2710-1549 e 2715-1446

DIRETORIA SBDST (2002 - 04)

Presidente:

Adele Schwartz Benzakem (AM)

1º Vice-Presidente:

Mauro Cunha Ramos (RS)

2º Vice-Presidente:

Paulo César Giraldo (SP)

1º Secretário:

Ivo Castelo Branco Coêlho (CE)

2º Secretário:

Maria Luiza Bezerra Menezes (PE)

1º Tesoureiro:

José Carlos Gomes Sardinha (AM)

2º Tesoureiro:

Angélica Espinosa Miranda (ES)

Diretor Científico:

Mauro Romero Leal Passos (RJ)

REGIONAL AMAZONAS

Presidente: João Catarino Dutra Júnior

Vice-Presidente: José Carlos Gomes Sardinha

1º Secretário: Arinilda da Silva Prado

2º Secretário: Lucila de Fátima Jardim

1º Tesoureiro: Maria Zeli Frota

2º Tesoureiro: Bárbara Suelly Noronha

Dir. Científico: Sinésio Talhari

REGIONAL CEARÁ

Presidente: Ivo Castelo Branco Coêlho

Vice-Presidente: Carlos Antônio Soares e Sá

1º Secretário: Sílvio Carlos Rocha de Freitas

2º Secretário: Márcia Lessa Fernandes

1º Tesoureiro: Telma Alves Martins

2º Tesoureiro: Fernanda Scheridan de M. Bezerra

Dir. Científico: Telma Régia Bezerra S de Queiroz

REGIONAL ESPÍRITO SANTO

Presidente: Angélica Espinosa Miranda

1º Vice-Presidente: Ítalo Francisco Campos

2º Vice-Presidente: Estepânia G. Nogueira

1º Secretário: Regina Lúcia A. Alves

2º Secretário: Bettina Moulin Coêlho

1º Tesoureiro: Marta Colle Alves

2º Tesoureiro: Sandra Fagundes

Dir. Científico: Rodrigo R. Rodrigues

REGIONAL GOIÁS

Presidente: Rosane Ribeiro Figueiredo Alves

Vice-Presidente: Wilzenir Brito Sandes Barbosa

1º Secretária: Juliana Adorno Rosa

2º Secretária: Zita Figueiredo Niemeyer

1º Tesoureiro: Ricardo Mendonça Lucas

2º Tesoureiro: Waldemar Antônio Tassara

Diretor Científico: Joaquim Caetano de Almeida Netto

REGIONAL PARANÁ

Presidente: Newton Sergio de Carvalho

1º Vice-Presidente: Renato Luiz Sabalqueiro

2º Vice-Presidente: Sergio Serafini

1º Secretário: Denis José Nascimento

2º Secretário: Marta Francis Benevides

1º Tesoureiro: Claudete Regiani

2º Tesoureiro: Clovis Arns da Cunha

Diretor Científico: Renato Tambara

REGIONAL PERNAMBUCO

Presidente: Carlos Alberto Sá Marques

Vice-Presidente: Maria Luiza B. Menezes

1º Secretário: Stefan Welkowie

2º Secretário: Magda Maruza

1º Tesoureiro: Márcia Izabella Amorim

2º Tesoureiro: Benita Spinelli

Dir. Científico: Ana Maria de Brito

REGIONAL RIO DE JANEIRO

Presidente: Mauro Romero Leal Passos

Vice-Presidente: Susana C.A.V. Fialho

1º Secretário: Gutemberg L. de Almeida Filho

2º Secretário: Paulo da Costa Lopes

1º Tesoureiro: Renato de Souza Bravo

2º Tesoureiro: Renata de Queiroz Varella

Dir. Científico: Helder J.A. Machado

REGIONAL RIO GRANDE DO SUL

Presidente: Mauro Cunha Ramos

1º Vice-Presidente: Mariângela Silveira

1º Secretário: Ney Gyrão

2º Secretário: Luis Carlos Toledo

1º Tesoureiro: Tomaz Barbosa Isolam

2º Tesoureiro: Jacques Vissoky

Dir. Científico: Jaqueline Villas Boas e Silva

REGIONAL SÃO PAULO

Presidente: Geraldo Duarte

1º Vice-Presidente: Iara Moreno Linhares

2º Vice-Presidente: Valdir Monteiro Pinto

1º Secretário: Sílvio Antonio Santos Pereira

2º Secretário: Bruno Pompeu Marques

1º Tesoureiro: Elucir Gir

2º Tesoureiro: Vicente Bagnoli

Dir. Científico: Paulo César Giraldo



CONSELHO EDITORIAL

Editor Chefe:

Mauro Romero Leal Passos (RJ)

Co-Editores:

Adele S. Benzaken (AM)

Paulo Giraldo (SP)

Vandira Maria dos Santos Pinheiro (RJ)

Comissão Editorial:

Geraldo Duarte (SP)

Gesmar Volga Haddad Herdy (RJ)

Gutemberg Leão de Almeida Filho (RJ)

Iara Moreno Linhares (SP)

José Antônio Simões (SP)

Ledy do Horto dos Santos Oliveira (RJ)

Luiz Carlos Moreira (RJ)

Ivo Castelo Branco Coêlho (CE)

Mauro Cunha Ramos (RS)

Paulo Canella (RJ)

René Garrido Neves (RJ)

Tomaz Barbosa Isolam (RS)

Walter Tavares (RJ)

Comissão Editorial Internacional:

Alicia Farinati (Argentina)

Enrique Galbán García (Cuba)

Marc Steben (Canadá)

Peter Piot (UNAIDS-Suíça)

Rui Bastos (Moçambique)

Steven Witkin (EUA)

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

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

Outeiro de S. João Batista, s/nº
Campus do Valonguinho - Centro
Niterói - RJ - 24210-150 - Brasil
Tel.: 55 (21) 2629-2495 - 2629-2506
Fax.: 55 (21) 2629-2507
E-mail: mipmaur@vm.uff.br
<http://www.uff.br/dst/>

Reitor da UFF:
Cícero Mauro Fialho Rodrigues

Chefe do Setor do DST:
Mauro Romero Leal Passos

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Ministro
Humberto Costa

**COORDENAÇÃO NACIONAL
DST/Aids**
Alexandre Grangeiro



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

Presidente:
James Bingham

Secretário Geral:
Ron Ballard

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

Direcionamento e Distribuição:
DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis é direcionado aos sócios da SBDST, assinantes, bibliotecas, centros de referência, ginecologistas, urologistas, infectologistas, dermatologistas, clínicos, programas saúde da família e entidades com convênio. É trimestral com tiragem de 15.000.

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

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

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

APOIO



Projeto 914BRA 3014
Ministério da Saúde/CN DST/Aids

Editorial

DST, Darlene, Celebridade, Lula e Educação

Um estudioso, no passado, chegou a dizer: “*Deus criou a terra, os homens e as doenças veneráveis*”.

No antigo testamento da Bíblia, no livro Levítico, a gonorréia é citada como algo impuro. Indicava que o doente devia ser afastado do convívio social.

Na época dos grandes descobrimentos, o primeiro mundo europeu tentando esconder os males médico-sociais provocados pelos estigmas das doenças venéreas, tentou colocar a situação de que foram os marinheiros de Colombo, e até o próprio, que levaram para o velho continente tais doenças.

Na mesma Europa, nenhum país queria para si tamanha ofensa. E cada um atribuía as doenças transmitidas por relação sexual o nome de outra região. Assim, eram conhecidas como mal francês, mal gálico, mal napolitano, mal português, mal espanhol...

A verdade é que a frase inicial é mais verdadeira do que tudo. Inúmeros trabalhos já descobriram casos e casos de múmias, incluindo crianças com lesões de sífilis congênita, documentando, de forma cabal, que essas doenças remontam milênios.

O porquê de algumas bactérias, vírus, protozoários e fungos elegeram os órgãos sexuais como seus habitats é, e possivelmente será por muito tempo, uma incógnita.

Os microrganismos possuem estreitas relações com determinadas áreas do corpo humano nos quais se desenvolvem melhor do que em outras. Muitas vezes, saindo da área “padrão”, são facilmente aniquilados.

Para minimizar a transmissão de doenças, mas também para evitar a gravidez não-desejada, o homem primeiro colocou em seu pênis tripa de porco, evoluindo para material de borracha e recentemente de látex. A este artefato, chamamos camisinha. Da evolução surgiu o molde contrário, a camisinha feminina.

No início do século passado, cientistas inventaram injeções de bismuto, de arsenicais e de mercúrio. Nesta ocasião, como a cura com esses “antimicrobianos” era muito incerta ditado popular apareceu: “*Uma noite com Vênus e depois toda a vida com Mercúrio.*”

Com a descoberta da penicilina, e sua aplicação médica durante a segunda grande guerra, o mundo acreditou que o fim do sofrimento causado pelo efeito colateral infeccioso da relação sexual experimentava seu fim.

Ledo engano. Os microrganismos, vide a primeira frase, também são filhos de Deus.

Esconderam-se nos guetos humanos. Aprenderam a destruir os seus agressores. Mudaram suas vestimentas. Foram morar em unidades mais bonitas, mais ricas, mais limpinhas. E voltaram mais resis-

tentes, mais sabidos e cobrando um preço bem maior para saírem dos corpos.

Esconderam-se tanto, que o povo nada deles falava, ocorrendo que outros agentes, da mesma laia, e mais novos ganharam mais notoriedade. O mundo, então, só dos novos fala.

Do final do século passado até hoje, quase só há espaço para o HIV. Outro agente também ganhou grande apelo na mídia, o HPV.

Programas e programas de rádio, televisão, revistas de famosos, novelas televisadas já foram palco para problemas de saúde pública (infecciosos ou não). Entretanto, as velhas e clássicas DST (doenças sexualmente transmissíveis) dificilmente são veiculadas até em rádios comunitárias.

Todavia, os números envolvendo as DST são da cifra de centenas de milhões. No mundo são mais de 340 milhões de casos novos a cada ano de apenas quatro DST (tricomoníase=174, clamídia=92, gonorréia=62 e sífilis=12). No Brasil, os números andam na casa de dez milhões de novos casos por ano: tricomoníase=4, clamídia=1,9, gonorréia=1,5 e sífilis=900 mil. Estima-se que mais de 25 mil casos de sífilis congênita ocorram no Brasil a cada ano.

A maioria da população e dos profissionais de saúde desconhece que pelo menos 40% dos casos de sífilis congênita ou matam os conceptos ou causam graves problemas para as crianças acometidas.

A maioria da população e dos profissionais de saúde desconhece que as DST podem aumentar em até 17 vezes (1.700%) as chances de transmissão do HIV.

A maioria da população e dos profissionais de saúde desconhece que pelo menos metade dos casos de tricomoníase, infecção por clamídia ou gonococos nas mulheres não causa alterações importantes no corpo. Mas, as seqüelas no trato genital são brutais. Entre elas incluem-se dor pélvica e obstrução das tubas uterinas, levando à esterilidade. Pior, atualmente as DST são mais freqüentes na população de adolescentes.

É tão marcante o dado de que essas doenças podem ocorrer na ausência de sinais e sintomas que Vinicius de Moraes em seu poema, Balada do Mangue, citava: “*pobres flores gonocócicas que à noite despetalais as vossas pétalas tóxicas...*” O Poeta sabia que, vendendo prazer, essas mulheres davam uma gonorréia sem saber.

Hoje, com certeza, temos todas as armas para combater as clássicas DST. Entretanto, nos falta inteligência para ganhar o jogo. Acredito que temos que jogar não com tanques ou metralhadoras, mas com inteligência estratégica. Neste campo, imagino que dar publicidade ao inimigo, tirá-lo das trincheiras, fazer dele uma celebridade, talvez possa mexer com sua vaidade de ser estrela e tornar-

se vulnerável. Presa fácil, pois saberemos onde se localiza. Para isto, teremos que fazer com que as pessoas saibam da verdadeira situação. Fiquem sabendo se possuem ou não esses microrganismos em seus corpos.

Para tanto, teremos que usar e abusar de falar das DST. Em todos os cantos. Em todos os canais. Sem preconceitos para falar de secreções fétidas, de úlceras purulentas, de corrimento com cheiro de peixe podre ou de crianças natimortas, necrosadas pelo treponema. Mas também, valorizar que muitas pessoas, em determinadas fases das infecções, nada apresentam de exuberante. O IDH (índice de desenvolvimento humano) brasileiro jamais esquecerá o benefício.

Imagino o bem que Darlene, celebridade, faria para os brasileiros, e para os povos que compram e assistem nossas novelas, contraindo uma DST, amadurecendo, dando a volta por cima, transando com mais amor e, sobretudo, com educação em saúde sexual e reprodutiva.

Imagino o bem que Lula faria para o povo brasileiro se na abertura do Congresso DST 5, Prevenção 5, Aids 1 (agosto 2004, Recife; www.congressodstaid52004.com.br) falasse que em sua época de adolescente não existia tanta disponibilidade, como hoje, de ações em educação em saúde sexual nem oferta de camisinhas, masculina e feminina, para a prevenção das DST. Poderia falar, ainda, que toda a sociedade deve respeito e educação a um dos mais nobres atos que os seres humanos podem ter: fazer amor com dignidade.

Evoluindo no sonho dos deessetologistas poderia Lula pedir para que todos assumíssemos um compromisso (zinho) de interagir para uma Sífilis Congênita (quase) Zero.

MAURO ROMERO LEAL PASSOS

Editor chefe

LOW AND HIGH-RISK HPV TYPES DETECTED WITH HYBRID CAPTURE II (HC2) IN LIQUID-BASED CYTOLOGY (DNA CITOLIQ®) SYSTEM: EXPERIENCE FROM THE LAMS (LATIN AMERICAN SCREENING) STUDY

DETECÇÃO DE HPV DE BAIXO E ALTO RISCOS PELO MÉTODO DE CAPTURA DE HÍBRIDOS II (HC2) EM CITOLOGIA DE BASE LÍQUIDA (SISTEMA DNA CITOLIQ®): EXPERIÊNCIA DO GRUPO DE ESTUDO LAM (RASTREIO LATINO AMERICANO)

Adhemar Longatto Filho¹, Maria Lúcia Utagawa¹, Sonia Maria M Pereira¹, Janaína Érika Pittoli¹, Luciana S Aguiar¹, Marina YS Maeda¹, Celso Di Loreto¹, Cecília Roteli-Martins², Temístocles P Lima², Janice Olivia Galvane², Kari J Syrjänen³

RESUMO

Introdução: o método de captura de híbridos associado à citologia de base líquida tem sido advogado como um meio eficaz de se detectar lesões cervicais e aumentar a sensibilidade do rastreio de alterações precursoras do carcinoma de colo uterino. **Objetivo:** avaliar a *performance* do meio UCM (*Universal Collecting Medium*) do novo sistema DNACITOLIQ (DIGENE-Brasil) para citologia de base líquida e ensaios biomoleculares em uma população geral submetida a rastreio de rotina para lesões de colo uterino associadas ao HPV de baixo e alto riscos. **Métodos:** esse estudo analisou a detecção de HPV de baixo e alto risco com o sistema de captura híbrida II (HC2) como parte do projeto *Latin American Screening* (LAMS), usando o novo sistema de citologia em meio líquido DNACITOLIQ (DIGENE-Brasil). As amostras foram coletadas prospectivamente no Hospital Leonor Mendes de Barros em 357 mulheres voluntárias, participantes do estudo LAMS (INCO-DEV ICA4-CT-2001-10013) durante o ano de 2002. As amostras foram coletadas com escova do sistema DNACITOLIQ com protocolo exclusivo para citologia de base líquida (*direct-to-vial*), sem preparo de esfregaços convencionais, e preservado imediatamente em meio ??? Primeiramente, prepararam-se as amostras citológicas para, em seguida, desnaturar-se o material conforme o protocolo da HC2 para HPV de baixo e alto riscos. **Resultados:** o HPV de baixo risco foi positivo em 10 casos citologicamente negativos e 1 positivo (carcinoma invasivo). O sistema HC2 para HPV de alto risco, resultou em 293 casos negativos e 46 positivos. Destes 46 casos positivos, 36 apresentavam diagnóstico de citologia normal, 3 de lesão de baixo grau, 5 de atipia escamosa indeterminada, 1 de ACG e 1 de carcinoma invasor. Em 18/357 (5%) casos houve positividade para HPV de baixo e alto riscos. **Conclusão:** estes resultados mostram que o meio testado oferece possibilidades de estudo citológico e de captura de híbridos, estimulando-nos a ampliar o âmbito da pesquisa, com relação ao novo sistema DNACITOLIQ em grandes populações, e associarmos avaliações colposcópicas e biópsias.

Palavras-chave: Captura híbrida, HPV, HPV de baixo risco, HPV de alto risco, Citologia de base líquida

ABSTRACT

Introduction: hybrid Capture assay associated to liquid-based cytology is believed to be more efficient than conventional smears alone and able to improve the sensitivity of uterine cervix lesions in screening programs. **Objective:** the objective of this study was to analyze the detection of low and high risk HPV infection with Hybrid Capture II (HC2) assay in Latin American Screening study (LAMS) using the new system of liquid-based cytology DNACITOLIQ® (DIGENE-Brasil) designed for both cytology and molecular studies. **Method:** the samples were collected prospectively from 357 voluntary women examined at Hospital Leonor Mendes de Barros participating in the ongoing LAMS study (INCO-DEV ICA4-CT-2001-10013) during 2002. Samples were collected with the brush of DNA CITOLIQ® system (Digene-Brasil) in direct-to-vial protocol, immediately preserved in the UCM (*Universal Collecting Medium*), a universal conservation medium of the system. The material was firstly used for the preparation of the cytological slides. Subsequently, the material was denatured and the HC2 assay for both low- and high-risk HPV types was performed. **Results:** in the 11 low-risk HPV-positive cases, cytology was negative for intraepithelial lesions and malignancy in 10 cases and 1 was an invasive carcinoma. HC2 assay for the high-risk HPV types resulted in negative findings in 293 cases, whereas 46 cases were HPV-positive. Of these 46 positive cases, 36 presented with normal cytology, 3 were consistent with LSIL, 5 with ASC-US, 1 was ACG and another one was an invasive carcinoma. Altogether, 18/357 (5.0%) cases showed HC2 positivity for both the low- and high-risk HPV types. **Conclusions:** the results encourage us to explore the new DNACITOLIQ system in larger series of women with colposcopy and biopsy data available.

Keywords: Hybrid Capture II, HPV, Low-Risk HPV, High-Risk HPV, Liquid- Based cytology, HSIL

ISSN: 0103-4065

DST – J bras Doenças Sex Transm 16(1):17-20, 2004

¹Pathology Division of Adolfo Lutz Institute, São Paulo, Brazil; Hospital Leonor Mendes de Barros², São Paulo, Brazil; ³Unit of Cytopathology, Laboratory of Epidemiology and Biostatistics, National Health Institute (ISS), Rome, Italy.

INTRODUCTION

The use of liquid-based cytology has been advocated as a preferential means to prepare cytology samples, because of its evident advantages as compared with the conventional smears. These proven benefits include the clean background, devoid of leukocyte infiltration, haemorrhage and debris, as well as the ideal conditions for molecular biological tests provided by this novel technique^{1, 2}. Conventional smears have limitations in individual test sensitivity and specificity³. Additional slides can be readily prepared in case that the quality of the previous preparations is insufficient, thus avoiding the recall of the patients for new sampling, leading to considerable cost savings using this technology¹.

Using the currently available liquid-based cytology systems, there is no need to modify the sample collection practices. Using well designed cytobrushes, both ecto and endocervical cells are adequately present in the samples. In fact, the number of metaplastic and columnar cells in the liquid-based cytology is usually superior to those in the conventional smears^{4, 5}. Another major innovation is the preservation liquid of these systems, which provides, in addition to perfect cell preservation, an ideal medium for doing molecular biology (HPV testing, PCR, immunocytochemistry), due to the superb preservation of DNA, RNA and cellular proteins.^{1, 6, 7}

According to the recent trends in many countries, combining cytology (mainly liquid-based) and molecular tests for identifying HPV infection is a frequently recommended algorithm in patient triage and cervical cancer screening⁸. The potential cost-effectiveness of such an approach was recently demonstrated in a series of 9,000 women, where high-grade lesions and cancer were correctly diagnosed in 100% of cases.⁷

According to the Bethesda 2001 guidelines, the use of HPV testing for ASC smears is justified, because of the potential prognostic value of this combination, particularly in predicting the benign behavior of HPV-negative cases. They only recommend testing for the high-risk HPV, however, neglecting the low-risk HPV types in the test panel, because of the missing evidence on the impact of the latter in routine HPV testing⁸.

The present study was conducted to correlate the cytological findings in the liquid-based system (DNA CITOLIQ) with the results of HPV testing by HC2, performed in the residual material of the Digene new medium, UCM (*Universal Collection Medium*). This work is part of the ongoing LAMS (Latin American Screening) study, funded by the European Commission (INCO-DEV ICA4-CT-2001-10013) with partner clinics in three cities in Brazil (São Paulo, Campinas and Porto Alegre), Buenos Aires in Argentina, and from three European countries: Italy, Slovenia and Finland. The goal of this project is to assess the biology of HPV infections in Latin America as well as to test six different screening tools in a cohort of 12,000 women. The objective of this work was to evaluate the relevance of including the low-risk HPV hybrid capture assay in our algorithm and to compare these results with the cytological diagnosis performed with the new medium (Digene, UCM).

MATERIAL AND METHODS

The material of the present study comprises a series of 357 consecutive cervical samples taken from women examined

during 2002 at Leonor Mendes de Barros Hospital, Sao Paulo, Brazil, as a part of the ongoing LAMS (Latin American Screening) study, funded by the European Commission (INCO-DEV ICA4-CT-2001-10013). The samples were collected using the brush of the DNA CITOLIQ[®] System (Digene-Brasil) and immersed in the UCM (Universal Collecting Medium, Digene) vials.

The sample processing followed the manufacturer's instructions. The sample in the tube was homogenized in high-speed vortex for 20 seconds, and 200- μ l aliquot is placed on a polycarbonate membrane, 25 mm in diameter and 5 μ m of porosity, with uniform distribution over the total area of the membrane. Slides and membranes are disposed in a system with the capacity to process twelve samples simultaneously (Lamigene[®], Digene Brasil). In practice, the slides mounted in the Lamigene are placed into a metal box equipment (Prepgene), in which the cover is closed for 10 seconds with a constant pressure. The end result of this procedure is a slide with a homogeneous "imprint" of the sample. The slides are fixed in absolute ethanol and stained with conventional Papanicolaou method.

The residual material of each sample was used for the Hybrid Capture II test (Digene, USA), including both the low- and high-risk HPV types, following the standard protocol of the HC2 procedure⁹.

The reading of the cytological samples was done in a blinded manner, the cytologists being unaware of the HC2 test results. The cytological results were reported according to the 2001 Bethesda System¹⁰. Positive cases (including ASC and ACG) were defined as consensus diagnosis between the participating cytologists.

RESULTS

The HC2 test results and cytology are correlated in **Table 1**. Of the 357 tested samples, 328 were negative and 11 were positive for the low-risk HPV types. Of the 11 HPV-positive cases, cytology was negative for intraepithelial lesions and malignancy in 10 cases and 1 was an invasive carcinoma.

HC2 assay for the high-risk HPV types resulted in negative findings in 293 cases, whereas 46 cases were HPV-positive. Of these 46 positive cases, 36 presented with normal cytology, 3 were consistent with LSIL, 5 with ASC-US, 1 were ACG and 1 was an invasive carcinoma.

Altogether, 18/357 (5.0%) cases showed HC2 positivity for both the low- and high-risk HPV type; such cases included both HSIL and carcinoma samples, as shown in the **Table 1**.

HC2 results include 10 cases (21.7%) with high-risk HPV in intraepithelial lesions (SIL) and cancer and 36 cases (78.3%) with negative cytology; in one cases (9.1%), these samples were also positive for the low-risk HPV. Considering the low-risk HPV HC2 testing alone, only one positive case showed an intraepithelial lesion. The Fisher's exact test of these data showed a *p* value of 0.165, which is not significant.

DISCUSSION

DNA-CITOLIQ System (DCS) was recently developed for liquid-based cytology and molecular studies, including HPV tes-

TABLE 1 - Correlation of cytological diagnosis and Hybrid Capture II results

DNACITOLIQU DIAGNOSIS	HC2-LOW RISK		HC2-HIGH RISK	
	negative	positive	negative	Positive BOTH
Negative	295	10	269	36 8
LSIL	5	-	2	3 2
HSIL	1	-	1	- 3
ASC-US	25	-	20	5 3
AGC	2	-	1	1 2
Carcinoma	-	1	-	1 -
Total	328 (91.9%)	11 (3.1%)	293 (82.1%)	46 18 (12.9%) (5.0%)

ting by Hybrid Capture assay. The system uses a Universal Collecting Medium (UCM) that preserves cytological morphology and DNA, RNA and cytoplasmic proteins for complementary investigations, e.g., such as usually done in Reflex test. The system is entirely manual, of low-cost and does not require any special adaptations in the structure of the laboratory. An imprint-like device is used to prepare the slides. After 20 seconds in the vortex, a 200 µl aliquot is transferred from the UCM tube (1 ml of total volume) onto a membrane, mounted in a support with the slide. The cover of the PrepGene is closed, imprinting the sample deposited on the membrane against the slide. The result of this protocol is a preparation of a slide with thin-layer appearance and clear background. Previous studies have shown its potential usefulness in both cytology and molecular applications, with results encouraging enough to prompt us testing new laboratory algorithms in the detection of intraepithelial lesions and cancer^{11, 12}.

These preliminary data with DNA CITOLIQU[®] System have shown preparations with excellent preservation of cell morphology, and providing ample of residual material ideally prepared for the HC2 assay. No artifacts were observed in cytological preparations, and e.g. the cytopathic alterations of HPV were very similar to those described in the conventional smears¹¹. The DNA CITOLIQU[®] System showed that the UCM medium offers the same level of diagnostic performance than does the Standard Transfer medium (STM), concerning the identification of infectious agents¹³. Preliminary results have shown that the UCM and STM medium provide significantly concordant results, with Kappa analysis superior to 0.9¹³.

So far, few studies for HPV testing have been performed using the DNA CITOLIQU[®] technique (DCS). The first study evaluating the diagnostic performance of DCS showed that it improves the diagnosis of HSIL in 100% when compared with a conventional split Pap smear sample¹⁴; these data were similar to the reports using another liquid-based cytology systems^{5, 15}. Another study using DCS analyzed the microbiological agents presents in vagina concluding that all infectious agents were routinely found and well recognized¹⁵.

The present results suggest that Bethesda recommendations to perform HPV testing only for the high-risk group are justified. This is because in the present series, the HC2 assay positive only for the low-risk types showed only one positive case with ASC-US cytology, but no higher-grade abnormalities. Indeed, the HSIL and carcinoma cases positive for the low-risk HPV types

were also positive for the high-risk HPV types. The known cross-reactivity inherent to HC2 test is not significant enough to link high-grade lesions with the low-risk HPV, which would be contradictory to the known association of HSIL and cancer with the high-risk HPV types, shown by other techniques, i.e., PCR¹⁷. Hybrid Capture III test is underway to the commercial use, designed to be more sensitive and specific than HC2 and devoid of the cross-reaction problems¹⁷.

In the present series, 5 ASC-US and 1 ACG cases tested positive for the high-risk HPV types (**Table 1**). This is consonant with the 2001 Bethesda suggestions⁸ to review these undetermined cases, with the options to recommend the clinician a special follow-up, or to attempt a re-interpretation of the ASC-US and ACG cases for possible re-classification. The results obtained by ALTS study strongly suggest that the inclusion of high risk HPV testing with liquid-based cytology to enhance the sensitivity of HSIL (CIN3) and cancer detection¹⁸.

Another point of interest in this study is related to the ACG cases. According to the 2001 Bethesda System, HPV testing for these cases is encouraged, but until now, literature does not provide sufficient evidence to justify a formal recommendation. Our 3 cases of ACG were all positive for HC2[®] high-risk HPV types, indicating that the aroused suspicion of these cases was in fact important. Despite the low number of ACG cases, we consider this finding very important, because glandular lesions are uncommon in routine series. Perhaps HPV testing in the future might prove to be of value in the cytological diagnosis of glandular lesions, particularly due to its high negative predictive value.

To conclude, the present results encourage us to continue the testing of DNACITOLIQU[®] System in a larger series of patients and correlate the results with colposcopy and biopsy data. The ongoing LAMS study offers excellent possibilities for this type of testing, while comparing six optional diagnostic tools in attempting to establish the cost-effective strategies for cervical cancer detection in the low-resource settings in Latin America. The inclusion of HPV testing based on HC2 high-risk assay can represent an important strategy to improve the intraepithelial detection of cytological examination mainly if performed with liquid-based systems. Moreover, the impact of negative predictive results of both negative cytology and HC2 tests should provide reassurance for extending the screening interval among the low-risk women¹⁹.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study is a part of the ongoing LAMS (Latin Americal Screening) study, entitled:

IMPROVING HEALTH SYSTEMS TOWARDS EQUALITY-BASED CONTROL OF CERVICAL CANCER IN LATIN AMERICA. Comparing PAP Smear Cytology, Aided Visual Inspection, Cervicography and Human Papillomavirus (HPV) Testing as Optional Screening Tools in Brazil and Argentina, and supported by the INCO-DEV Programme of the European Commission (Project # ICA4-CT-2001-10013). The kind co-operation of Dr. Paulo Naud as the scientific coordinator of the LAMS study in Latin American is gratefully acknowledged. The authors extend their special thanks to DIGENE Corporation (US) for their kind donation of the Hybrid Capture II Kits for our disposal.

REFERENCES

1. FERENCZY, A.; FRANCO, E. (2001) Cervical-cancer screening beyond the year 2000. *Lancet-Oncol*, 2: 27-32.
2. NUOVO, J; MELNIKOW, J; HOWELL, LP. (2001) New tests for cervical cancer screening. *Am Fam Physician*, 64: 780-786.
3. McGOOGAN, E; COLGAN, TJ; RAMZY, I; COCHAND-PRIOLETT, B; DAVEY, DD; GROHS, HK; GURLEY, AM; HUSAIN, AO; HUTCHINSON, ML; KNESEL, EA Jr; LINDER, J; MANGO, LJ; MITCHELL, H; PEEBLES, A; REITH, A; ROBINOWITZ, M; SAUER, T; SHIDA, S; SOLOMON, D; TOLOPADIS, T; WILBUR, DC; YAMAUCHI, K. (1998) Cell preparation methods and criteria for samples adequacy. International academy of cytology task force summary. *Acta Cytol* 42: 25-32.
4. SULIK SM; KROEGER K; SCHETZ JK; BROWN JL; BECKER LA; GRANT WD. (2001) Are fluid-based cytologies superior to the conventional Papanicolaou test? A systematic review. *J Fam Pract* 50: 1040-1046.
5. FERRIS, DG; HEIDMANN, NL; LITAKER, MS; CROSBY, JH; MacFEE, MS. (2001) The efficacy of liquid-based cervical cytology using direct-to-vial sample collection. *J Fam Pract* 49: 1005-1011.
6. TREMPAT, P; ZENOU, RC; BROUSSET, P.(2002) The assessment of DNA and RNA preservation in liquid-based cytology media. *Mol Pathol* 55: 125.
7. VASSILAKOS P; PETIGNANT, P; BOPULVAIN, M; CAMPANA A. (2002) Primary screening for cervical cancer precursors by the combined use of liquid-based cytology, computer-assisted cytology and HPV DNA testing. *Br J Cancer* 86: 382-388.
8. WRIGHT, TC; COX, JT; MASSAD, LS; TWIGGS, LB; WILKINSON, EJ. (2002) Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 287: 2120-2129.
9. LÖRINCZ, A; ANTHONY, J.(2001) Advances in HPV detection by Hybrid Capture® *Papillomavirus Report* 12: 145-153.
10. SOLOMON, D; DAVEY, DD; KURMAN, R et al for the Forum Group Members and the Bethesda 2001 Workshop. (2002) The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 287: 2114-2119.
11. ALVES, VAF; CASTELO, A; LONGATTO FILHO, A; VIANNA, MR; TAROMARU, E; DORES, GB. (2002) DNA-CITOLIQ System (DCS): a new liquid-based system for cytology and molecular tests – Technical Aspects. *20th International Papillomavirus Conference*, Paris.
12. ALVES, VAF; NONOGAKI, S; WAKAMATSU, A; PEREIRA, SMM; UTAGAWA, ML; DI LORETO, C; MAEDA, MYS; LONGATTO FILHO, A; LIMA, TP; ROTELI-MARTINS, C; SYRJANEN, K. (2002) HPV DNA detected by PCR in residual material from DNA-CITOLIQ, a new liquid-based cytology system. *20th International Papillomavirus Conference*, Paris.
13. DÓRES, GB¹;TAHA², N; FOCCHI², J; CASTELO,A²; TAROMARU¹, E^{**}; MIELZYNSKA,I³; LORINCZ,A³ (2002) Evaluation of universal collection medium (UCM)[®] for the detection of human papillomavirus (HPV), *Neisseria gonorrhoeae* (NG) and *Chlamydia trachomatis* by the Hybrid CaptureII[®] (HC2) as a molecular test. *20th International Papillomavirus Conference*, Paris.
14. ALVES,V.A.F.; CASTELO,A.; LONGATTO FILHO,A.; VIANNA,R.; TAROMARU,E.; LORINCZ,A.; DORES,G. (2002) DNA-CITOLIQ system (DCS) Liquid-Based Cytology-Diagnostic performance in residual cervical samples. *20th International Papillomavirus Conference*, Paris.
15. MONSONEGO J; AUTILLO-TOUATT A; BERGERON C; DACHEZ R; LIARAS J; SAUREL J; ZERAT L; CHATELAIN P; MOTTOC C. (2001) Liquid-based cytology for primary cervical cancer screening: a multi-centre study. *Br J Cancer* 84: 360-366.
16. CASTELO,A.;ALVES,V.A.F.;LONGATTOFILHO A.;VIANNA,R.;TAROMARU,E.; NAMİYAMA,G.;DORES,G. (2002) Liquid-Based cytology by DNA-CITOLIQ System (DCS) – Efficacy in Identification of microbiological agents. *20th International Papillomavirus Conference*20th, Paris.
17. LÖRINCZ, A.; ANTHONY, J. (2001) Advances in HPV detection by Hybrid Capture. *Papillomaviruses Report* 12: 145-154.
18. SHERMAN, M.E.; SCHIFFMAN, M.; COX, J.T. (2002) Effects of age and humanpapilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized aytical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesion triage study (ALTS). *J Natl Cancer Inst* 94: 102-107.
19. SHERMAN, M.E.; LORINCZ, A.T.; SCOTT, D.R.; WACHOLDER, S.; CASTLE, P.E.; GLASS, A.G.; MIELZYNSKA-LOHNAS, I.; RUSH, B.B.; SCHIFFMAN, M. (2002) Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 95: 46-52.

Address for Correspondence:

ADHEMAR LONGATTO FILHO

Adolfo Lutz Institute

Pathology Division 7^o floor

Dr. Arnaldo Avenue, 355, Cerqueira Cezar

01246-902, São Paulo, SP, Brazil

Tel: +55 - 11 - 3068-2875

Fax: +55 - 11 - 3068-2871

E-mail: longatto16@hotmail.com

Recebido em: 15/02/04

Aprovado em: 10/03/04

INFLUÊNCIA DA INFECÇÃO PELO HIV-1 SOBRE A PRESENÇA DO HPV EM LESÕES DO COLO UTERINO

INFLUENCE OF HIV-1 INFECTION ON THE PRESENCE OF HPV IN UTERINE CERVIX LESIONS

Ana Paula M Fernandes¹, Maria Alice G Gonçalves², Renata T Simões²,
Silvana Maria Quintana³, Geraldo Duarte⁴, Eduardo A Donadi⁵

RESUMO

Introdução: a infecção pelos tipos oncogênicos do papilomavírus humano (HPV), como os tipos 16 e 18, constitui importante fator de risco para o desenvolvimento do câncer do colo uterino. Em mulheres portadoras do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), tem sido demonstrado o aumento na prevalência e persistência da infecção pelos HPV16 e HPV18, justificando o aumento da susceptibilidade destas mulheres para o desenvolvimento das neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC), lesões precursoras do câncer do colo uterino. **Objetivos:** analisar a influência da infecção pelo HIV-1 sobre a presença do HPV16 e HPV18 em mulheres apresentando NIC. **Métodos:** biópsias cervicais de 42 mulheres apresentando NIC, infectadas ou não pelo HIV-1, foram utilizadas para a identificação da presença e tipificação do HPV a partir da reação em cadeia da polimerase. Para análises estatísticas foi utilizado o teste exato de Fisher. **Resultados:** todas as pacientes apresentaram infecção ativa pelo HPV, sendo o HPV16 o tipo mais frequentemente detectado, seguido pelo HPV18 e outros tipos. Pacientes portadoras do HIV-1, apresentando redução do número de linfócitos T-CD4+, apresentaram infecção aumentada de HPV oncogênicos ($p = 0,04$), com predomínio do HPV16 ($p = 0,01$). **Conclusão:** presença de infecção ativa por HPV oncogênico parece ser importante fator etiopatogênico para a instalação das NIC, principalmente entre as mulheres infectadas com o HIV-1 e imunocomprometidas, apresentando baixo número de linfócitos T-CD4+.

Palavras-chave: HPV, lesões cervicais, HIV, NIC

ABSTRACT

Introduction: the infection with oncogenic human papillomavirus (HPV), including HPV16 and HPV18, is considered to be the major risk factor for cervical cancer development. Among HIV-positive women, studies have reported an increased prevalence and persistence of HPV16 and HPV18 explaining, in part, the increased susceptibility for squamous intraepithelial lesion (SIL) development, which is a precursor lesion of the cervical cancer. **Objective:** to analyse the influence of HIV-1 infection towards HPV 16 and HPV18 infection presence in women presenting SIL. **Methods:** cervical biopsies from 42 women presenting with SIL, with or without HIV-1 infection were studied for the presence and HPV typing, using the polymerase chain reaction. Statistical analysis was performed using Fisher's exact test. **Results:** all patients (100%) presented with active HPV infection. HPV16 was the type more frequently detected, followed by HPV18 and other HPV types. Patients presenting with HIV-1 infection together with decreased CD4+ cell counts showed increased oncogenic HPV infection ($p = 0.04$), and HPV16 was the predominant type ($p = 0.01$). **Conclusion:** the presence of active oncogenic HPV infection may be an important factor contributing to SIL installation; primarily among immunocompromised HIV-1 positive women exhibiting lower CD4+ cell counts.

Keywords: HPV, cervical lesions, HIV, SIL, CIN

ISSN: 0103-4065

DST – J bras Doenças Sex Transm 16(1):21-25, 2004

INTRODUÇÃO

Atualmente tem sido amplamente descrito que as neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC) são lesões precursoras do câncer do colo uterino, e uma das principais causas de morte femi-

nina em países não-industrializados¹⁻³. Anatomopatologicamente, as NIC são caracterizadas por diversos graus de anormalidades na diferenciação e maturação celular do epitélio cervical. Relativo à sua classificação, as NIC podem ser divididas em NIC I, NIC II e NIC III. Como NIC-I, entende-se que as alterações celulares restringem-se ao terço inferior do epitélio cervical (chamada também de lesão cervical de baixo grau). Na NIC-II, as alterações chegam até o terço médio do epitélio cervical. Na NIC III, verifica-se que as alterações celulares ocupam o terço superior do epitélio cervical. As lesões compatíveis com NIC II e NIC III são também denominadas de lesões de alto grau⁴.

Estudos epidemiológicos e moleculares têm confirmado que a presença de infecção cervical por alguns tipos de papilomavírus humano (HPV) seja o fator precursor na patogênese do câncer cervical⁵⁻⁷.

¹Profª Doutora do Departamento de Enfermagem Geral e Especializada, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto-USP

²Pós-Doutoranda do Departamento de Clínica Médica, Divisão de Imunologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

³Médica Assistente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

⁴Prof Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

⁵Prof. Associado do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

Fonte financiadora: FAPESP (97/04490-8 e 01/02908-2)

De acordo com o potencial oncogênico, os HPV podem ser classificados em HPV de baixo ou alto risco⁸. Os HPV de alto risco, a exemplo dos tipos 16 e 18, são detectados em cerca de 50-80% das lesões de alto grau (NIC-II e NIC-III), e em cerca de 99,7% dos casos de câncer invasivo do colo uterino⁹⁻¹¹.

Em mulheres portadoras do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), a concomitância de infecção pelo HPV e NIC é maior do que na população geral, apresentando risco relativo de 6,6 vezes^{12,13}. Aproximadamente 50% das mulheres com a síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) possuem citologia cervical anormal com suspeita de NIC¹⁴, demonstrando que a imunodeficiência, em especial a redução do número de linfócitos T-CD4+, está associada a maior prevalência e persistência da infecção por HPV e NIC¹⁵.

A prevalência dos tipos oncogênicos de HPV entre mulheres portadoras da infecção pelo HIV varia de acordo com a população estudada, grau de imunocomprometimento e técnicas de detecção viral, sendo constatadas prevalências que variam de 33%¹², 82%¹⁴ e 93%¹⁶. De forma geral aceita-se que a imunodeficiência celular desempenha papel importante na permissividade e persistência da infecção ativa por HPV oncogênico e a instalação da NIC.

Face ao conhecimento acumulado na literatura sobre a associação entre infecção por tipos oncogênicos do HPV, infecção pelo HIV-1 e presença de NIC, este estudo teve como objetivo avaliar a influência da infecção pelo HIV-1 sobre a presença do HPV em mulheres portadoras de NIC.

MÉTODOS

Pacientes

Neste estudo foram avaliadas 42 mulheres com idades variando entre 16 a 46 anos, apresentando diferentes graus de NIC. Destas mulheres, 20 (47,6%) eram portadoras do HIV-1. As pacientes foram arroladas no Setor de Moléstias Infecto-Contagiosas em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRPUSP).

Aspectos éticos

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRPUSP, sob o número 6597/2001. Participaram apenas aquelas pacientes que concordaram em participar do estudo após serem informadas dos objetivos da pesquisa, com a garantia de anonimato, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

Coleta das amostras

Os fragmentos cervicais foram obtidos a partir de biópsias cervicais, colposcopicamente dirigidas, de pacientes com indicação clínica deste procedimento para complementação diagnóstica. Estas amostras foram imediatamente imersas em nitrogênio

líquido e mantidas a -70°C até serem processadas. O DNA genômico extraído foi usado para a detecção da infecção e tipificação do HPV¹⁷.

Extração de DNA

A extração do DNA viral das amostras cervicais foi realizada utilizando Trizol® (Gibco, MD, Estados Unidos), de acordo com as instruções do fabricante.

Tipificação e detecção do HPV

O DNA genômico foi amplificado pela reação em cadeia da polimerase (PCR) utilizando 12,5 pM de cada dNTP, 25 pM de cada iniciador, 1,5 U de DNA Taq polimerase (BioTools-Spain), 5 µL de 10X tampão de enzima, 20 µg de DNA genômico e H₂O destilada deionizada até completar o volume total de 25 µL. A mistura foi processada em termociclador (MJ Research, MA, USA) nas seguintes condições de ciclagem: 1 ciclo a 94°C por 5 min, 35 ciclos de 94°C por 1 min seguido de 55°C por 40 seg e 72°C por 40 seg, uma extensão de 72°C por 10 min e, finalmente, 4°C indefinidamente.

Foram utilizados diferentes pares de iniciadores. Os iniciadores GP5 e GP6¹⁸ (que amplificam pequenos fragmentos de DNA) e os iniciadores MY09 e MY11¹⁹ (que amplificam fragmentos maiores de DNA) foram utilizados para a amplificação e detecção genérica do HPV. Sendo HPV16 e HPV18 os tipos mais frequentemente associados às NIC, a detecção foi baseada neles. Assim, os iniciadores HPV16E7.667/ HPV16E7.774, específicos para o HPV16, e os HPV18E7.696/ HPV18E7.799²⁰, específicos para o HPV18, também foram utilizados.

Os fragmentos de DNA amplificados foram aplicados em gel de poli-acrilamida a 10%, submetidos à eletroforese a 200 mA por 2 horas e marcados com AgNO₃²¹.

Análise estatística

Para a avaliação estatística utilizou-se o teste exato de Fisher, considerando significantes as diferenças cujo $p < 0,05$.

RESULTADOS

Presença da infecção pelo HPV

A idade das 42 mulheres participantes deste estudo variou entre 16 e 46 anos (mediana = 27 anos). Destas mulheres, 20 eram portadoras do HIV-1. Na **Tabela 1** pode ser verificada a distribuição destas pacientes de acordo com a infecção pelo HIV-1 e o grau de NIC. De acordo com a classificação do *Centers for Disease Control and Prevention*²², sete das 20 pacientes portadoras do HIV-1 (35,0%) eram assintomáticas e 13/20 (65,0%) estavam recebendo terapia anti-retroviral altamente potente no momento do estudo. A distribuição do número de linfócitos T-

Tabela 1 - Caracterização das pacientes estratificadas de acordo com status da infecção pelo HIV-1 e estadiamento das lesões cervicais

Status HIV-1	Estadiamento das lesões cervicais			Total n (%)
	NIC-I n (%)	NIC-II n (%)	NIC-III n (%)	
Infectadas	10 (50,0%)	2 (10,0%)	8 (40,0%)	20 (100,0%)
Não-infectadas	12 (54,0%)	3 (14,0%)	7 (32,0%)	22 (100,0%)
Total	22 (52,4%)	5 (11,9%)	15 (35,7%)	42 (100,0%)

Tabela 2 - Caracterização das pacientes portadoras da infecção pelo HIV-1 estratificadas de acordo com a gravidade das lesões cervicais (classificação de Bethesda), segundo o número de linfócitos T-CD4+

Número de linfócitos T-CD4+	Gravidade das lesões cervicais segundo Bethesda		
	Lesão de baixo grau (NIC-I) n (%)	Lesão de alto grau (NIC-II/III) n (%)	Total n (%)
Abaixo de 300 células/mL	2 (28,6%)	5 (71,4%)	7 (100,0%)
Acima de 300 células/mL	8 (61,5%)	5 (38,5%)	13 (100,0%)
Total	10 (50,0%)	10 (50,0%)	20 (100,0%)

CD4+ e a gravidade das NIC nessas pacientes pode ser verificada na **Tabela 2**.

De maneira geral, todas as pacientes, 42/42 (100%), apresentavam infecção pelo HPV, detectada pela presença do DNA viral nas lesões intra-epiteliais cervicais, sendo que 21/42 (50%) dessas portavam o HPV16, 7/42 (16,6%) o HPV18, 5/42 (11,9%) ambos HPV16 e HPV18. Outros tipos de HPV foram encontrados em 9/42 (21,5%) das pacientes.

Estratificadas de acordo com a infecção pelo HIV-1, entre as portadoras verificou-se que 10/20 (50%) delas apresentavam HPV16, 1/20 (5%) HPV18, 2/20 (10%) ambos HPV16 e HPV18, e 7/20 (35%) outros tipos de HPV. Entre as pacientes negativas para a infecção pelo HIV-1, 11/22 (50%) apresentavam HPV16, 6/22 (27,3%) HPV18, 3/22 (13,6%) ambos HPV16 e HPV18, e 2/22 (9,1%) outros tipos de HPV.

Os tipos oncogênicos do HPV (HPV16 e HPV18) foram encontrados na maioria das lesões cervicais (78,5%). De maneira similar e independentemente do status HIV-1, a presença de

infecção por HPV oncogênico mostrou-se aumentada em comparação com outros tipos virais ($p = 0,06$), visto que 90,9% das mulheres sem a infecção pelo HIV-1 e 65% das portadoras do HIV-1, apresentaram a presença do DNA viral dos HPV16 e/ou HPV18. Por outro lado, foi observada a presença reduzida da infecção pelo HPV18 entre as pacientes portadoras ou não do HIV-1 ($p = 0,09$). A **Tabela 3** ilustra estes resultados.

No grupo de mulheres portadoras do HIV-1, quando a presença da infecção por diferentes tipos de HPV e o número de linfócitos T-CD4+ foram avaliados, pacientes com menos de 300cél/mL apresentavam infecção significativamente aumentada pelo HPV16 quando comparada às pacientes com maior número de linfócitos T-CD4+ ($p = 0,01$). Do mesmo modo, a infecção por HPV oncogênicos também estava aumentada ($p = 0,04$). A **Tabela 4** mostra estes resultados.

Não foram observadas diferenças significativas na presença da infecção pelos diferentes tipos de HPV quando a gravidade da NIC foi avaliada.

Tabela 3 - Frequência dos tipos de HPV detectados em biópsias do colo uterino de pacientes estratificadas de acordo com status da infecção pelo HIV-1

Status HIV-1	HPV 16 n (%)	HPV 18 n (%)	HPV 16/18 n (%)	Outros tipos n (%)	Total n (%)
Infectadas	10 (50,0%)	1 (5,0%)	2 (10,0%)	7 (35,0%)	20 (100,0%)
Não-infectadas	11 (50,0%)	6 (27,3%)	3 (13,6%)	2 (9,1%)	22 (100,0%)
Total	21 (50,0%)	7 (16,7%)	5 (11,9%)	9 (21,4%)	42 (100,0%)

Tabela 4 – Frequência dos tipos de HPV detectados em biópsias do colo uterino de pacientes infectadas pelo HIV-1, estratificadas de acordo com o número de linfócitos T-CD4+

Número de linfócitos T-CD4+	Oncogênicos n (%)	Outros tipos n (%)	Total n (%)
Acima de 300 cél/mL	7 (53,8%)	6 (46,2%)	13 (100,0%)
Abaixo de 300 cél/mL	0 (0,0%)	7 (100,0%)	7 (100,0%)
		p = 0,04*	
Total	7 (35,0%)	13 (65,0%)	20 (100,0%)

*Teste exato de Fisher

DISCUSSÃO

Embora a infecção pelo HPV possa ser detectada pela citologia genital tríplice (exame preventivo do câncer do colo uterino) e/ou pelo anatomopatológico (mediante biópsia cervical colposcopicamente dirigida), freqüentemente, isto não é possível. No entanto, a presença do HPV pode ser confirmada com alto grau de precisão pela identificação do genoma viral nas lesões cervicais²³.

Sendo a infecção pelo HPV um fator precursor para o desenvolvimento do câncer cervical, a detecção do genoma viral pode ser utilizada como estratégia de vigilância para identificar mulheres portadoras de tipos oncogênicos de HPV, suscetíveis a instalação e progressão das lesões cervicais. Se por um lado tem sido referido que a citologia tríplice possa ser utilizada, exclusivamente, com sucesso nos programas de prevenção do câncer do colo uterino, por outro lado, estudos recentes apontam que a detecção de infecção ativa e tipificação do HPV, juntamente com a citologia tríplice, pode ser utilizada como prevenção secundária, ainda que apresentando alto custo, mostrando-se como estratégia interessante para reduzir a morbimortalidade do câncer cervical²⁴⁻²⁶ em países não industrializados, que ainda apresentam limitações importantes nas avaliações citológicas como resultados falso-negativos advindos de erros na coleta, preparação e leitura das amostras citológicas²⁷. Limitações da citologia convencional, em especial, na amostragem celular, são importantes, pois somente 10% a 20% das células colhidas são colocadas na lâmina. Além disso, há grande dificuldade na apropriada observação celular obtida a partir de esfregaços irregulares (extensão e distribuição do material), espessos, purulentos, com intensa citólise e hemorrágicos. Dessa maneira, os resultados falso-negativos devem ser considerados, apresentando taxa de ocorrência em 5% a 30% na rotina laboratorial, dos quais, aproximadamente, 1 a 3 lâminas são consideradas negativas por interpretação incorreta, enquanto 2 a 3 lâminas tiveram coleta e processamento do material celular impróprios.

Adicionalmente, estudo recente, confrontando resultados de amostras citopatológicas com os obtidos através da reação em cadeia da polimerase (PCR), mostrou a presença do genoma do HPV em amostras que citopatologicamente não detectaram a positividade para esta infecção, sugerindo que análises citopatológicas podem não ser suficientes para identificar a presença da infecção pelo HPV, visto que a infecção pelo HPV é um fenômeno progressivo e, dependendo do tempo de infecção, sua presença ainda não foi capaz de causar alterações celulares detectáveis pelos métodos citopatológicos e anatomopatológicos convencionais²³.

DST – J bras Doenças Sex Transm 16(1): 21-25, 2004

Na presente casuística, a alta freqüência da infecção ativa por HPV oncogênicos, encontrada intralesionalmente, corrobora achados anteriores¹¹ e confirma que a presença e persistência/atividade desta infecção possam estar associadas à instalação das lesões cervicais.

Neste estudo, a distribuição da freqüência dos HPV, sendo o HPV16 o tipo mais freqüente seguido pelo HPV18, confirma dados anteriores realizados na região sudeste brasileira²⁸.

A infecção por HPV oncogênico foi detectada em 90,9% das pacientes não portadoras da infecção pelo HIV-1 e, em contrapartida, a presença deste tipo de HPV foi observada em 65% das pacientes portadoras da infecção pelo HIV-1. Este achado difere da maioria dos estudos avaliando a presença da infecção por HPV em mulheres infectadas pelo HIV¹²⁻¹⁶. Sobre a interpretação destes dados deve ser considerada a limitação da amostra avaliada (erro tipo II) ou o fato de que a grande maioria dessas pacientes estava sob terapia anti-retroviral altamente potente.

Avaliando-se a associação do imunocomprometimento entre as mulheres portadoras do HIV-1 (contagem de linfócitos T-CD4+ inferior a 300 cél/mL) com a detecção de genoma de HPV oncogênicos (HPV16 e/ou HPV18), verificou-se que entre as pacientes imunocomprometidas a presença destes tipos virais foi significativamente maior em comparação a mulheres com mais de 300 cél/mL. Estes achados suportam que o imunocomprometimento é um fator permissivo para a infecção e a persistência da infecção ativa por HPV oncogênico e instalação das lesões cervicais¹³, mesmo em pacientes que utilizam a terapia anti-retroviral altamente potente, como no caso da presente casuística.

CONCLUSÃO

O presente estudo conclui que o imunocomprometimento da infecção HIV-1 influencia diretamente na presença dos tipos oncogênicos do HPV em lesões precursoras do câncer do colo uterino. Sugere também a alternativa de utilizar técnicas de biologia molecular para a identificação e tipificação dos tipos oncogênicos do HPV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PARKIN D.M., PISANI P., FERLAY J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 49(1):33-64, 1999.
2. PISANI P., BRAY F., PARKIN D.M. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer*, 97(1):72-81, 2002.

3. CLIFFORD G.M., SMITH J.S., PLUMMER M., MUNOZ N., FRANCESCHI S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 88(1):63-73, 2003.
4. DE PALO, G., VECCHIONE, A. Neoplasia intra-epitelial do colo uterino. In: DE PALO, G. Colposcopia e patologia do trato genital inferior. Rio de Janeiro, Ed. Medsi, 1996.
5. FRANCO, E.L. Cancer causes revisited: human papillomavirus and cervical neoplasia. *Natl Cancer Inst*, 87:779-780, 1995.
6. ZUR HAUSEN, H. Roots and perspectives of contemporary papillomavirus research. *J. Cancer Res. Clin Oncol*, 122:3-13, 1996.
7. ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J. Natl. Cancer Inst*, 92(9): 690-698, 2000.
8. ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*, 2(5): 342-350, 2002.
9. VILLA, L.L. Human papillomaviruses and cervical cancer. *Adv Cancer Res*, 71:321-341, 1997.
10. AL-SALEH, W., GIANNINI S.L., JACOBS N., et al. Correlation of T-helper secretory differentiation and types of antigen-presenting cells in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *J Pathol*, 184(3): 283-290, 1998.
11. WALBOOMERS J.M., JACOBS M.V., MANOS M.M. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 189(1):12-9, 1999.
12. MINKOFF H., FELDMAN J., DEHOVITZ J., LANDESMAN S., BURK R. A longitudinal study of human papillomavirus carriage in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-uninfected women. *Am J Obstet Gynecol*, 178(5): 982-986, 1998.
13. MINKOFF H., AHDIEH L., MASSAD L.S., et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *AIDS*, 15(9): 2157-2164, 2001.
14. HEARD I., TASSIE J.M., SCHMITZ V., MANDELBROT L., KAZATCHKINE M.D., ORTH G. Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load(1). *Obstet Gynecol*, 96(3):403-9, 2000.
15. TJIONG M.Y., OUT T.A., TER SCHEGGET J., BURGER M.P., VAN DER VANGE N. Epidemiologic and mucosal immunologic aspects of HPV infection and HPV-related cervical neoplasia in the lower female genital tract: a review. *Int J Gynecol Cancer*, 11(1): 9-17, 2001.
16. TWEDDEL G., HELLER P., CUNNANE M., MÜLTHAUPT H., ROTH K. The correlation between HIV seropositivity, cervical dysplasia, and HPV subtypes 6/11, 16/18, 31/33/35. *Gynecol Oncol*, 52:161-164, 1994.
17. FERNANDES A.P.M. Polimorfismo e níveis intralesionais de citocinas em lesões cervicais associadas à infecção pelo papilomavírus humano em mulheres com ou sem a infecção pelo HIV-1. [Tese]. Ribeirão Preto (SP): Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP; 2003.
18. NIJDEERS P.J., VAN DEN BRULE A.J., SCHRIJNEMAKERS H.F., SNOW G., MEIJER C.J., WALBOOMERS J.M. The use of general primers in the polymerase chain reaction permits the detection of a broad spectrum of human papillomavirus genotypes. *J Gen Virol*, 71:173-181, 1990.
19. MANOS M.M. The use of polymerase chain reaction amplification for the detection of human papillomaviruses. In: Furth M and Greaves M eds. Molecular diagnostic of Human Cancer, Cancer Cells, New York, Cold Spring Harbor Press: 209-214, 1989.
20. WALBOOMERS J.M., JACOBS M.V., MANOS M.M., et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 189:12-19, 1999.
21. SANGHINETTI C., DIAS E.N., SIMPSON A.J.G. Rapid silver staining and recovery of PCR products separated on polyacrilamide gels. *Biotechniques*, 17: 209-214, 1994.
22. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Revised classification system for HIV-1 infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults, *JAMA*, 269(6): 729-730, 1993.
23. BETTINI J.S., SOARES E.G., DUARTE G., SIMOES R.T., SIMOES A.L. PCR diagnosis of HPV in cervical biopsies of CIN and invasive neoplasia formerly diagnosed as HPV negative. *Acta Cytol*, 47(4):545-9, 2003.
24. FRANCO E.L. Epidemiology of anogenital warts and cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 23(3):597-623, 1996.
25. FRANCO E.L., DUARTE-FRANCO E., FERENCZY A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ*, 164(7):1017-1025, 2001.
26. CARVALHO M.O., ALMEIDA R.W., LEITE F.M., et al. Detection of human papillomavirus DNA by the hybrid capture assay. *Braz J Infect Dis*, 7(2):121-5, 2003.
27. MCCRORY D.C., MATCHAR D.B., BASTIAN L., et al. Evaluation of cervical cytology. Evidence report/technology assessment no 5; AHCPR publ no 99-E010. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research, 1999.
28. ELUF-NETO J., BOOTH M., MUNOZ N., BOSCH F.X., MEIJER C.J., WALBOOMERS J.M. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br J Cancer*, 69(1):114-9, 1994.

Endereço para correspondência:**ANA PAULA MORAIS FERNANDES**

Departamento de Enfermagem Geral e Especializada,
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo,
Av Bandeirantes 3900, Monte Alegre, CEP 14 040-902, Ribeirão Preto-SP, Brasil.

Tel: 16 602 3414 - Fax: 16 633 3271

E-mail: anapaula@eerp.usp.br

Recebido em: 06/3/04

Aprovado em: 28/03/04

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE POLYMERASE CHAIN REACTION AND THE HYBRID CAPTURE ASSAY FOR THE DETECTION OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION

ANÁLISE COMPARATIVA DA REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE E DA CAPTURA DO HÍBRIDO PARA DETECÇÃO DE INFECÇÕES CAUSADAS POR PAPILOMAVÍRUS HUMANOS

Maria Odete O Carvalho¹, Fernanda N Carestiatto¹, Marisa O Ribeiro²,
Marcia Marinho³, Fabio M Barbosa⁴, Licínio E Silva⁵, Trude Dimetz⁶, Ledy HS Oliveira⁷,
Silvia MB Cavalcanti⁷

RESUMO

Introdução: o câncer da cérvix uterina é apontado como a segunda causa de morte entre mulheres em todo o mundo. A partir do ano 2000, a Organização Mundial de Saúde reconheceu os papilomavírus humanos (HPV) como agentes etiológicos do carcinoma cervical. Contudo, o diagnóstico destas infecções ainda representa um desafio. **Objetivo:** avaliar o emprego de métodos moleculares a fim de comprovar a presença dos HPV no trato genital para utilização em combinação com a citopatologia, método utilizado para rastreamento das lesões causadas pelos HPV. **Método:** a pesquisa foi realizada com material de pacientes atendidas no Laboratório Dr. Sérgio Franco, no ano de 2000. As amostras foram analisadas pelas técnicas de captura híbrida (HCA II) e de reação em cadeia da polimerase (PCR) com a utilização dos *primers* genéricos MY 09/MY 11. A nossa amostra foi composta de 40 pacientes com idades entre 17 e 41 anos. A análise comparativa da HCA II e da PCR foi realizada com o objetivo de determinar a sensibilidade e a especificidade da HCA II. **Resultados:** o HPV foi detectado em 75% dessas amostras quando analisadas pela HCA II enquanto pela PCR a detecção ocorreu em 70%. A citopatologia foi usada como método de referência para avaliar rastreamento das lesões. Os três testes demonstraram concordância absoluta quando a citopatologia apontou a amostra como normal, HPV e lesão de alto grau (HSIL). Casos discordantes ocorreram onde a citopatologia diagnosticou lesão de baixo grau (LSIL), onde a prevalência foi de 100% pela HCA II e de 85% pela PCR. Comparando as duas técnicas com os resultados da citopatologia, observamos que tanto a HCA II ($p = 0$) quanto a PCR ($p = 0,002$) demonstram associação positiva. **Conclusão:** apesar das diferenças observadas, a HCA II apresentou sensibilidade e especificidade adequadas para uso clínico, em combinação com a citopatologia. Além disso, a avaliação da medida de carga viral obtida pela HCA II parece relacionar-se com a severidade da lesão e merece estudos adicionais a fim de relacioná-la com o risco de progressão ao câncer.

Palavras-chave: HPV, SIL, câncer, captura do híbrido, PCR

ABSTRACT

Introduction: cervical cancer is the second major cause of death from cancer in female worldwide. From 2000, World Health Organization accepted the Human Papillomavirus (HPV) as the etiological agents of cervical cancer. Nevertheless, the diagnosis of such viral infections still needs improvements. **Objective:** to evaluate the use of molecular methodologies to access HPV DNA, in association to Cytopathology, the classical method of screening cervical lesions. **Method:** the research was conducted by using samples from cervical smears of women attended at Laboratórios Dr Sérgio Franco, at Rio de Janeiro, among 2000. They were analyzed by the hybrid capture assay II (HCA II) and the polymerase chain reaction (PCR) with generic primers MY 09/MY 11. The study was composed by 40 patients aging from 17 to 41 years old. The comparative analysis between HCA II and PCR was conducted with the objective to determine the sensibility and the specificity of HCA II. **Results:** HPV was detected in 75% of the samples, by HCA II, while PCR showed HPV in 70% of the patients. Cytopathology was used as a reference method of screening the lesions. The three tests showed absolute agreement when cytopathology referred the sample as NORMAL, HPV and High grade lesion (HSIL). Disagreements occurred when cytopathology pointed low squamous intraepithelial lesions (LSIL), in which HCA II showed 100% of HPV detection and PCR pointed only 85% of DNA detection. After comparing the two molecular techniques with cytopathology results, we observed that in HCA II ($p = 0$) as well as in PCR ($p = 0.002$) a positive association was demonstrated. **Conclusion:** hence, we concluded that, despite a few disagreements, HCA II showed to be sensitive and specific enough to be used in combination with cytopathology. Besides that, the evaluation of viral load measures obtained by HCA II showed to be related to the severity of the lesion and merits further studies to analyze possible association to risk of progression to malignancy.

Keywords: HPV, SIL, cancer, hybrid capture, PCR

ISSN: 0103-4065

DST – J bras Doenças Sex Transm 16(1):26-30, 2004

1. Aluna do Curso de Mestrado em Patologia Experimental, Universidade Federal Fluminense/Bolsista CAPES.

2. Gerente técnica do Laboratório Sérgio Franco

3. Diretora do Laboratório Sérgio Franco

4. Responsável pelo Setor de Informática do Laboratório Sérgio Franco

5. Prof. Adjunto do Departamento de Estatística, Especialista em Matemática Aplicada a Sistemas, Universidade Federal Fluminense

6. Consultora Científica do Laboratório Sérgio Franco

7. Prof. Adjunta do Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal Fluminense.

Trabalho financiado pelo CNPq

Introduction

Human Papillomavirus (HPV) infection is the major cause of most cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) worldwide¹. Nearly 500,000 cases of cervical cancer arise each year and 200,000 women eventually die. In Brazil, uterine cancer is the third cause of death due to neoplasias². Consequently, there is strong motivation to evaluate the use of HPV testing in cervical cancer screening, what requires further improvements in standardization of testing methods. HPV detection has generally been conducted by Hybridization and the Polymerase Chain Reaction (PCR) methods. But neither research assays nor commercial kits (dot blot or in situ hybridization) have shown to be adequate for clinical use. An assay for routine clinical use requires reliable and accurate detection of the broad range of pathogenic HPV types infecting the genital tract³. The diagnosis of cervical disease, pointing the presence of abnormal cervical epithelial cells, is usually obtained by microscopic examination of Papanicolaou stained smears. This has been the method of choice since the 1950s, proving valuable for mass screening and enabling detection of lesions early enough to be treated effectively. The Pap smear, however, has limited sensitivity in detecting cancer precursors, giving false-negative rate ranging from 20% to 30%⁴. Hence, complementary methods that may enable the improvement of the diagnosis of cervical disease have been studied for the past two decades.

Recently developed, the second generation of Hybrid Capture System HPV DNA detection test (HCA II) from Digene Diagnostics (Silver Spring, Md.), is a non-radioactive, relatively rapid, liquid hybridization assay designed to detect eighteen HPV types divided into high-risk and low-risk groups. As a possible unique advantage compared with other available HPV test kits, the hybrid capture test is also designed to provide quantitative estimates of viral load, which may correlate with the grade and the natural history of cervical pathology.^{5,6}

Given the fact that diverse clinical laboratories are currently using this method, the present investigation was conducted to compare HCA II with PCR, with the aim to give tools to the interpretation of this new available procedure, with the objective to contribute to cancer prevention.

METHODS

Study population and collection of specimen

The study population included 40 women attending at Laboratórios Sérgio Franco, Rio de Janeiro, Brazil, from January to December, 2000. Women were referred to routine exam. The cervical smears were collected by using a cervical cytobrush, and transported in Digene Specimen Transport Medium (Digene Diag, Md).

Cytologic Test

Papanicolaou test was developed and smears were classified in grade I (PAP I) as normal epithelium, grade II (PAP II) for minor alterations of cervical cells, grade III (PAP III) for low

grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) and grade IV (PAP IV) for high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL), in situ carcinoma and invasive cancer.

HPV testing by Hybrid Capture

The assay kit detects low and high-risk. The high-risk types 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 and 68. The low-risk group detects the types more commonly associated with condyloma acuminatum: HPV types 6,11,42,43 and 44. According to the kit protocol, specimens were treated with sodium hydroxide to hydrolyze specimen RNA and to denature the DNA. The liberated single strand DNA was hybridized in solution with a RNA probe mix consisting of the high-risk or the low-risk HPV types. Each reaction mixture, containing any RNA-DNA hybrids that formed, was transferred to a capture tube coated with antibodies to the hybrids, immobilizing them. Bound RNA-DNA hybrids were then reacted with an alkaline phosphatase-conjugated antibody directed against the hybrids. Unreacted material was removed by washing, and a dioxetane-based chemiluminescent compound, Lumi-Phos 530, was added as a substrate for alkaline phosphatase. The light produced by ensuing reaction was measured by a Luminometer. Light measurements were expressed as relative light units (RLUs). As a negative control, sonicated herring sperm DNA in Digene transporting medium (100 g/ml) was used. Triplicate specimens of HPV 16 or HPV 11 DNAs at 10pg/ml served as the positive controls for high-risk and low-risk probes, respectively.

All RLU measurements for specimens were divided by the mean RLU of the three appropriate positive controls (PCs) to give a ratio of specimen RLU/PC. A ratio of 1.0 or greater was regarded as positive for HPV DNA, and a ratio of less than 1.0 was regarded as negative.

Since the amount of the light produced by the hybrid capture assay is theoretically proportional to the amount of target HPV DNA, HCA II can be analysed as a quantitative method.

HPV testing by Polimerase Chain Reaction (PCR)

The PCR assay was achieved from the clinical samples initially collected for the HCA II. The specimens were stored at -20°C in sodic azidum until required.

First, the specimens were neutralized by using HCl 1N. The DNA extraction was performed as follows: 500 μl of the neutralized specimen were precipitated on 50 μl of the sodium acetate and 1250 μl of the 100% ethanol. The specimens were incubated at -20°C overnight. The day after, these samples were centrifuged for 30min at 14000rpm. After centrifugation, the supernatant was discarded and the remaining precipitated sample was washed in 70% ethanol and centrifuged at 10 min at 14000rpm. The precipitate was left to dry at room temperature and resuspended at 50 μl of distilled water and stored at -20°C .

PCR amplification of generic HPV

Consensus primers MY09 / MY11 which amplify 450 bp DNA sequences within the L1 region of HPV were used to detect generic HPV DNA. Amplification was carried out in 50 µl reaction mixture (1X PCR buffer, 200 µM dNTPs, 1,5mM MgCl₂, 50 pmol of each primer, 0,25U unit of Taq polymerase, and 5 µl of sample) with 35 cycles of amplification. Each cycle included a denaturation step at 94°C for 1minute, an annealing step at 55°C for 2 minutes, and a chain elongation step at 72°C for 2 minutes using DNA Thermal Cycler (Perkin Elmer, CETUS). The actine primers (0,1 pmol each), which amplify a 360 bp region of the human DNA was used as internal control.

PCR PRODUCTS WERE ANALYSED ON 1,3% AGAROSE GEL WITH ETHIDIUM BROMIDE STAINING FOR VISUALISATION OF DNA UNDER ULTRAVIOLET LIGHT AND THEIR PM DETERMINED BY COMPARISON WITH A 100BP DNA LADDER.

Statistical analysis

The statistical significance of the results has been analyzed by using SPSS-8 computer program (2002-USA).

RESULTS

Our study compared the results achieved by PCR and Hybrid Capture HCA II tests for diagnosing genital infection by HPV. Fifty-two samples of cervical smears were collected and tested by HCA II and PCR: 40 were cervical smears from attended patients, 6 were positives controls and 6 negative controls.

The medium age presented for the patients was 29,5 ranging from 17 to 41 years old (**Table 1**). The prevalent interval for

HPV infection was from 21-30 years old. Samples were classified according to Bethesda system in Normal (3/40), ASCUS (8/40), HPV(8), LSIL(20) and HSIL(1).

Table 1 presents the results obtained by either HCA II and PCR. From the 40 studied patients, 30 (75%) were infected by HPV, as shown by HCA II. When samples were tested by PCR, 28 (70%) women were HPV-positive. Concordant results were observed for 36 samples (90%) while discordant results were found for 4 samples (10%): one case of ASCUS positive for PCR and negative at HCA II and 3 cases of LSIL positive for HCA II but negative at PCR. The two tests presented a good association index according to Fisher Exact Test ($p=0.0002$) (Fisher Test) and a kappa coefficient $k=0.76$ (95% confidence interval), pointing to an excellent agreement index for diagnosing HPV infection.

The prevalence of high and low risk types of HPV by the Hybrid Capture assay in comparison to the results of polymerase chain reaction is presented on the **Table 1**. High risk group B was the most prevalent group detected by HCA II, counting for 13 cases alone or mixed with group A in 14 cases. Hence, 27 women out of 40 studied ones showed high-risk infections (67.5%). Sensibility and specificity rates are presented in **Table 2** and were obtained by using colpocytology as a reference for screening patients. Sensibility were better for HCA II (96.5%) than PCR (86.2%) and detected all referred cases of LSIL but specificity rate was 100% for both techniques.

The medium values of the viral load measured by the Hybrid Capture Assay can be observed on **Table 3**. There was an increase in the values according to the severity of the cytologic test for both benign viruses (Group A: 15,28 to 370,78) and oncogenic HPV (Group B: 43,32 to 337,45). For the HSIL patient, a decrease in viral load was associated to integration and loss of E2 gene expression (data not shown).

We compared the viral load measurements obtained by HCA II with PCR and results can be observed on the **Table 4**. For the patients infected by low risk HPVs (Group A) we have seen that for higher viral loads (RLU/PC >3.0), there was a complete correlation with PCR positivity and 100% of tests gave concordant results (coefficient $\phi =1.0$, $p=0.008$) (Fisher exact Test, p value=0.02). For the patients infected by high risk HPVs, alone

Table 1 - Results and Agreement rate obtained by the PCR and the Hybrid Capture Assay (HCA II) according to the Colpocytology.

Colpocytology Diagnosis	Number of Patients	Hybrid Capture			PCR	Agreement
		A	B	A/B		
NORMAL	3	-	-	-	-	100%
ASCUS	8	-	2	-	3	66%
HPV	8	2	3	2	7	100%
LSIL	20	1	7	12	17	85%
HSIL	1	-	1	-	1	100%
Total	40	3	13	14	28	85.7%

Table 2 - Evaluation of statistic parameters of Sensibility and Specificity of PCR and HCA II using Colpocytology as a Reference for screening patients.

	Hybrid Capture II	PCR
Sensibility	96.5%	86,2%
Especificity	100%	100%

Table 3 - Media of viral load measurements (RLU/PC) obtained by HCA II according to Cytology.

Colpocytology Diagnosis	Viral Load Medium (RLU/PC)		
	A	B	A/B
NORMAL	-	-	-
ASCUS	-	43,32	-
HPV	15,28	309,60	870,50/237,48
LSIL	370,78	337,45	911,81/908,05
HSIL	-	63,44	-

Table 4 - Association of viral load obtained by HCA II and PCR results.

PCR	Viral Load (RLU/PC)		
	A	B	A/B
POSITIVE	199,68	291,77	915,87/1095,62
NEGATIVE	1,98	115,79	891,48/470,19

or in multiple infections, viral load measurements showed a slight upward trend but with no statistic significance, showing a poor correlation to PCR positivity. Results of the two tests were weakly related (Fisher Exact Test, p value = 0,05).

DISCUSSION

In Brazil, cervical cancer is the third most frequent cause of death from cancer and the establishment of the disease has presented earlier in the female population in the last two decades⁷. Regarding these data, some authors have questioned the reliability of screening for cervical neoplasia using Papanicolaou smear alone and thus have suggested the use of additional methods to improve the accuracy of cervical lesions routine diagnosis. Investigators suggested combining routine cytology and HPV DNA testing in order to improve the detection of HPV-caused disease.³

Hybrid capture assay is currently being used for testing HPV DNA in Brazil as well as worldwide, but no studies were conducted to test its usefulness in our country. Hence, our investiga-

tion was conducted to compare HCA II with PCR, with the aim to give tools to the interpretation of this new available procedure. For that purpose we studied cervical samples by using both HCA II and PCR assays. The tests were concordant for 36 out of 40 samples (90%). HCA II pointed out HPV infection in 75% (30/40) of the patients while PCR detected HPV DNA in 70% (28/40) of the cases. Discrepancies in the results were noticed: PCR failed to detect three samples classified as LSIL by the cytology and positive for high risk types of HPV in HCA II. Muñoz [8] have already described false negatives when using exclusively MY primers to screening HPV infection and suggested the use of an additional pair of primers (GP5/6) to reduce these events. We suggest that screening by MY primers is still useful but samples might also be tested for high risk HPVs, specially HPV 16 and 18, the two most oncogenic and prevalent types detected in Rio de Janeiro, Brazil [9]. It is interesting to notice that these problems were concentrated in samples that were high-risk infections by HCA II. Thus, could be associated to HPV integration that leads to L1 deletion. Hence MY primer amplification could in fact turn to be negative.¹⁰

The other discrepancy was observed for an ASCUS sample: HCA II was positive while PCR were negative. ASCUS diagnosis is of exclusion for HPV infection and the HPV infection here described might represent a false-positive by HCA II. Previous studies have already suggested false positives and authors associated the cases to low viral loads measured by HCA, suggesting that they could be solved by changing cut off of the reaction from 1.0 to 3.0 RLU/PC^{11,12}. Nevertheless, the diagnosis of ASCUS presents problems and definition of criteria are still in study since misdiagnosing is often seen and an ASCUS observation might even represent a HSIL¹³. Manos *et al*¹⁴ have already proposed that ASCUS diagnosis would indicate the testing for HPV DNA as well as of colposcopy exam in order to discard the possibility of a lost high grade lesion.

In our study we describe statistical parameters of sensibility and specificity for HCA II and PCR, using the Cytopathologic test as a reference method of screening Brazilian patients. Sensibility rates of 96.5% and 86.5% were described for HCA and PCR respectively (**Table 2**) and show that both PCR and HCA II are excellent tests for screening patients infected by HPV and that can be at a higher risk of cancer.

In **Table 3**, data points to an increase in the viral load measurements according to the severity of the lesions. It is interesting to observe that in the HSIL case, a low viral load was obtained. This might indicate integration of HPV genome that leads to a non-productive cycle of replication. In fact we detected integration of HPV in this sample, with the lost of E2 gene (data not shown). The usefulness of measuring viral load by HCA II has been the object of several studies. Clavel *et al*¹⁵ did not find significant relation of measures and lesions, but, like us also noted the low values associated to high grade lesions. Their study described that it was due to the small amount of HPV genome, due to integration and loose of productive replication. Further studies will be necessary to amplify our knowledge and help in elucidating the meaning of HCA viral load.

In spite of being an easily preventable and treatable disease, the cervical cancer is still presenting high rates of morbidity and mortality among Brazilian female. Molecular techniques able of detecting HPV infection are expensive and can not be used in routine diagnosis but would complement cervical screening, being applied subsequently to Pap test, in order to reduce the risk of cancer establishment. As already pointed out by Lopes *et al*², female patients would be tested when presenting progressive or recurrent lesions, since these represent an increased risk for cancer, associated to HPV persistence in the cervix.

REFERENCES

- MUÑOZ N. - Human papillomavirus infection and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol*, 19: 1-5, 2000.
- LOPES, E R, REBELO, M S, ABREU, E, SILVA, *et al*. Comportamento da população brasileira feminina em relação ao câncer cérvico-uterino. *J Bras Ginecol*, 105 505-515, 1995.
- FERENCZY A. - Viral testing for genital papillomavirus infection. *Int J Gynecol Cancer*, 5: 321-328, 1995.
- CALLAGHAN J, KARIM S, MORTLOCK S, WINTER M, WOODWARD N. - Hybrid capture as a means of detecting human papillomavirus DNA from liquid-based cytology specimens: a preliminary evaluation. *Brit J Biomed Sci*, 58: 184-189, 2001.
- COX JT, LORINCZ AT, SCHIFFMAN MH. - Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of ASCUS. *Am J Obstet Gynecol*, 172: 946-954, 1995.
- SUN CA, LIU JF, WU DM, NIEH S, YU CP, CHU TY. - Viral load of high risk human papillomavirus in cervical squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Obstet*, 76: 41-47, 2002.
- BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA. *Registro de Patologias Tumorais –Ed INCA, Brazil, 1995-2000*.
- MUÑOZ N, BOSCH, X, SANJOSE, S, HERRERO, R. *et al*. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England J Medicine*, 348(6): 518-527, 2003.
- CAVALCANTI, SMB; ZARDO LG; PASSOS MRL; OLIVEIRA LHS. - Epidemiological aspects of Human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil. *J Infection*, 40: 80-87, 2000.
- OLIVEIRA, L H S, RODRIGUES, E V M, PANTALEÃO, J A, LOPES, A P T A S, CAVALCANTI, S M B. - Human papillomavirus and co-factors to cervical cancer among women attended at University Hospital of Universidade Federal Fluminense. *DST - J Bras Doenças Sex Transm*, 14(4): 23-27, 2002.
- TERRY G, HO L, LONDESBOROUGH P, CUSICK J, LOHNAS IM, LORINCZ. - Detection of high-risk HPV types by the hybrid capture 2 test. *J Med Virol*, 65: 155-162, 2001.
- CASTLE PE, LORINCZ AT, LOHNAS IM *et al*. Results of human papillomavirus DNA testing with the hybrid capture II assay are reproducible. *J Clin Microbiol*, 40: 1088-1090, 2002.
- SMITH, A E, SHERMAN, M E, SCOTT, D R *et al*. - Review of the Bethesda System Atlas does not improve reproducibility or accuracy in the classification of atypical squamous cells of undetermined significance smears. *Cancer Cytopathol*, 90 (4): 201-206, 2000.
- MANOS, M M, KINNEY, W K, HURLEY, L B. - Identifying women with cervical neoplasia using human papillomavirus testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA*, 281: 1605-1610, 1999.
- CLAVEL, C, MASURE, M, BORY, J-P. *et al*. - Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer*, 84(12): 1616-1623, 2001.

Endereço para correspondência:

SILVIA MB CAVALCANTI

Lab Virologia – Dep Microbiologia e Parasitologia –

Instituto Biomédico – UFF

Rua Ernani Melo, 101 – Centro – Niterói. CEP 24210-030

Rio de Janeiro-Brasil

E-mail: silviabc@ism.com.br

Recebido em: 17/02/04

Aprovado em: 22/03/04

EFICÁCIA DO ACONSELHAMENTO PARA DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS EM UNIDADES DE REFERÊNCIA DA CIDADE DE FORTALEZA, CE, BRASIL

EFFICACY OF COUSSELLING IN STD REFERENCE HEALTH UNITS IN THE CITY OF FORTALEZA, CE, BRAZIL

Maria Alix L Araújo¹, Júlia SNF Bucher², Pierre Yves Bello³

RESUMO

Introdução: o aconselhamento para DST é parte da estratégia brasileira para interromper a transmissão e prevenir as complicações das DST. **Objetivo:** este trabalho teve como objetivo avaliar a eficácia do aconselhamento para DST seguindo a recomendação nacional. O estudo foi realizado em pacientes com DST atendidos em quatro unidades públicas de saúde de referência de Fortaleza, nordeste do Brasil. **Resultados:** 306 pacientes foram recrutados e divididos de forma aleatória em grupos de intervenção (aconselhados para DST) ou de controle (não aconselhados para DST). **Conclusão:** as pessoas que receberam o aconselhamento para DST mostraram melhores resultados do que as que não receberam: adesão ao tratamento ($p = 0,0054$, OR = 2,49); notificação e tratamento do(s) parceiro(s) sexuais ($p = 0,0000$, OR = 10,96); uso do preservativo ou abstinência sexual durante o tratamento ($p = 0,02$, OR = 1,84) e retorno para reavaliação ($p = 0,001$, OR = 2,09). O estudo mostrou a eficácia do aconselhamento para DST em unidades públicas de saúde, contribuindo para a redução da incidência e prevalência dessas doenças.

Palavras-chave: aconselhamento para DST, educação em saúde, DST

ABSTRACT

Introduction: STD specific counselling is part of the national Brazilian strategy for interrupting STD transmission and preventing its complications. **Objective:** was to assess the efficacy of a STD counselling following national recommendations. This study was design with STD patients seen in outpatients department of four referral units of Fortaleza, northeast Brazil. **Results:** 306 patient were recruited and randomly assigned to the intervention group (STD specific counselling) or control group (no STD specific counselling). **Conclusion:** people who received STD specific counselling showed better results in key issues than people who did not received. They had a better adhesion to treatment ($p = 0.0054$, OR = 2.49); a better sexual partner notification and partner treatment ($p = 0.0000$, OR = 10.96); a better condom use or abstinence during treatment ($p = 0.02$, OR = 1.84); and a better return to consultation ($p = 0.001$, OR = 2.09). The study showed that within public health facilities, a concise and specific STD counselling is able to improve results in key issues for reduction of incidence and prevalence of STD.

Keywords: STD counselling, patient education, sexually transmitted disease

ISSN: 0103-4065

DST – J bras Doenças Sex Transm 16(1):31-37, 2004

INTRODUÇÃO

Estima-se no mundo a cada ano, cerca de 333 milhões de novos casos de doenças sexualmente transmissíveis (DST), representando a segunda maior causa de perda de vida saudável entre as mulheres de 15 a 49 anos, depois da morbidade e mortalidade maternas.¹

Com o advento da aids, surgiu uma necessidade urgente da elaboração de políticas de controle dessas doenças, pela similaridade entre os comportamentos que as transmitem e também pelo fato de as DST contribuírem para a transmissão do vírus HIV, causador da aids.²

Os dados epidemiológicos relativos às DST no Brasil são escassos, o que impossibilita fazer inferências para o país como um todo. Mas, levantamentos e estudos realizados através do projeto DST/HIV-Ceará, demonstram que estas doenças são de alta prevalência no nosso meio, levando-nos a concluir, pela elevada frequência dessas síndromes, que as mesmas representam um problema de saúde pública.^{3,4}

O primeiro, em 1999, estudou na cidade de Fortaleza, 130 mulheres que se consultaram para a prevenção do câncer de colo de útero, sem queixas específicas de DST, e encontrou 4% com verrugas genitais, 3% com *Chlamydia trachomatis* e 2% com *Neisseria Gonorrhoeae*.³ O segundo, realizado no estado do Ceará, nas cidades de Fortaleza e Aracati, com 592 mulheres grávidas, apresentou 89% com corrimento vaginal, 1,5% com verrugas genitais, 0,5% com vesículas e 0,3% com ulceração vaginal na área vulvar. Os resultados da microscopia a fresco mostraram 29% de mulheres com vaginose bacteriana, 22% com forma patológica de *Candida* e 5% com *Trichomonas*. No exames de sorologia, 1,4% de casos eram positivos com RPR e nenhum com ELISA para HIV positivo.⁵ A análise da urina destas mulheres por PCR mostrou uma alta

¹Projeto HIV/STD-Ceará. Rua São Gabriel N° 300 apto 1101, parque do Cocó. CEP: 60135-450. Fortaleza, Ceará. E-mail: alix.araujo@secrel.com.br

²Universidade Federal do Ceará. Rua Tibúrcio Cavalcante N° 411. Apto 1501. Meireles. CEP:60.125-100. Fortaleza-Ceará. E-mail: agathon@fortalnet.com.br

³ISPED - Universidade de Bordeaux II; Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. 105 Rue Lafayette, 75010. Paris-França.

freqüência de *Chlamydia trachomatis* (11% em Fortaleza e 8% em Aracati) e de *Neisseria gonorrhoeae* (2% nas duas cidades).⁶

Considerando estes achados, apesar de localizados, entendemos que a disseminação do atendimento a portadores de DST nos serviços de saúde no Brasil é um imperativo, considerando as características organizacionais destes serviços, que são oferecidos pelo governo por meio de uma estrutura hierarquizada de unidades, que prestam atendimento gratuito à população. Estes serviços são os únicos acessíveis à população de baixa renda e a carência de investimentos (humanos e financeiros) chega a sobrecarregar os profissionais, o que leva a gerar uma baixa acessibilidade para muitos pacientes. Este setor tem que dar resposta à grande maioria das DST sintomáticas ocorridas no país. As suas carências e a facilidade de compra de medicamentos, especialmente antibióticos, levam muitos pacientes diretamente às farmácias privadas.

Os princípios básicos para o controle das DST são interromper a cadeia de transmissão e prevenir novas ocorrências. A interrupção da cadeia de transmissão dá-se atuando nos elos que formam essa corrente, ou seja, detectando precocemente os casos e seus(suas) parceiro(a)(s) e tratando-os adequada e oportunamente. A prevenção de novas ocorrências ocorre por meio de aconselhamento específico, durante o qual as orientações são discutidas conjuntamente, favorecendo a compreensão e o seguimento das prescrições médicas e contribuindo, de forma mais efetiva, para a adoção de práticas sexuais mais seguras.⁷

Com o objetivo de responder a essa demanda, da melhor maneira possível, fez-se necessário encontrar soluções mais eficazes e relação custo-benefício satisfatória. Nesse sentido foi desenvolvida a abordagem sindrômica das DST, que tenta, em uma única consulta, prover diagnóstico, tratamento e aconselhamento adequados a portadores de DST. Nesse momento também é oferecido o teste anti-HIV a todos estes pacientes.

No estado do Ceará, a organização do atendimento às DST iniciou-se através das Coordenações Estadual e Municipal de DST/Aids do Ceará e Fortaleza, respectivamente, articulada ao Projeto DST/HIV-Ceará, que forneceu também suportes técnico e financeiro. De 1995 a 2002, trabalhou-se na estruturação de unidades de referência para portadores de DST, tendo o aconselhamento como atividade fundamental para o sucesso do tratamento dos pacientes e para a quebra da cadeia de transmissão.

Considerando a dificuldade que enfrenta o profissional em organizar o grande volume de informações que considera importante repassar ao paciente durante o atendimento e visando aperfeiçoar a proposta de educação em saúde para o paciente com DST, a organização das informações torna-se um fator importante, evitando assim que o paciente se perca no emaranhado de conteúdos.

OBJETIVO

Neste trabalho, o objetivo principal foi avaliar a eficácia do aconselhamento individual para DST, visando favorecer uma dinâmica interna de melhoramento desta atividade em unidades de saúde de referência da cidade de Fortaleza, Ceará, Brasil.

MÉTODOS

O estudo ocorreu durante o período de maio de 2000 a abril de 2001, em quatro unidades de saúde de referência para DST da cidade

de Fortaleza, Ceará, Brasil (C.S. Anastácio Magalhães, Centro de Saúde Carlos Ribeiro, Hospital Distrital Governador Gonzaga Mota de Messejana, Hospital Distrital Nossa Senhora da Conceição).

Essas unidades pertencem a regiões administrativas distintas, as Secretarias Executivas Regionais (SER), que têm cada uma, população correspondente a 300 mil habitantes. Funcionam também como unidades de referência para outras ações consideradas prioritárias pela saúde pública (tuberculose, hanseníase, pré-natal de alto risco), não sendo exclusivas para atendimentos a portadores de DST.

Os critérios de inclusão das unidades foram participar do Projeto DST/HIV-Ceará há pelo menos três anos, estar realizando aconselhamento individual para DST com profissionais de saúde (enfermeiros ou assistentes sociais) treinados e reciclados periodicamente, disponibilizar medicamentos e preservativos a todos os pacientes atendidos. Sugeriu-se também aos profissionais que não realizassem o aconselhamento em grupo.

De acordo com as recomendações nacionais, o aconselhamento era focado nas seguintes orientações: adesão ao tratamento, tratamento do parceiro(a)(s) sexual(is), uso do preservativo ou abstinência sexual durante o tratamento, retorno para reavaliação e aceitação do teste anti-HIV. A sessão durava de vinte a trinta minutos e era realizada por profissionais de saúde (assistentes sociais ou enfermeiros) treinados em aconselhamento e reciclados periodicamente pelo projeto DST/HIV-Ceará.

População estudada

Os participantes foram recrutados entre os pacientes com DST atendidos pela primeira vez com diagnóstico sindrômico de corrimento vaginal, corrimento cervical ou cervicite, corrimento uretral, úlcera genital e verruga genital. Excluíram-se os parceiros sexuais de pessoas previamente atendidas com DST, demanda espontânea para o teste anti-HIV e pessoas com DST virais (HIV e herpes genital).

Após o atendimento médico, os pacientes que se enquadravam nos critérios foram incluídos nos grupos de intervenção ou de controle. Aqueles atendidos durante os primeiros quinze dias de cada mês receberam aconselhamento específico para DST e aconselhamento pré teste anti-HIV (grupo de intervenção) e tiveram o retorno agendado. Aqueles atendidos na segunda metade do mês recebiam aconselhamento pré-teste anti-HIV e tinham o retorno agendado (grupo controle). Os pacientes que não retornassem na data marcada, recebiam um telefonema de convocação.

Recomendou-se aos médicos que não realizassem nenhuma orientação aos pacientes e encaminhassem todos para o profissional que iria realizar o aconselhamento. Os pacientes foram aconselhados no primeiro atendimento e, no segundo, o mesmo profissional colhia as informações necessárias para o estudo.

Coleta e análise dos dados

O instrumento de coleta de dados foi a ficha do projeto DST/HIV-Ceará adaptada à problemática do estudo. Trata-se de um questionário com perguntas fechadas, preenchido pelos aconselhadores durante o aconselhamento individual. É importante o fato de

os profissionais utilizarem a ficha do projeto, já preenchida na rotina do atendimento, não aumentando o volume de atividades.

Vale salientar que, um forte componente da coleta de dados, esteve pautado na relação desenvolvida entre os profissionais que realizaram as entrevistas e os pacientes.

Os dados foram digitados e analisados utilizando-se o Programa Epi-info versão 6.04.

Inicialmente, realizou-se uma análise univariada, comparando-se, para cada variável, o grupo que recebeu com o que não recebeu o aconselhamento para DST. Utilizaram-se os valores de *p* e de Odds-Ratio (OR) para comparar as variáveis dependentes com as independentes. Em seguida foram feitas análises estratificadas para sexo, idade e conhecimento de leitura. As comparações entre grupos foram realizadas com o teste de probabilidade (*p*).

Ética na pesquisa

O estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética do Estado, segundo resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996. Na ocasião, o referido comitê sugeriu que todos os pacientes, independentemente de terem recebido o aconselhamento para DST, recebessem também o aconselhamento pré-teste anti-HIV.

Todos os pacientes que aceitaram participar da pesquisa assinaram o termo de Consentimento Informado.

RESULTADOS

Perfil sociodemográfico

Do total de 328 pessoas atendidas e solicitadas, 306 preencheram os critérios de inclusão. O percentual de homens atendidos foi idêntico ao de mulheres, 50,0% (153). A metade dos pacientes, 50,3% (154), encontrava-se na faixa etária entre 20 e 29 anos,

32,7% (100) tinham mais de 30 anos e 17% (52) tinham de 10 a 19 anos de idade. A média das idades foi de 27 anos para os homens e 28 anos para as mulheres. Do total de pacientes, 74,2%, (227), sabiam ler e escrever e 25,8% (79) eram analfabetas ou sabiam somente assinar o nome.

Síndromes genitais mais freqüentes

A síndrome mais freqüente foi de corrimento vaginal 76,5% (114/149) nas mulheres e de corrimento uretral nos homens, 53,0% (80/151). Dentre as que se apresentam comuns a ambos os sexos, 23,7% (71/300) eram verrugas genitais, sendo estas mais freqüentes nos homens (28,5%). As úlceras genitais representaram 7,7% (23/300) e as vesículas genitais 2,0% (6/297). (**Tabela 1**).

Relação entre o aconselhamento para DST e as variáveis estudadas

Com o objetivo de analisarmos a homogeneidade do grupo, comparamos as variáveis sexo, idade e conhecimento de leitura e escrita entre os grupos que receberam e que não receberam o aconselhamento para DST. Os dois grupos apresentam-se homogêneos para estas variáveis, o que nos permitiu realizar as análises comparativas entre os mesmos (**Tabela 2**).

Dos pacientes que receberam o aconselhamento, a maioria, 86,9%, relatou ter realizado o tratamento correto, 57,5% relataram o uso da camisinha durante o período do tratamento, 95,7% e 78,2%, respectivamente, aceitaram realizar o exame de VDRL e o teste anti-HIV e 62,2% retornaram espontaneamente à unidade. Uma parcela considerável (45,2%) informou que pelo menos um dos seus parceiro(a)s sexuais dos últimos três meses foi tratado(a) (**Tabela 3**).

Tabela 1- Distribuição do diagnóstico síndrômico, entre os pacientes atendidos com DST, segundo o sexo. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2000 e 2001

Diagnóstico síndrômico	Sexo					
	Homens		Mulheres		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Corrimento vaginal	-	-	114	76,5	114	38,0
Verrugas genitais	43	28,5	28	18,8	71	23,7
Corrimento uretral	80	53,0	-	-	80	26,7
Cervicite	-	-	51	34,2	51	17,0
Dor pélvica	-	-	28	18,8	28	9,3
Úlceras genitais	15	9,9	8	5,4	23	7,7
Vesículas genitais	3	2,0	3	2,0	6	2,0
Nº de pessoas com pelo menos uma síndrome	151		149		300	100,0

Tabela 2 - Análise das variáveis entre os pacientes atendidos com DST que receberam e que não receberam aconselhamento para DST. Fortaleza, Ceará, 2000 e 2001

Variável	Aconselhamento para DST						Valor p
	Sim		Não		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Sexo							
Masculino	84	48,8	69	51,5	153	50,0	0,64
Feminino	88	51,2	65	48,5	153	50,0	
Idade							
≤ 19 anos	29	16,9	23	17,2	52	17,0	
20 a 29 anos	89	51,7	65	48,5	154	50,3	0,36
> 30 anos	54	31,4	46	34,3	100	32,7	
Conhec. de leitura e escrita							
Sim	47	27,3	32	23,9	79	25,8	0,49
Não	125	72,7	102	76,1	227	74,2	
Total	172	56,2	134	43,8	306	100,0	

Tabela 3 - Comparação das variáveis estudadas entre os pacientes atendidos com DST que receberam ou não aconselhamento para DST. Fortaleza, Ceará, 2000 e 2001

Variáveis	Aconselhamento para DST						Valor p	OR	IC a 95%
	Nº	Sim	%	Nº	Não	%			
Tratamento									
Sim	126	86,9	72	72,7	198	81,1	0,0055	2,49	1,23-5,04
Não	19	13,1	27	27,3	46	18,9			
Total	145	100,0	99	100,0	244	100,0			
Parceiros tratados									
Pelo menos 1 parceiro	66	45,2	7	7,0	73	29,7	< 0,0001	10,96	4,49-28,01
Total	146	100,0	100	100,0	246	100,0			
Preservativo									
Sim	84	57,5	42	42,4	126	51,4	0,020	1,84	1,06-3,20
Não	62	42,5	57	57,6	119	48,6			
Total	146	100,0	99	51,4	245	100,0			
Exame de VDRL									
Aceitou	112	95,7	78	92,9	190	94,5	0,38	1,72	0,44-6,87
Recusou	5	4,3	6	7,1	11	5,5			
Total	117	100,0	84	41,8	201	100,0			
Teste anti-HIV									
Aceitou	79	78,2	58	74,4	137	76,5	0,545	1,24	0,58-2,62
Recusou	22	21,8	20	25,6	42	23,5			
Total	101	100,0	78	100,0	179	100,0			
Retorno									
Sim	107	62,2	59	44,0	166	54,2	0,002	2,09	1,29-3,40
Não	65	37,8	75	56,0	140	45,8			
Total	172	100,0	134	100,0	306	100,0			

Tabela 4 – Análise estratificada para sexo, idade e conhecimento de leitura e escrita entre os pacientes aconselhados para DST. Fortaleza, Ceará, 2000 e 2001.

Variáveis		Nº	%	p
Tratamento correto	Sexo			
	Homens	61/68	89,7	0,35
Mulheres	65/77	84,4		
	Idade			<0,0001
	10 – 19 anos	19/37	51,4	
	20 – 29 anos	65/76	85,5	
	> 30 anos	42/48	87,5	
	Conhecimento de leitura e escrita			0,34
	Sim	40/44	90,9	
	Não	86/101	85,1	
Uso de preservativo	Sexo			0,048
	Homens	45/68	66,2	
	Mulheres	39/78	50,0	
	Idade			0,61
	10 – 19 anos	12/21	57,1	
	20 – 29 anos	47/77	61,0	
	> 30 anos	25/48	52,1	
	Conhecimento de leitura e escrita			0,40
	Sim	23/44	52,3	
	Não	61/102	59,8	
Parceiros tratados	Sexo			0,47
	Homens	29/69	42,0	
	Mulheres	37/77	48,1	
	Idade			0,97
	10 – 19 anos	10/22	45,5	
	20 – 29 anos	35/76	46,1	
	> 30 anos	21/48	43,8	
	Conhecimento de leitura e escrita			0,26
	Sim	23/44	52,3	
	Não	43/102	42,2	
Teste anti-HIV	Sexo			0,005
	Homens	31/47	66,0	
	Mulheres	48/54	88,9	
	Idade			0,20
	10 – 19 anos	11/15	73,3	
	20 – 29 anos	41/49	83,7	
	> 30 anos	27/37	73,0	
	Conhecimento de leitura e escrita			0,87
	Sim	23/29	79,3	
	Não	56/72	77,8	
Retorno à unidade	Sexo			0,09
	Homens	47/84	56,0	
	Mulheres	60/88	68,2	
	Idade			0,85
	10 – 19 anos	17/29	58,6	
	20 – 29 anos	55/89	61,8	
	> 30 anos	35/54	64,8	
	Conhecimento de leitura e escrita			0,93
	Sim	29/47	61,7	
	Não	78/125	62,4	

A comparação com o grupo controle mostrou (ver **Tabela 3**) que uma pessoa do grupo aconselhado tem uma probabilidade mais elevada de cumprir o tratamento (OR = 2,49), de ter parceiro(a)s tratado(a)s (OR = 10,96), de usar o preservativo durante o tratamento (OR = 1,84) e de retornar espontaneamente à consulta (OR = 2,09). Não se observaram diferenças estatisticamente significativas para os testes sorológicos de VDRL e anti-HIV.

Na análise estratificada por sexo, idade e conhecimento de leitura e escrita, o aconselhamento para DST apresenta-se estatisticamente mais eficaz para obter um tratamento correto, especialmente entre as pessoas acima de 20 anos ($p < 0,0001$). Os homens, mais que as mulheres, após aconselhados, aparecem aderindo ao uso da camisinha. As mulheres aceitam mais realizar o teste anti-HIV (**Tabela 4**).

DISCUSSÃO

O fato de tratar de questões ligadas ao comportamento sexual dos pacientes e os mesmos serem entrevistados pelos mesmos aconselhadores na primeira e segunda visitas, pode gerar um viés de desejabilidade social, ou seja, o paciente responder o que acha que o profissional deseja ouvir, mas também favorecer o desenvolvimento de uma relação de confiança entre os mesmos e levar à maior exposição por parte do paciente, sem medo de sofrer discriminação por parte do profissional.

Se a proporção de parceiros tratados é globalmente baixa (29,7%), observou-se uma associação altamente positiva entre o aconselhamento individual e o aumento da probabilidade de tratamento de pelo menos um parceiro(a)(s) sexual(is) de portadores de DST (OR = 10,96). Estudos que avaliaram a utilização de outros recursos (cartão de convocação, *vouchers*, etc.) para melhora dos indicadores de parceiro(a)(s) tratados, tiveram também um forte componente educativo, que pode ter contribuído para o resultado final. Estes estudos apresentaram taxas semelhantes ou mais elevadas que o nosso.^{8,9,10,11,12} Neste estudo, não controlamos o tipo de parceria do(a)s pacientes, mas outros, mostram que o tipo de parceria (fixa ou eventual), influencia na convocação e tratamento do(a)s parceiro(a)(s) sexual(is).^{11,9,13} Em algumas patologias, existe ainda a possibilidade de parceiro(a)(s) assintomáticos(a)(s), o que pode ser um entrave para a adesão do(a)s mesmo(a)(s) ao tratamento. Se consideramos que o tipo de parceria está repartido igualmente nos dois grupos, um aconselhamento específico para DST aparece como meio essencial de controlar e tratar os parceiros sexuais dos pacientes iniciais.

Houve uma relação positiva entre o aconselhamento e todas as variáveis estudadas, mas observou-se ainda um percentual considerável de pacientes que não trataram nenhum do(a)s seus(as) parceiro(a)(s) sexual(s) e que não usaram o preservativo durante o período de tratamento, mesmo após orientados (54,8% e 42,5, respectivamente).

Apesar da recomendação do Comitê de Ética de que todos os pacientes recebessem aconselhamento para teste anti-HIV, não houve significância entre os grupos de intervenção e de controle no que diz respeito à aceitação do teste. Um percentual relativamente considerável de pacientes com DST se recusou a realizar o teste anti-HIV (23,5%) e a análise estratificada mostrou que se tratavam mais de homens. Isto pode ser um dado preocupante, se compararmos com o resultado de outro estudo no México, no qual os homens que recusaram o teste eram 5,3 vezes mais infectados que os que aceitaram realizá-lo.¹⁴ Talvez o medo de um possível resultado positivo possa ter sido o determinante para a recusa do teste.

Com relação ao retorno, evidenciou-se uma diferença entre o grupo de intervenção e o de controle, mostrando mais uma vez a importância do aconselhamento, inclusive para o controle de cura do paciente.

A análise estratificada evidenciou que os homens, quando aconselhados, aderem mais ao uso do preservativo que as mulheres, reforçando a interferência dos fatores de gênero. Considerando o alto percentual de mulheres que reportaram somente um parceiro sexual, este talvez tenha sido um dos motivos da dificuldade do uso do preservativo. Mesmo diante de sintomas de DST, a mulher pode não estar preparada para recusar o sexo ou insistir no uso do preservativo com seus parceiros fixos.¹⁵ Desconhece-se se estes homens negociaram com as suas parceiras o uso do preservativo. Uma limi-

tação deste estudo diz respeito ao tipo de parceiras sexuais das pessoas atendidas. Se estes homens tiveram relações homossexuais, o uso do preservativo pode ter-se dado por uma associação maior do risco de adquirir HIV, aspecto que seria altamente positivo.

A idade também aparece interferindo nos resultados com relação ao tratamento, mostrando que pessoas mais jovens têm maior dificuldade em aderi-lo. O jovem requer um atendimento diferenciado pelas características próprias da idade (dificuldade de um diálogo aberto com a família sobre o tema, dificuldade em assumir a vida sexual). No caso das mulheres, se o tratamento é com creme vaginal, pode ser um grande empecilho para a jovem o uso prolongado desse medicamento, pela logística exigida para a aplicação (período prolongado, uso noturno, necessidade do aplicador).

CONCLUSÃO

Estes resultados mostram a importância do aconselhamento específico para DST no contexto do atendimento de pessoas com estas patologias. O estudo mostrou que um aconselhamento individual específico para portadores de DST promove uma melhora da adesão dos pacientes às orientações (seguimento do tratamento, tratamento do(s)(as) parceiro(s)(as), uso do preservativo durante o tratamento, retorno à unidade para reavaliação).

Os profissionais de saúde necessitam trabalhar melhor as questões relativas ao tratamento do parceiro, considerando que fatores socioeconômicos, culturais e de gênero também interferem para uma melhora da adesão dos pacientes a esta orientação. Faz-se necessário identificar e trabalhar os obstáculos reais que enfrentam as pessoas com DST para tratarem os(as) seus(as) parceiros(as), pois este é um ponto importante para a quebra da cadeia de transmissão.

Este achado, associado à análise estratificada que identificou uma maior adesão ao uso do preservativo pelos homens quando aconselhados, reforça a importância de trabalhar as questões de gênero em atividades de prevenção às DST/HIV/aids, trabalho este que requer muitas vezes um período maior de contatos entre o profissional e o(a) paciente, pois exige uma mudança de atitude com relação a outros aspectos da vida.

Considerando a baixa disponibilidade de recursos humanos nesses serviços, esforços devem ser desenvolvidos em abordagens inovadoras, no sentido de melhorar as estratégias durante o aconselhamento. O aconselhamento em grupo pode ser uma dessas estratégias inovadoras, pois otimiza esforços, quando oferece oportunidade de um trabalho de prevenção com várias pessoas ao mesmo tempo e oferece também oportunidade riquíssima de troca de experiência entre os pares.

Deve-se também oferecer suporte emocional a pessoas que recusam o teste e ressaltar a importância da realização do mesmo visando o início do tratamento precoce, para evitar a possibilidade de reinfeção e contaminação de parceiros ou parceiras.

O fato de esse estudo ter ocorrido em unidades de saúde que não eram específicas para o atendimento de casos de DST e os profissionais que participaram só realizavam o aconselhamento na rotina dos seus serviços, impossibilita afirmar que estes resultados se aplicam às unidades de saúde pública em geral. A testagem dessa experiência, deveria ocorrer em unidades convencionais, dentro do modelo de atendimento do Programa de Saúde da Família, em que

o aconselhamento é realizado pelos próprios técnicos durante os atendimentos dos pacientes.

Por fim, recomenda-se a realização de outros estudos para identificar situações que possam estar interferindo no processo educativo, especialmente ligados à questão do uso do preservativo e ao tratamento dos parceiros sexuais, visando identificar possíveis fragilidades e contribuir para o desenvolvimento de estratégias educacionais aplicáveis à realidade do paciente.

AGRADECIMENTOS

Professor Dr. Roger Salamon, ISPED – Universidade de Bordeaux II; Dr. Kevin O'Reilly – Organização Mundial da Saúde; Dra. Telma Queiróz – Coordenadora do Projeto HIV/DST; funcionários do projeto HIV/DST; portadores de DST; Equipe Técnica de Aconselhamento – Laurinete Andrade, M^a Teresa Franco, Verônica Linhares, Rosário Pessoa, Fátima Salgueiro, Aparecida Araújo. Apoio financeiro parcial da União Européia através do projeto DST/HIV-Ceará (UE B7-6211/97/048).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DALLABETTA, G.; LAGA, M. & LAMPTEY, P. Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis: *Manual de Planejamento e Coordenação de Programas*. São Paulo, SP, AIDSCAP/Family Health International/Associação Saúde da Família, Ed. Te Corá, 1997.
- WASSERHEIT, J. N. Epidemiological Synergy - Interrelationship between Human Immunodeficiency Virus Infection and Other Sexually Transmitted Diseases. *Sex. Transm. Disease*. 19: 61-77, 1992.
- BELLO, P. Y.; QUEIRÓZ, T. R. B. S.; MARTINS, T.A; BROUTET, N.; SALAMON, R. & GTE. Características de pacientes atendidos em 1999 em centros de referência em DST do Ceará, Nordeste do Brasil. In: *I Fórum e II Conferência de Cooperação Técnica Horizontal da América Latina e do Caribe em HIV/AIDS E DST*, 1., 2., 2000, Rio de Janeiro. *Anais...* Rio de Janeiro, 2000.
- BELLO, P-Y., VIEIRA L. C.; DARCE M.; MARTINS, T.; FEITOSA, I.S.; QUEIRÓZ, T.R.B.S. & GRUPO PREGRACE. Estimativa da prevalência de doenças sexualmente transmissíveis em mulheres grávidas no Ceará. In: *I Fórum e II Conferência de Cooperação Técnica Horizontal da América Latina e do Caribe em HIV/AIDS E DST*, 1., 2., 2000, Rio de Janeiro. *Anais...* Rio de Janeiro, 2000. Volume 1 p317.
- Brasil, Ministério da Saúde, *Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis*. Coordenação Nacional de DST/Aids, Brasília, 3ª edição, 1999.
- FAXELID, E.; TEMBO, G.; NDULO, J. & KRANTZ, I. Individual counseling of patients with sexually transmitted disease: a way to improve partner notification in a Zambian setting? *Sex. Transm. Disease*. 23(04): 289 - 292, 1996.
- NUWAHA, F. KAMBUGU, F. & NSUBUGA, P.S.J., Factors influencing sexual partner referral for sexually transmitted disease in Uganda. *Sex. Transm. Disease*. 26(8): 483-489, 1999.
- KOUMANS, E. H. ; BARKER, K.; MASSANGA, M.; HAWKINS, R.V.; SOMSE, P.; PARKER, K.A. & MORAN, J., Patient-led partner referral enhances sexually transmitted disease service delivery in two towns in the Central African Republic. *Intern. Journal of STD & AIDS*, 10(6): 376-82, 1999.
- GOLDEN, M. R; WHITTINGTON, W.L.H.; GORBACH, P.M.; CORONADO, N.; BOYD, M.A. & HOLMES, K.K. Partner notification for chlamydial infections among private sector clinicians in Seattle-King county: a clinician and patient survey. *Sex. Transm. Disease*. 26(09): 543 - 547, 1999.
- GICHANGI, P.; FONCK, K.; SEKANDE-KIGONDU, C.; NDINYA-ACHOLA, J.; BWAYO, J.; KIRAGU, D.; CLAEYS, P. & TEMMERMAN, M. Partner notification of pregnant women infected with syphilis in Nairobi, Kenya. *Intern. Journal of STD & AIDS*. 11: 257 - 261, 2000.
- GORBACH, P. M.; ARAL, S.O.; CELUM, C.; STONER, B.P.; WHITTINGTON, W.L.H.; GALEA, J.; CORONADO, N.; CONNOR, S. & HOLMES, K.K. To notify or not to notify - STD patient's perspectives of partner notification in Seattle. *Sex. Transm. Disease*. 27(04): 193 - 200, 2000.
- HULL, H.F.; BETTINGER, C.J.; GALLAHEI, M.M.; KELLER, N.M.; WILSON, J. & MERTZ, G.J. Comparison of HIV-antibody prevalence in patients consenting to and declining HIV-antibody testing in an STD clinic. *JAMA*, 260(7). 935-8, 1988.
- IRWIN, D.E.; THOMAS, J.C.; SPITTERS, C.E.; LEONE, P.A.; STRATTON, J.D.; MARTIN, D.H.; ZENILMAN, J.M.; SCHWEBKE, J.R. & HOOK, E.W. Self-Reported Sexual Activity and Condom Use Among Symptomatic Attending STD Clinics. *Sex. Transm. Disease*. 26(5): 286 - 290, 1999.

Endereço para Correspondência:

MARIA ALIX LEITE ARAÚJO
Rua São Gabriel, Nº 300 , Apto 1101
Parque do Cocó, CEP: 60.135-450
Fortaleza-CE
E-mail: alix.araujo@secrel.com.br

Recebido em: 16/02/04

Aprovado em: 19/03/04

VALIDAÇÃO DO FLUXOGRAMA DE CORRIMENTO VAGINAL EM GESTANTES

VALIDITY OF FLOW CHART FOR VAGINAL DISCHARGE IN PREGNANT WOMEN

Maria Luiza B Menezes¹, Aníbal E Faúndes²

RESUMO

Introdução: o Ministério da Saúde do Brasil recomenda a abordagem sindrômica para o manejo de pacientes com DST, no entanto não se tem registrado a validação do fluxograma de corrimento vaginal em gestantes brasileiras. **Objetivo:** analisar a validação do fluxograma de corrimento vaginal recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 400 gestantes do pré-natal do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros, Recife – PE, no período de janeiro a julho de 2002. **Métodos:** o desenho do estudo foi de validação de teste diagnóstico. As gestantes foram submetidas a exame ginecológico, teste das aminas, coleta de conteúdo vaginal para exame microscópico a fresco e por coloração de Gram e coleta de urina para pesquisa de *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* por técnica de biologia molecular. Analisou-se a validação do fluxograma para o diagnóstico de cervicite e infecções vaginais através da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e índice de Youden. **Resultados:** os valores da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e índice de Youden do fluxograma de corrimento vaginal para cervicite, tricomoníase, vaginose bacteriana e candidíase variaram, respectivamente, de 26% a 95%; 42% a 92%; 16% a 72%; 39% a 99%; e 0,0 a 0,6; de acordo com os ramos do fluxograma empregados. **Conclusão:** o fluxograma mostrou fraca validação para cervicite; ótima validação para candidíase, tricomoníase e vaginose bacteriana, quando se emprega a microscopia; regular para vaginose bacteriana, mas fraca para tricomoníase, quando emprega o critério da associação do corrimento vaginal presente ao teste das aminas; e sofrível para tricomoníase e fraca para vaginose bacteriana e candidíase ao adotar apenas o critério do corrimento vaginal presente.

Palavras-chave: candidíase – tratamento, vulvovaginite, diagnóstico; *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*; doenças sexualmente transmissíveis; vaginose bacteriana; candidíase vulvovaginal

ABSTRACT

Introduction: the Health's Ministry of Brazil recommends syndromic approach to manage people with STD, nevertheless, does not have registered the validation of flow chart of vaginal discharge in Brazilian pregnant women. **Objective:** analyze validation of flow chart for vaginal discharge recommended by Health's Ministry of Brazil in 400 pregnant women from pre-natal service at Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros, Recife – PE, in the period from January to July of 2002. **Methods:** the design of the study was validation of diagnostic test. The pregnant women were submitted to gynecologic exam, whiff test, collection of vaginal fluid to microscopic fresh exam and Gram coloration and urine collection to research *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by molecular biology technique. It was researched the validation of vaginal discharge flow chart for the diagnostic of cervicitis and vaginal infections through sensibility, specificity, positive and negative predictive value and Youden's index. **Results:** values of sensibility, specificity, positive and negative predictive value, positive and negative verossimilance ratio, accuracy and Youden's indice of flow chart for vaginal discharge to cervicitis, trichomoniasis, bacterial vaginosis and candidiasis changed, respectively, from 26% to 95%; 42% to 92%; 16% to 72%; 39% to 99%; and 0,0 to 0,6; according with the part of flow chart used. **Conclusion:** the flow chart showed weak for cervicitis; very good validation for candidiasis, trichomoniasis and bacterial vaginose when uses microscopy; regular bacterial vaginose, but weak for trichomoniasis, when uses criterion of association of vaginal smear and whiff test; and tolerable for trichomoniasis and weak for bacterial vaginose and candidiasis when uses only the criterion of vaginal discharge.

Keywords: candidiasis – treatment, vulvovaginites, diagnosis, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, sexually transmitted diseases, bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis

ISSN: 0103-4065

DST – J bras Doenças Sex Transm 16(1):38-44, 2004

INTRODUÇÃO

Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) são comuns e permanecem como um importante problema de saúde pública na maior parte do mundo. Tentando vencer a limitação das técnicas

utilizadas para firmar o diagnóstico etiológico de algumas DSTs, a OMS recomenda a abordagem sindrômica desde 1991¹. Conseqüentemente, o Programa Nacional de DST e Aids (PN-DST/Aids), do Ministério da Saúde, no Brasil, recomenda, desde 1993, a abordagem sindrômica para o manejo de pacientes com DST através de quatro fluxogramas². Esta abordagem utiliza fluxogramas constituídos de sintomas e sinais clínicos para determinar tratamentos antimicrobianos, escolhidos para dar cobertura aos principais patógenos responsáveis pelas síndromes em uma determinada área geográfica.

No fluxograma de corrimento vaginal, adotado no Brasil foi incorporado o score de risco para cervicites que consiste na coleta de algumas informações, atribuindo a cada uma delas um

¹Doutora em Medicina, área de concentração em Ginecologia e Obstetrícia pela UNICAMP / Professora Assistente do Departamento Materno-Infantil – Faculdade de Ciências Médicas / Universidade de Pernambuco

²Professor Titular do Departamento Materno-Infantil – Faculdade de Ciências Médicas / Universidade Estadual de Campinas

Financiamento parcial do Programa Nacional de DST e Aids do Ministério da Saúde do Brasil

determinado valor. Quando o valor encontrado for maior ou igual a dois, o score de risco é considerado positivo para cervicite, mesmo na ausência dos sinais clínicos. A paciente é considerada como portadora assintomática e deve receber o tratamento concomitante para *Neisseria gonorrhoeae* (NG) e *Chlamydia trachomatis* (CT)². Esse procedimento visa contribuir para a manutenção da saúde reprodutiva da mulher, e evitar complicações resultantes da doença inflamatória pélvica, por vezes muito grave.

Este fluxograma visa ainda o tratamento de outras possíveis causas infecciosas do corrimento vaginal como a tricomoníase, vaginose bacteriana (VB) e candidíase, seguindo alguns níveis de recursos propedêuticos disponíveis em cada situação, ou seja, utilizando o exame ginecológico com espelho, e, se possível, alguns exames laboratoriais rápidos e simples como o pH vaginal, o teste das aminas e o exame microscópico a fresco do conteúdo vaginal. Caso indisponível a microscopia, deduz-se a presença dessas mesmas infecções de acordo com o resultado do pH (<4,0⇒candidíase, >4,5⇒VB/tricomoníase), e do teste das aminas (positivo⇒VB/tricomoníase). E se não estiver disponível nenhum recurso laboratorial, trata-se a portadora de corrimento vaginal para as três infecções, como se presentes estivessem.

Em 1998 foi realizado um estudo multicêntrico validando o fluxograma de corrimento vaginal adotado no Brasil. Moherdavi *et al.*³ revelaram que a infecção vaginal foi a causa mais comum de corrimento genital em 334 mulheres que participaram do estudo. Os autores encontraram que a abordagem sindrômica revelou uma sensibilidade de diagnóstico de cervicite quatro vezes maior que a experiência clínica. Este estudo, no entanto, foi realizado em clínicas de DST e não incluiu gestantes em sua amostra. Em outro estudo Brasileiro, também em clínica de DST, Benzaken *et al.*⁴ encontraram que o único fator de risco associado significativamente com cervicite Em nenhum desses estudos foram incluídas gestantes na casuística.

Dada a importância das DST na evolução da gestação e do recém nascido consideramos necessária a validação do fluxograma de corrimento vaginal, que é o mais controverso de todos, no diagnóstico de afecções cérvico-vaginais em gestantes, sintomáticas ou não.

SUJEITOS E MÉTODOS

O estudo foi do tipo transversal e de validação de teste diagnóstico. O tamanho da amostra foi determinado utilizando-se a fórmula: $N = Z^2 P(1-P) / D^2$, onde N = tamanho da amostra, Z = 1,96 para uma confiança de 95%, P = proporção esperada e D = semi-amplitude do intervalo de confiança (D = 5%). A proporção esperada adotada foi a do estudo multicêntrico brasileiro³ que analisou 348 mulheres e evidenciou especificidade do fluxograma para cervicite por CT ou NG de 48,6%. Adotou-se um erro de 5% e nível de confiança de 95%, chegando-se a uma amostra de 355 gestantes. Para compensar possíveis perdas esse número foi aumentado em 11% chegando finalmente a 400.

Os sujeitos da pesquisa foram 400 gestantes que vieram à sua primeira consulta pré-natal no Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM), de segunda a sexta-feira, no período de 07 de janeiro a 29 de julho de 2002 e que aceitaram voluntariamente participar da pesquisa.

Foram excluídas gestantes que tivessem consultado, nesta gestação, outras clínicas de pré-natal ou de DST, pela possibilidade de tratamento prévio recente de alguma DST, e as que iniciaram seu pré-natal após a 28ª semana de gestação, pela maior possibilidade de apresentarem máculas friáveis, devidas às modificações fisiológicas provocadas pelos estímulos hormonais da gestação⁶⁻⁷, que poderiam induzir, erroneamente, uma maior prevalência de cervicite, baseando-se apenas no aspecto do colo referente ao fluxograma de corrimento vaginal, interferindo, por sua vez, na análise de sua validação.

Em cada gestante sujeito da pesquisa foram colhidas informações incluindo sua idade e dados de sua parceria sexual, quanto à presença de corrimento uretral e se a parceria sexual atual era fixa ou não. Foi realizado exame ginecológico incluindo inspeção cérvico-vaginal e mobilidade cervical, teste das aminas, exame a fresco e Gram do esfregaço vaginal. Finalmente foi realizado LCR para NG e CT. Todos estes dados foram anotados em formulário específico e posteriormente transcritos a banco de dados de computador para sua análise. Em duas das 400 gestantes que participaram da pesquisa, não foi possível a análise de LCR para CT e NG pela escassez de material (urina) colhido.

Definiu-se que os sujeitos tinham infecções por NG e CT pela positividade da técnica de biologia molecular, a reação em cadeia da ligase (LCR) da ABBOTT® para estas bactérias em amostra de urina. Foi definido que apresentavam VB os casos com pontuação de sete a dez na bacterioscopia pelo Gram, através do critério de Nugent⁸ ou achados sugestivos pelo critério de Spiegel modificado (observação de células alvo ou ausência de *Lactobacillus* ou presença de *Gardnerella vaginalis* ou outras bactérias Gram variáveis pequenas ou curvas, como *Fusobacterium* e *Mobiluncus*)⁹. A presença de trichomonas e de esporos ou pseudo-hifas de candida no exame a fresco ou no Gram, definiram, respectivamente a TV e CV. Estes critérios foram utilizados com padrão ouro para a validação do fluxograma.

Utilizou-se o fluxograma adotado no Brasil baseado no exame ginecológico com espelho. O diagnóstico de cervicite pelo fluxograma baseou-se na presença de sinais clínicos: mácula friável, muco turvo ou dor à mobilização do colo, e no score de risco. O Score de risco foi avaliado da seguinte maneira: parceiro com corrimento uretral = 2 pontos; idade menor que 20 anos = 1 ponto; sem parceiro fixo = 1 ponto; mais de um parceiro nos últimos três meses = 1 ponto; novo parceiro nos últimos três meses = 1 ponto. Quando o valor encontrado foi maior ou igual a dois, o score de risco foi considerado positivo para cervicite, mesmo na ausência dos sinais clínicos.

O diagnóstico de infecções vaginais pelo fluxograma baseou-se na presença ou não de corrimento, seguido do teste das aminas. Este último, quando positivo, foi considerado para o diagnóstico de VB e tricomoníase.

A validação do fluxograma foi analisada de acordo com sua sensibilidade (S = verdadeiros positivo / verdadeiros positivo + falso negativo), especificidade (E = verdadeiros negativo / verdadeiros negativo + falso positivo), valor preditivo positivo (VPP = verdadeiro positivo / verdadeiro positivo + falso positivo) e negativo (VPN = verdadeiro negativo / verdadeiro negativo + falso negativo), e índice de Youden (IY = S + E - 1) comparando-se o número de casos detectados pelo fluxograma com o número de casos diagnosticados pelos critérios considerados "padrão-ouro"

para cada infecção cérvico-vaginal. O índice de Youden varia de -1 a +1 e foi classificado como: ruim quando $< 0,00$; fraco entre 0,00 e 0,20; sofrível entre 0,21 e 0,40; regular entre 0,41 e 0,60; bom entre 0,61 e 0,80; ótimo entre 0,81 e 0,99; perfeito quando igual a 1,00⁵.

Seguiu-se as normas da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) – 196/96, e da Declaração de Helsinki¹⁰. Foram preservados a autonomia com o termo de consentimento, o sigilo das informações recolhidas e a vontade das mulheres em não participar da pesquisa, caso não desejassem, sendo sempre garantida a prestação de serviços à sua pessoa. Nenhum dano ocorreu à mulher por ter participado do estudo. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do CISAM.

RESULTADOS

A idade média das gestantes que preencheram os critérios de inclusão foi $26,2 \pm 6,6$ anos, oscilando entre 17 e 45 anos, com faixa mais prevalente de 20 a 29 anos.

Cervicite

Cervicite por CT ou NG através do LCR foi identificada em 31 (7,8%) voluntárias e através do fluxograma chegou-se a este diagnóstico em 40 (10%) gestantes. Os achados que mais contribuíram para o diagnóstico, segundo o fluxograma, sejam isoladamente ou associados a outros, foram muco turvo e mácula friável. Dor à mobilização cervical foi menos observada (**Tabela 1**).

Quanto ao score de risco para cervicite observou-se que a maioria (92,8%) das gestantes possuía parceiros fixos e 99% negaram a ocorrência de corrimento uretral neles. Assim sendo, o score de risco para cervicite mostrou-se igual a dois exclusivamente em cinco gestantes (1,3%), derivado de informação do corrimento uretral nos parceiros de quatro gestantes e da associação entre idade inferior a 20 anos e ter novo parceiro sexual nos três meses que antecederam o exame ginecológico em outra gestante.

O score de risco, isoladamente, induziu este diagnóstico em três gestantes e associado a outros sinais em mais duas gestantes,

dentre as quais, a confirmação de cervicite (por CT) foi evidenciada apenas na que possuía associação do score igual a dois, mácula friável e muco cervical turvo. Observou-se baixa sensibilidade, e VPP do fluxograma e constatou-se que o índice de Youden foi fraco para cervicite, independente de se empregar o fluxograma em todas as gestantes ou só naquelas que de fato apresentavam corrimento vaginal (**Tabela 2**).

Infecções vaginais

As prevalências das diferentes infecções vaginais estudadas, segundo o padrão ouro e segundo o fluxograma, mostram-se na **tabela 3**. A porcentagem de mulheres com diagnóstico de candidíase usando ambos critérios foi muito semelhante, assim como para VB quando o fluxograma incluiu o teste de aminas, o que não necessariamente significa que as mesmas mulheres foram diagnosticadas com os dois procedimentos.

O diagnóstico de tricomoníase apenas pela presença do corrimento foi seis vezes mais freqüente que a observação microscópica do parasita. Por último, a porcentagem de mulheres diagnosticadas como sem infecção foi mais de duas vezes maior utilizando o fluxograma que a microscopia e LCR.

Quanto à tricomoníase o fluxograma de corrimento vaginal mostrou-se com especificidade, VPP e RVP baixos e índice de Youden sofrível ou fraco quando, respectivamente, se emprega o ramo do fluxograma que adota apenas o critério do corrimento vaginal presente e quando se associa esta constatação ao teste das aminas positivo. A sensibilidade mostrou-se menor quando se emprega dois critérios (**Tabela 4**).

A validação do fluxograma de corrimento vaginal para a VB mostrou-se com valores baixos de sensibilidade, especificidade e VPP, aceitável de VPN, e índice de Youden fraco, quando se emprega apenas o critério da associação do corrimento vaginal presente, mas boa especificidade, sensibilidade, VPP e VPN, com índice de Youden regular quando se adota o critério de corrimento vaginal presente e teste das aminas como diagnóstico (**Tabelas 5**).

Para a candidíase o fluxograma de corrimento vaginal ao adotar o ramo que não incorpora recursos laboratoriais mostrou-se com baixa sensibilidade, especificidade e valores preditivos, com índice de Youden fraco (**Tabelas 6**).

Tabela 1 – Prevalência de cervicite de acordo com o padrão ouro (LCR) e com as variáveis do fluxograma de corrimento vaginal

<i>Cervicite por CT OU NG</i>	<i>Freqüência</i>	<i>Percentual</i>
LCR (em 398 gestantes)	31	7,8
Cervicite por CT	29	7,3
Cervicite por NG	2	0,5
FLUXOGRAMA (em 400 gestantes)	40	10,0
? Score = 2	5	1,2
? Mácula friável	21	5,2
? Muco turvo	29	7,2
? Dor à mobilização cervical	13	3,2

NOTA: A soma dos fatores é maior que 40 porque houve associação de dois indicadores em 10 casos e de três indicadores em 9 casos

Tabela 2 – Associação entre o diagnóstico de cervicite pelo fluxograma de corrimento vaginal e pelo lcr em todas as 338 gestantes estudadas e no grupo de 231 com corrimento vaginal

Diagnóstico do Fluxograma	Cervicite por CT ou NG (LCR)	
	Presente	Ausente
Em todas as gestantes ¹	%	%
Cervicite presente	25,8	8,7
Cervicite ausente	74,2	91,3
N	31	367
Nas que tinham corrimento vaginal ^{2(*)}	%	%
Cervicite presente	30,4	7,7
Cervicite ausente	69,6	92,3
N	23	208

NOTA: * Em uma das 232 gestantes com corrimento não foi analisada a urina pela LCR por escassez de material

¹ Sensibilidade: 26%; Especificidade: 92%; Valor preditivo positivo: 22%; Valor preditivo negativo: 94%; Índice de Youden: 0,2

² Sensibilidade: 30%; Especificidade: 92%; Valor preditivo positivo: 30%; Valor preditivo negativo: 92%; Índice de Youden: 0,2

Tabela 3 – Distribuição dos casos segundo diagnóstico de infecções vaginais pelo padrão ouro e pelo fluxograma

Infecção	Padrão Ouro		Fluxograma	
	Frequência	Percentual	Frequência	Percentual
Tricomoníase	39/400	9,8	232/400*	58,0*
			80/400#	34,5#
Vaginose Bacteriana	129/400	32,3	232/400	58,0
			140/400	35,0
Candidíase	245/400	61,3	235/400	58,0
Sem Infecção	67/399@	16,8	153/400	38,3

NOTA: * Diagnóstico 1, pela presença de corrimento vaginal sem recursos laboratoriais

Diagnóstico 2, pela associação do corrimento vaginal com o teste das aminas positivo

@ Uma das gestantes que não foram analisadas pela LCR tinha infecção vaginal (VB e candidíase)

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostraram uma baixa sensibilidade e VPP do fluxograma de corrimento vaginal o que está de acordo com diversos estudos nacionais e internacionais que têm avaliado a performance do fluxograma de corrimento vaginal da OMS ou de versões modificadas, em clínicas de DST, de ginecologia, de planejamento familiar, de atendimento a profissionais do sexo e de pré-natal^{3-4, 11-14}. Fluxogramas com várias combinações de fatores de risco, sinais físicos e testes laboratoriais simples foram analisados quanto às suas capacidades em detectar cervicite por NG ou CT e, em alguns estudos, vaginites e vaginose.

Em vários desses estudos a sensibilidade e especificidade não se mostraram satisfatórios e o VPP do fluxograma para identificar mulheres com cervicite foi extremamente baixo, igualmente

ao que se observou no nosso estudo. Em geral estes estudos mostraram elevada correlação do sintoma de corrimento vaginal com VB ou tricomoníase, e indicaram, como o nosso, que riscos sócio-demográficos e comportamentais não foram sensíveis ou específicos em identificar mulheres com cervicite em clínicas de pré-natal e de planejamento familiar.

A mínima proporção de gestantes da nossa pesquisa que relataram ter mais de um parceiro sexual corrobora os dados da literatura nacional, realizada tanto em clínicas ginecológicas como em ambulatórios de DST¹⁵⁻¹⁸. Nossos resultados estão de acordo também com os de Codes *et al.*¹⁹ que consideram que o risco de DST/HIV entre as mulheres está relacionado à infecção de seus parceiros sexuais, e que a autodeclaração de risco das mulheres não constitui indicador útil da sua vulnerabilidade. Estes dados sugerem que o desenvolvimento de DST na mulher, gestante ou

Tabela 4 – Associação entre o diagnóstico de tricomoníase pelo fluxograma e pela microscopia em todas as 338 gestantes estudadas e no grupo de 232 gestantes com corrimento vaginal

<i>Diagnóstico do Fluxograma</i>	<i>Tricomoníase (exame a fresco ou Gram)</i>	
	Presente	Ausente
Diagnóstico 1*	%	%
Tricomoníase presente	94,9	54,0
Tricomoníase ausente	5,1	46,0
N	39	361
Diagnóstico 2#	%	%
Tricomoníase presente	35,9	34,2
Tricomoníase ausente	64,1	65,8
N	39	193

NOTA: * Diagnóstico 1, pela presença de corrimento vaginal sem recursos laboratoriais
Sensibilidade: 95%; Especificidade: 46%; Valor preditivo positivo: 16%; Valor preditivo negativo: 99%,
Índice de Youden: 0,4

Diagnóstico 2, pela associação do corrimento vaginal com o teste das aminas positivo
Sensibilidade: 36%; Especificidade: 66%; Valor preditivo positivo: 18%; Valor preditivo negativo: 84%,
Índice de Youden: 0,0

Tabela 5 – Associação entre o diagnóstico de vaginose bacteriana pelo fluxograma de corrimento vaginal (incluindo ou não o teste de aminas) e pela microscopia nas 232 gestantes com corrimento vaginal

	<i>Vaginose Bacteriana (Gram)</i>	
	Presente	Ausente
Diagnóstico 1*	%	%
VB presente	62,8	55,7
VB ausente	37,2	44,3
N	129	271
Diagnóstico 2#	%	%
VB presente	78,3	14,4
VB ausente	21,7	85,6
N	129	271

NOTA: * Diagnóstico pela presença de corrimento vaginal sem recursos laboratoriais.
Sensibilidade 63%; Especificidade: 44%; Valor preditivo positivo: 35%; Valor preditivo negativo: 71 %,
Índice de Youden: 0,1

Diagnóstico pela associação do corrimento vaginal com o teste das aminas positivo.
Sensibilidade: 78%; Especificidade: 86%; Valor preditivo positivo: 72%; Valor preditivo negativo: 89 %,
Índice de Youden: 0,6

Tabela 6 – Associação entre o diagnóstico de candidíase pelo fluxograma de corrimento vaginal e pela microscopia nas 232 gestantes com corrimento vaginal

	Candidíase vaginal (exame a fresco ou Gram)	
	Presente	Ausente
	%	%
Candidíase presente	58,0	58,1
Candidíase ausente	42,0	41,9
N	245	155

NOTA: * Diagnóstico pela presença de corrimento vaginal sem recursos laboratoriais
Sensibilidade: 58%; Especificidade: 42%; Valor preditivo positivo: 61%; Valor preditivo negativo: 39%;
Índice de Youden: 0,2

não, não está vinculado diretamente a um comportamento sexual de risco da paciente. Isto nos leva a uma reflexão acerca das questões culturais e de gênero que podem levar os homens a terem ou referirem ter mais parceiras sexuais que as mulheres, fazendo com que elas vivam em situação de maior vulnerabilidade às IST¹⁵.

A baixa percentagem de mulheres com score de risco positivo para cervicite esteve influenciada também pelo pequeno número de adolescentes na nossa amostra, por serem essas gestantes normalmente atendidas no Programa de Saúde do Adolescente (PROSAD) no CISAM.

Caso tivessem sido incluídas adolescentes na amostra poder-se-ia encontrar maior prevalência de gestantes com esse score de risco positivo. Isso, bem como o aspecto do colo, uma vez que seria também mais esperada em adolescentes, a presença de mácula cervical friável, poderia induzir, erroneamente, uma maior prevalência de cervicite, interferindo, por sua vez, na análise da validação do fluxograma de corrimento vaginal. Fica claro que este score não tem a mesma importância, em clínicas de pré-natal, daquela observada quando aplicado em clínicas de DST.

O corrimento vaginal é um dos problemas mais frequentes na prática diária do tocoginecologista e infelizmente continua sendo abordado de maneira muito simplista na maioria das vezes. Durante a gravidez, o corrimento vaginal como sintoma ou sinal de infecção do trato genital inferior representa mais um desafio. Estas devem ser cuidadosamente questionadas e examinadas para distinguir simples corrimentos de quaisquer complicações obstétricas como, por exemplo, corrimento vaginal aquoso na segunda metade da gravidez pode indicar líquido amniótico proveniente de rotura espontânea das membranas; quando o corrimento é acompanhado de febre, dor abdominal ou líquido amniótico hipótese de corioamnionite deve ser afastada.

Por outro lado, nem sempre a queixa de corrimento vaginal significa necessariamente a presença de infecção. Pode significar conteúdo vaginal fisiológico, que se caracteriza como transparente ou branco, inodoro, de aspecto mucóide, homogêneo ou pouco grumoso, e que na gravidez, torna-se mais abundante e pouco fiável, devido às mudanças fisiológicas do organismo da gestante que afetam a flora microbiológica da vagina⁶⁻⁷. Este aspecto mucóide, leitoso, umedecendo a roupa íntima está presente em 20% ou mais das gestantes, e, eventualmente é de difícil diagnóstico diferencial com o fluxo patológico.

A prevalência de 7,8% (IC = 5,4 – 10,9) de cervicite encontrada no presente estudo está de acordo com a oscilação de 3,1% a

16,2%, em gestantes, relatada na literatura^{11, 18}. A baixa prevalência de NG (0,5%, IC = 0,1 – 2,0) inferior à CT (7,3%, IC = 5,0 – 10,4) está de acordo com outros estudos nacionais em clínicas de pré-natal e de planejamento familiar²¹⁻²². Uma hipótese para explicar a redução da importância da NG como etiologia da cervicite é que, uma vez sendo a infecção por CT mais frequentemente assintomática do que por NG, também em homens, e como o fator de risco de DST em mulheres está mais relacionado às infecções em seus parceiros sexuais, é possível que os homens com NG tenham procurado o tratamento precoce da doença, até mesmo em farmácias, por exemplo, reduzindo, desta forma a chance de transmissão para as gestantes do estudo. Outra hipótese talvez recaia numa possível limitação do teste empregado, pela possibilidade de reações falso-negativas.

O objetivo do fluxograma de corrimento vaginal numa determinada população deve ser levado em consideração. Em clínicas de DST fluxogramas de alta sensibilidade são necessários, tendo em vista a expectativa do diagnóstico e tratamento de uma DST, as consequências de transmissão de uma infecção não tratada, a dificuldade do acompanhamento e ser esperada a notificação dos parceiros. Neste caso, sintomas vulvovaginais como pontos de entrada são inapropriadamente limitantes, pois apresentam baixa sensibilidade para cervicite. Apresentam melhor sensibilidade e especificidade para detectar e tratar infecções vaginais sintomáticas como VB e tricomoníase²³.

Já se o propósito do fluxograma é a prevenção de seqüelas, pode ser mais bem aplicado em clínicas de pré-natal, de planejamento familiar e de atenção primária à saúde da mulher para determinar o uso de testes de rastreio. Nestes casos faz-se necessário um fluxograma de corrimento vaginal com alta especificidade e VPP para cervicite uma vez que nem as pacientes nem seus parceiros esperam um diagnóstico de DST.

Uma discrepância que se observa no fluxograma de corrimento vaginal adotado no Brasil é que a cor e aspecto do fluxo vaginal, não são levados em consideração para um direcionamento diagnóstico e terapêutico, o que justifica a baixa especificidade encontrada para estas infecções quando se adota apenas o critério de corrimento vaginal presente.

O valor preditivo também é chamado de probabilidade posterior ou pós-teste. É a característica mais relevante quando se interpreta os resultados de um teste. Sofre influência direta da prevalência, de modo que quanto menor a prevalência, menor o VPP, isto é, menor será a segurança de que um paciente com um resultado positivo tenha a doença, a maior parte será de falso-

positivos e devem ser rotineiramente re-testados. A consequência de um baixo VPP é o tratamento desnecessário que pode ser responsável por resistências antimicrobianas bem como gastos financeiros abusivos.

Na população estudada, os diagnósticos de tricomoníase e cervicite por NG ou CT sem testes laboratoriais específicos permanecem problemáticos uma vez que os baixos VPP do fluxograma para cervicite e do fluxo vaginal alterado isoladamente para tricomoníase fazem com que a notificação ao parceiro sexual seja totalmente insustentável uma vez que, sete a oito, em cada dez gestantes identificadas com uma DST (cervicite ou tricomoníase), teriam um diagnóstico falso positivo. A notificação do parceiro em base apenas ao fluxograma seria até irresponsável, visto que pode predispor a conflitos emocionais e sociais sérios para o casal, incluindo a possibilidade de violência doméstica.

Apesar disso as corretamente identificadas pelo fluxograma (oito com cervicite e 37 com tricomoníase) teriam sido ignoradas se não tivessem sido submetidas à análise do score de risco e exame especular, o que justifica seu uso quando não existem condições de um diagnóstico etiológico mais preciso.

Por outro lado, as 23 gestantes infectadas (74,2%) que não foram identificadas pelo fluxograma de corrimento vaginal poderiam ter tido complicações materno-fetais ou neonatais decorrentes dessas infecções se não fossem rastreadas por exames laboratoriais confiáveis.

Para a tricomoníase o fluxograma baseado apenas no corrimento falhou em identificar apenas duas de 39 gestantes com, essa infecção, porém diagnosticou em excesso um número maior de gestantes que não tinham tricomoníase que o número que realmente estavam infectadas segundo a microscopia.

Ainda em relação à influência da prevalência no VPP, observou-se que esta foi elevada no diagnóstico da candidíase baseado apenas quando se leva em consideração a presença de corrimento vaginal, uma vez que esta infecção foi bastante freqüente (61%) na amostra estudada.

Apesar disso, até o presente momento a abordagem síndrome permanece uma forma aceitável de manejar o corrimento vaginal no Brasil, em termos de saúde pública, ficando clara a necessidade de continuar treinamentos de profissionais no emprego da abordagem síndrome das DST, incorporando em sua rotina de assistência o uso da microscopia a fresco do conteúdo vaginal, no sentido de promover alívio imediato de possíveis sintomas, rompimento da cadeia de transmissão e prevenção de seqüelas, o que por sua vez contribui para redução de custos a médio e longo prazo.

Por outro lado, há uma urgente necessidade de testes laboratoriais baratos, rápidos e simples para serem adotados, rotineiramente em mulheres jovens e gestantes, ainda que assintomáticas, independente de fatores de risco identificáveis, no intuito de reduzir a morbi-mortalidade, ou naquelas diagnosticadas clinicamente como portadoras de cervicite, para o diagnóstico correto de infecção por CT ou NG.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Guidelines for the management of sexually transmitted infections*. Geneva, 2001, 79p.
2. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. *Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis*. Brasília, 1999. 142 p.
3. MOHERDAUI, F.; VUYSTEKE, B.; GOES, LF et al. Validation of national algorithms for the diagnosis of sexually transmitted diseases in Brazil: results from a multicentre study. *Sex Transm Inf*, 1998; 74: S38-S43.

4. BENZAKEN, AS.; PEDROSA, V.; GARCIA, EG et al. Utilidade do escore de risco padrão do Brasil na avaliação da infecção gonocócica em mulheres com corrimento vaginal. *DST – J bras Doenças Sex Transm*, 2001; 13: 4-7.
5. OPAS. FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. Centro Nacional de Epidemiologia. Métodos de investigação epidemiológica em doenças transmissíveis. Brasília, 1997. 182 p. 10. Declaração de Helsinki: In: COLÉGIO MÉDICO DE CHILE. *Ética Médica*. Graphos, 1986. p.91-95.
6. REZENDE, J DE E BARCELOS, J. M. Modificações do aparelho genital. In: REZENDE, J. DE. *Obstetria*. 6ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1991. p. 123-32.
7. BRESSAN FILHO, N. P. Modificações gravídicas locais. In: NEME, B. *Obstétrica Básica*. São Paulo: Sarvier. 1994. p. 28-31.
8. NUGENT, RP.; KROHN, MA.; HILLIER, SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*, 29(20): 297-301, 1991.
9. SPIEGEL, CA.; AMSEL, R.; HOLMES, KK. Diagnosis of bacterial vaginosis by direct Gram stain of vaginal fluid. *J Clin Microbiol*, 18(1): 170-7, 1983.
10. Declaração de Helsinki: In: COLÉGIO MÉDICO DE CHILE. *Ética Médica*. Graphos, 1986. p. 91-95.
11. RAMOS, MC. Prevalência da infecção por *Neisseria gonorrhoeae* e por *Chlamydia trachomatis* em homens e mulheres em diferentes situações de risco na cidade de Porto Alegre: anotações sobre comportamento de busca dos serviços de saúde e recomendações para programas de prevenção e tratamento. Rio de Janeiro. 2003. (Tese – Doutorado – Universidade Federal do Rio de Janeiro).
12. RYAN, CA.; COURTOIS, BN.; HAWES, SE. et al. Risk assessment, symptoms, and signs as predictors of vulvovaginal and cervical infections in an urban US STD clinic: implications for use of STD algorithms. *Transm Inf*, 74 (Suppl 1): S59-76, 1998.
13. DIALLO, MO.; GHYS, PD.; VUYLSTEKE, B. et al. Evaluation of simple diagnostic algorithm for *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* cervical infections in female sex workers in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Transm Inf*, 74 (Suppl 1): S106-11, 1998.
14. MAYAUD, P.; ULEDI, E.; CORNELISSEN, J. et al. Risk scores to detect cervical infections in urban antenatal clinic attenders in Mwanza, Tanzania. *Transm Inf*, 1998; 74 (Suppl 1): S139-46.
15. ARAÚJO, MAL; BUCHER, JSNF.; BELLO, PY. Análise das fichas de atendimento de pacientes com doenças sexualmente transmissíveis nas unidades de referência de Fortaleza, 2000 e 2001. *DST – J bras Doenças Sex Transm*, 14(4): 18-22, 2002.
16. GOMES, F. DE AM. Valor do exame clínico especular e da anamnese para o diagnóstico do corrimento vaginal. Campinas. 2003. (Tese – Doutorado – Universidade de Campinas).
17. BASTOS, LM.; PASSOS, MRL.; TIBÚRCIO, AS.; PINHEIRO, VMS. VARELLA, RQ. Gestantes atendidas no Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense. *DST – J bras Doenças Sex Transm*. 12(2): 5-12., 2000.
18. PASSOS, MRL.; APPOLINÁRIO, MAO.; PINHEIRO, VMS; VARELLA, RQ. et al. O atendimento de gestantes numa clínica de DST. *DST – J bras Doenças Sex Transm*, 15(1): 23-9, 2003
19. CODES, JS.; COHEN, DA.; MELO, NA.; SANTOS, AB et al. Detecção de Doenças Sexualmente Transmissíveis em Clínica de Planejamento Familiar de Rede Pública no Brasil. *RBGO*, 24(2): 101-6, 2002.
20. CARVALHO, N.; NAUD, P.; MARTIM, E. DSTs na gestação. In: NAUD, P. et al. *DST & AIDS*. Porto Alegre: Artes Médicas. 1993. p.210-30.
21. TENÓRIO T, LEAL JWB, MAGALHÃES M, CUNHA MP. Cervicite clamidiana: Inter-relação clínico-ambulatorial. *Gin Obst Bras*, 11: 57-59, 1998.
22. TELES, E., HARDY, E.; OLIVEIRA, UM. et al. A. Reassessing risk assessment: limits of predicting reproductive tract infections in new contraceptive users. *Int. Fam Plann. Perspectives*, 23: 179-182, 1997.
23. RYAN, CA.; ZIDOUH, A.; MANHART, LE et al. Reproductive tract infections in primary health-care, family planning, and dermatovenereology clinics: evaluation of syndromic management in Morocco. *Transm Inf*, 74 (Suppl 1): S95-105, 1998b.

Endereço para Correspondência:

MARIA LUIZA B MENEZES

Rua Santo Elias, 64/901, Espinheiro,

Recife – PE - CEP 52020-090

E-mail: luizamenezes@terra.com.br

Recebido em: 11/03/04

Aprovado em: 30/03/04

VULVOVAGINITES RECORRENTES: UMA DOENÇA PSICOSSOMÁTICA?

RECURRENT VULVOVAGINITIS: A PSYCHOSOMATIC DISEASE?

*Sílvia N Cordeiro³, Paulo C Giraldo¹, José Hugo Sabatino¹,
Gislaine A Fonsechi-Carvasan⁴, Egberto R Turato²*

RESUMO

Introdução: As vulvovaginites constituem-se seguramente uma das principais queixas ginecológicas que levam as mulheres aos consultórios médicos. O motivo pelo qual existem freqüentes recorrências das vulvovaginites em determinadas mulheres ainda não está claramente esclarecido. **Objetivos:** Identificar aspectos psicológicos que poderiam estar associados à recorrência de vulvovaginites. **Métodos:** Foram estudadas 51 mulheres com diagnóstico confirmado de vulvovaginite recorrente e outras 61 mulheres-controle. O estudo foi realizado no Departamento de Tocoginecologia da Universidade Estadual de Campinas, no período de junho 2001 a julho de 2002. Após consentimento informado, todas foram submetidas a uma entrevista estruturada para investigar os aspectos psicológicos, que possibilitou o aprofundamento das questões relacionadas às vivências afetivas e sobre o desenvolvimento da própria sexualidade. A associação entre aspectos psicológicos e os grupos estudados foi abordado segundo a Análise de Correspondência Múltipla. **Resultados:** A análise estatística dos dados foi feita utilizando-se o modelo de Correspondência Múltipla, onde se processaram as evidências dos aspectos psicológicos das mulheres em função do seu relacionamento pessoal com os pais e suas experiências sexuais antes e após a menarca. Pôde-se observar clara associação entre o conjunto das características maternas com o grupo de mulheres com VVR. Observou-se também que as mulheres do grupo de estudo (VVR), guardaram uma imagem predominantemente negativa do relacionamento entre seus pais. **Conclusão:** As vulvovaginites recorrentes parecem estar associadas à expressão psicossomática, possivelmente a conflitos relacionados ao desajuste entre as figuras parentais e a dificuldades no relacionamento com a figura materna.

Palavras-chave: vulvovaginites recorrentes, candidíase vaginal, aspectos psicossomáticos, sexualidade, relacionamento familiar.

ABSTRACT

Introduction: Episodes of vulvovaginitis are quite definitely one of the most common gynecological complaints that lead women to consult a gynecologist. The reasons for frequent recurrences have not been clearly established. **Objectives:** identify psychological aspects related to recurrent vulvovaginitis. **Methods:** Fifty-one women presenting a microbiological diagnosis of recurrent vulvovaginitis and 61 women with no complaint were studied. This study was carried out at the department of Gynecology, the State University of Campinas (Unicamp, SP, Brazil) June 2001 to July, 2002. After informed consent, all the patients were submitted to a structured interview to investigate the psychological aspects, which allowed an in-depth aspect in the questions related to their emotional life and concerning to development theirself sexuality. The association between the psychological aspects and the study groups was carried out based on the Multiple Correspondence Analysis. **Results:** The statistical analyses dates were done using Multiple Correspondence model, that point out psychological aspects the women presenting recurrent vulvovaginitis related to personal relationship with your parents and your sexual experiences before and after to menarc. A whole set of internal characteristics was associated to women presenting recurrent vulvovaginitis. Also, the study group women showed to have negative impression of the relationship between their own parents. **Conclusion:** The recurrent vulvovaginitis seem to be a psychosomatic of disease expression, possibly associated to conflicts related to marital strife between the patients' parents, and the patients' difficulties in relating to maternal figure.

Keywords: recurrent vulvovaginitis, vaginal candidiasis, psychosomatic aspects, sexuality, familiar relationship.

ISSN: 0103-4065

DST – J bras Doenças Sex Transm 16(1):45-51, 2004

INTRODUÇÃO

A vulvovaginite é uma doença que acomete o aparelho reprodutivo, um dos representantes simbólicos da condição feminina. Supõe-se, portanto, que este problema possa estar associado às questões da

sexualidade e relações afetivas, e indagam-se os motivos pelos quais certas mulheres teriam freqüentemente sintomas nos órgãos genitais.

As vulvovaginites constituem-se em afecções que acompanham as mulheres sexualmente ativas, desde que foram feitos os primeiros relatos históricos sobre os problemas ginecológicos. É, sem dúvida alguma, uma das doenças mais freqüentes na prática diária do ginecologista¹. Estima-se que cerca de 75% das mulheres adultas apresentem pelo menos um episódio de vulvovaginite fúngica em sua vida, e cerca de 40% a 50% vivenciem um novo episódio.²

Os episódios de recorrência acometem pelo menos 5% das pacientes, podendo manifestar-se mensalmente em alguns casos mais raros². A *Candida albicans* parece ser o principal agente etiológico encontrado nas afecções vaginais, sendo responsável pelos episódios agudos em 77% dos casos⁽³⁾. Entretanto, alguns estudos

¹Professor Livre-Docente do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP.

²Professor Doutor do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP.

³Psicóloga, Mestre em Tocoginecologia Área de Ciências Biomédicas do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP.

⁴Estatística do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP.

indicam que 20% a 25% das mulheres normalmente saudáveis e completamente assintomáticas apresentam culturas positivas para *C. albicans*.^{4,3,5}

Considera-se que uma mulher apresenta vulvovaginite recorrente (VVR) apenas quando foi acometida por três ou mais episódios de infecções genitais, devidamente diagnosticadas e tratadas no período de um ano. Poderá estabelecer-se em função de quadros de vaginose bacterianas, candidíases vaginais ou em forma alternada.^{4,6}

As causas que levam uma mulher a desenvolver episódios agudos “recorrentes” de vulvovaginites são incertas. Existem fatores que podem predispor a candidíase vaginal, como: *diabetes mellitus*, o uso de corticosteróides, de antibióticos e anticoncepcionais orais. Contudo, a grande maioria das mulheres que apresenta o quadro de VVR, corretamente diagnosticado, não tem em seus antecedentes os problemas citados. Outros fatores como gravidez, roupa íntima inadequada, uso de duchas vaginais higiênicas, desodorantes íntimos, contato com substâncias químicas, também poderiam representar algum risco, mas seguramente não podem ser encarados como a causa das VVR. Talvez todos estes fatores possam apenas facilitar as modificações da flora bacteriana normal e, conseqüentemente, favorecer o crescimento fúngico.²

O tratamento do processo agudo, usando medicamentos antifúngicos locais e/ou sistêmicos, não costuma ser difícil, uma vez que a resistência fúngica é baixa. Contudo, o alívio dos sintomas e/ou o desaparecimento de *C. albicans* nas culturas vaginais é temporário na maioria dos casos, sendo impossível, e até mesmo indesejável, a erradicação completa deste microrganismo no corpo de um indivíduo. É, portanto, muito difícil evitar que mulheres que tenham VVR, mesmo que comprovadamente tratadas, voltem a apresentar novos episódios agudos, uma vez que a presença do fungo em concentrações baixas no epitélio vaginal é esperado e considerado normal^{7,8}. Portanto, um novo quadro agudo de infecção é possível e ficará muito mais na dependência de fatores intrínsecos à mulher do que propriamente pela simples presença do fungo na mucosa vaginal.⁹

Parece, portanto, que é a resposta imune celular mediada do epitélio vaginal o fator mais importante na facilitação do aparecimento de novos surtos da infecção fúngica vaginal. A resposta imune celular mediada, por meio da ativação dos macrófagos e produção de interleucinas pró-inflamatórias (interferon, interleucina 1 β , etc.), fará o controle da proliferação fúngica no epitélio vaginal. Caso esta resposta esteja alterada, a população de elementos micóticos crescerá a ponto de estabelecer a vulvovaginite. Sabe-se ainda que em situações de estresse, o organismo de um indivíduo libera freqüentemente substâncias como as catecolaminas e o cortisol. As catecolaminas promovem taquicardia e vasoconstrição de vasos periféricos, e levam a um estado de isquemia tecidual relativo, com conseqüente alteração do metabolismo celular. O cortisol, reconhecida substância antiinflamatória, ao ser liberada com maior freqüência, servirá como um potente agente supressor do sistema imune local.

O sistema nervoso central, claramente influenciável pelas respostas emocionais, pode interferir na resposta efetora que determina a imunidade vaginal. O funcionamento psíquico pode ser suficientemente importante para modular a resposta do sistema nervoso central. Este último inibirá as respostas imunes vaginais, que por sua vez facilitarão a recorrência.

Dodson e Friedrich¹⁰ foram os primeiros a considerar a vaginite como uma questão psicossomática, que na maioria dos casos respondia à psicoterapia. A partir desses trabalhos, começaram-se a

evidenciar as possíveis relações entre fatores psicológicos e infecções genitais. Woodward¹¹, procurou determinar os motivos que levariam ao sintoma e à manutenção do quadro psicossomático, assim como qual seria o melhor tratamento. Quatro categorias foram reconhecidas como determinantes da presente condição, embora algumas pacientes fossem incluídas em mais de uma: a) atitude parental causando culpa; b) ressentimento frente ao parceiro; c) nervosismo e ansiedade e d) reação a problemas atuais. O tratamento embasava-se no reconhecimento e aceitação dos sentimentos reprimidos. A maior parte delas (92%) obteve melhora e supressão dos sintomas.

Meech¹² questionou a recorrência da candidíase em mulheres sadias e, observando suas pacientes, levantou a hipótese de que conflitos emocionais interferem no funcionamento normal do sistema nervoso autossômico, provocando tensão muscular. Atribui ao medo e à culpa a ausência de uma lubrificação adequada, propiciando a queda de resistência na mulher, e propõe como tratamento a exteriorização das emoções.

Stewart *et al.*¹³ também sistematizaram a investigação das possíveis variáveis psicológicas envolvidas nas vulvovaginites confirmadas. Os resultados mostraram que o nível de depressão foi significativamente mais alto no grupo de estudo do que no grupo-controle. Embora os resultados obtidos não devam ser generalizados, os autores questionam se os sintomas físicos crônicos causam angústia emocional e depressão nestas mulheres, como já foi demonstrado em outras populações com dores crônicas, ou se a angústia emocional e depressão são primárias e/ou predisõem aos sintomas de vulvovaginites, através de mecanismos imunes ou somatizadores.

Palma *et al.*¹⁴, através de um estudo de caso, avaliaram cinco mulheres com candidíase vaginal recorrente e outras cinco de grupo-controle, sem a presença de corrimento vaginal. Os resultados indicaram que nas mulheres do grupo de estudo há uma franca dificuldade de controle da afetividade, que determina uma vivência relacional conflitiva e frustrante, predominando os aspectos afetivos marcados pela impulsividade na conduta dos sujeitos, inclusive uma sexualidade imatura, acompanhada de um conflito sexual definido.

Segundo Freud, os fenômenos humanos têm sempre uma motivação e significação interna para que possam acontecer. Pode-se pensar que as VVR apontam para uma dificuldade presente, por parte do sujeito, em aceitar e relacionar-se com seus conflitos afetivos e sexuais, determinando a formação ou manutenção do sintoma como uma forma inadequada de entrar em contato com estes conflitos.¹⁵

Apesar dos avanços sobre o conhecimento da etiopatogenia e a concomitante eficiência no tratamento das vulvovaginites agudas, o problema das recorrências continua sem solução. As recorrências causam transtornos tanto para o médico, por estar incapacitado de solucionar a enfermidade, quanto para a mulher, que tem de conviver com os incômodos da doença geradora de angústia. Tal situação pode aflorar as dificuldades da mulher em aceitar e relacionar-se com seus conflitos afetivos e sexuais, interferindo seguramente no exercício da sua sexualidade.

As vulvovaginites recorrentes podem estar ligadas a um significado latente, expresso nas entrelinhas da história dessas mulheres, que parece extrapolar o “conteúdo manifesto”, ou seja, as queixas verbalizadas ao médico. Estes fatores podem comportar-se como entraves no sucesso do tratamento, necessitando melhores análises. Faz-se necessário, portanto, novas evidências esclarecedoras dos fatores psíquicos intrínsecos da mulher, que estariam proporcionando os episódios recorrentes das vulvovaginites.

MÉTODOS

Com a finalidade de esclarecer os fatores psíquicos que estivessem relacionados com a recorrência das vulvovaginites foi feito um estudo, de corte transversal comparativo, entre dois grupos de mulheres, com e sem antecedentes de VVR. Todas as pacientes acompanhadas por mais de um ano no Ambulatório de Infecções Genitais do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (Caism) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) que tinham diagnóstico clínico e microbiológico comprovado de VVR, no período de junho de 2001 a julho de 2002, totalizando 51 mulheres, foram convidadas a participar do estudo. Foram entrevistadas, ainda, outras 61 mulheres, também acompanhadas por período superior a um ano, no ambulatório Geral de Ginecologia ou Planejamento Familiar, e que não haviam apresentado qualquer queixa de corrimento vaginal nos últimos 12 meses de seguimento. As entrevistas foram sempre realizadas pela investigadora principal.

Para identificar os aspectos psicológicos das mulheres investigadas, idealizou-se um questionário específico para este fim, com perguntas fechadas e semi-abertas, para possibilitar o aprofundamento das questões relacionadas com as vivências afetivas comparadas às figuras parentais, e sobre o desenvolvimento da própria sexualidade. Criou-se um banco de dados em planilha *Excel/Office 2000* com todas as variáveis. Os sujeitos foram relacionados cronologicamente segundo a data de coleta dos dados, sendo atribuído a cada um deles um número de identificação e classificação por grupo de estudo ou controle. Para visualizar a associação entre os aspectos psicológicos e os grupos estudados, utilizou-se a Análise de Correspondência Múltipla¹⁶, em que se pode observar, na representação gráfica, as inter-relações entre as variáveis independentes e sua associação à variável dependente. A opção por esta forma de análise estatística (Análise de Correspondência Múltipla), que examina as relações geométricas do cruzamento de variáveis categóricas, embasou-se no fato de ser desenvolvida especificamente para a obtenção de dados subjetivos, empregados no contexto médico desde 1960.¹⁶ Essa abordagem corresponde a uma forma alternativa de olhar os dados, sem testar hipóteses, mas buscando mostrar a correlação e inter-relação existente entre as variáveis estudadas.¹⁷

Esta análise permitiu a visualização do comportamento dos fatores psicológicos conforme sua associação com os grupos controle ou estudo (VVR). Quanto mais as variáveis estiveram próximas, as palavras controle ou VVR mais associadas estiveram a elas. Foram estudadas as variáveis: imagem paterna e materna, características do relacionamento com o pai e com a mãe, características do relacionamento dos pais entre si, brincadeiras sexuais infantis, sensação de prazer, abuso sexual, repercussão do abuso, aceitação das transformações corporais, aceitação da primeira menstruação, informação sobre a menarca, consentimento da primeira relação sexual, expectativas da primeira relação sexual, informações sobre relacionamento sexual.

Foram analisadas também as características que os sujeitos atribuíram ao seu relacionamento com as figuras paternas/maternas, e como o sujeito percebia o relacionamento entre seus pais. As características sobre o relacionamento do sujeito com o pai estão representadas pelas letras maiúsculas de A até G. As características maternas estão representadas pelas mesmas letras em minúsculo. Quando presentes, foram representadas pelo sinal de mais (+) ao lado, e quando ausentes foram representadas pelo sinal de menos (-) (**Fig.1**). Também está representada nesta figura a análise específica

da relação entre pai-mãe, conforme a percepção dos sujeitos sobre este relacionamento, representada pelas letras w, W, S. Quando presentes, estão representados pelo sinal de mais (+) e quando ausente pelo sinal de menos (-).

Os aspectos relacionados com as vivências sexuais da infância até os dias atuais estão dispostos nas **Figuras 2 e 3**.

RESULTADOS

A representação gráfica (**Fig.1**) mostra clara associação das características paternas favoráveis ao grupo-controle [pais carinhosos (A+)] e principalmente à ausência das variáveis desfavoráveis como: pai distante, ausente crítico e indiferente.

As características maternas do grupo-controle tiveram distribuição mais dispersa, mostrando não haver uma associação clara e que pudesse ser considerada.

Inversamente, no grupo com VVR observa-se que as características maternas foram mais associadas a este grupo. Essas mulheres consideraram suas mães como carinhosas (a+), como muito severas (c+) e não-atenciosas (b-). As características paternas deste mesmo grupo tiveram distribuição mais dispersa, não sendo possível evidenciar associações.

Observou-se também que os sujeitos do grupo com VVR tiveram uma imagem predominantemente negativa do relacionamento entre as figuras parentais, ou seja, estas mulheres consideraram seus pais como um casal que brigava, não eram carinhosos e que não se davam bem. Já no grupo-controle esta percepção foi inversa.

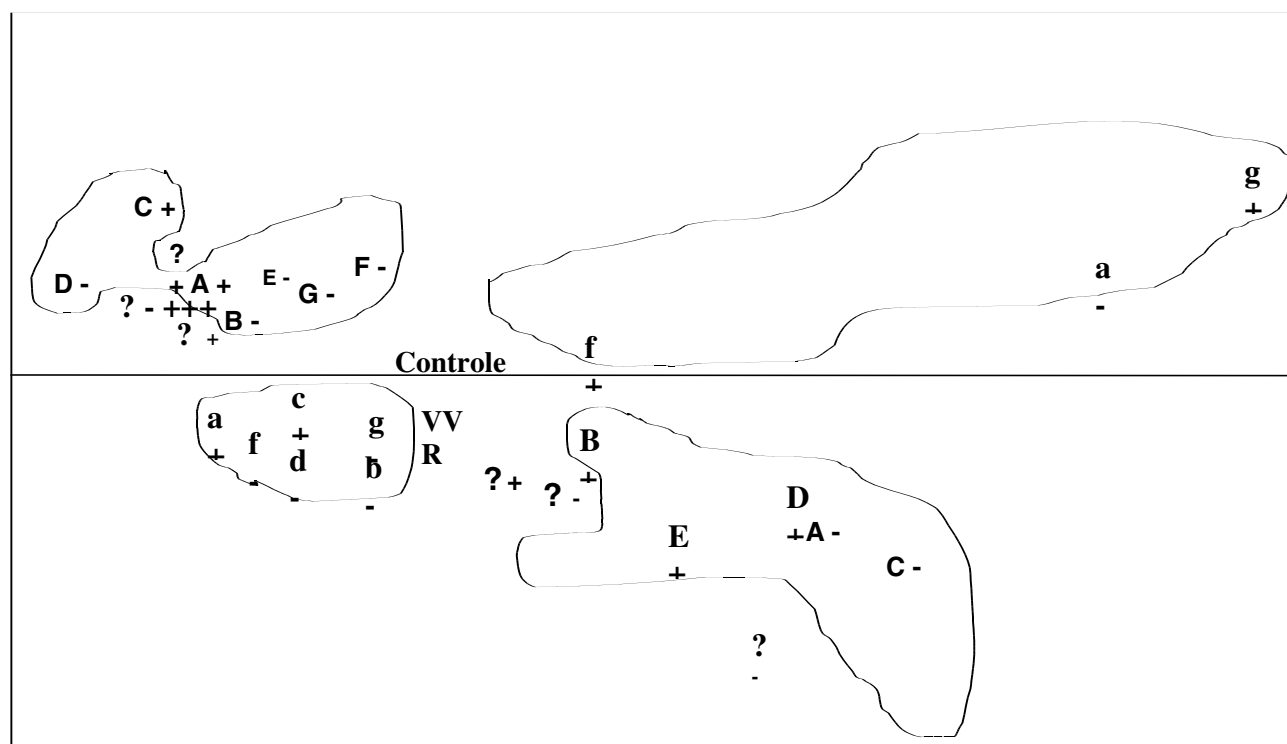
A análise de Correspondência Múltipla¹⁶ não pode evidenciar associação clara sobre as experiências sexuais, seja na infância ou idade adulta, com os dois grupos de mulheres estudadas (**Figuras 2 e 3**).

DISCUSSÃO

As características do relacionamento com a mãe tiveram predominante associação com as mulheres do grupo de estudo (VVR). A análise global dessas características pode apontar para um conflito importante com relação à figura materna. Pode-se supor que no vínculo afetivo inicial com a mãe predominou a introjeção de imagens negativas desta, interferindo em adequada identificação com o feminino.

A lembrança da figura materna foi relatada pelas mulheres do estudo e pôde-se observar que não tinham boas recordações. O relato de alguns casos ilustra este fato. O sujeito n° 25, por exemplo relatou sobre sua mãe: “Era uma madastra. Ela dava atenção para minha irmã mais velha e para o meu irmão mais novo. Não dava atenção pra mim, era criada como um moleque.” Ou o sujeito n° 30, que relatou: “Minha mãe era diferente, não era tão apegada aos filhos.” E o sujeito n° 38: “Sempre apanhei da minha mãe, ela era rebelde, até hoje discutimos”, e o sujeito 40: “Minha mãe era mais enérgica, mais autoritária, rigorosa.”

Conforme a teoria Kleiniana sobre o desenvolvimento psíquico, é pelos mecanismos de introjeção e projeção que se constitui o mundo interno, e a interação com a realidade externa faz-se sob influência da realidade interna. Pode-se então levantar a hipótese de que estas mulheres tenham introjetado predominantemente imagens negativas da mãe, permanecendo com fantasias inconscientes pri-



A(+/-) = pai carinhoso	a (+/-) = mãe carinhosa	
B(+/-) = pai atencioso	b (+/-) = mãe atenciosa	
C(+/-) = pai severo	c (+/-) = mãe severa	? (+/-) = pais que se davam bem
D(+/-) = pai distante	d (+/-) = mãe distante	? (+/-) = pais que não brigavam
E(+/-) = pai ausente	e (+/-) = mãe ausente	? (+/-) = pais carinhosos
F(+/-) = pai crítico	f (+/-) = mãe crítica	
G(+/-) = pai indiferente	g (+/-) = mãe indiferente	

Figura 1 -Representação das características do relacionamento interpessoal com o pai e com a mãe, e do relacionamento dos pais entre si, segundo as mulheres com e sem VVR.

mitivas de uma feminilidade “ruim”, o que poderia comprometer sua capacidade de assumir a identidade feminina. Como consequência, na vida adulta, utilizam-se dos sintomas orgânicos da VVR para expressar, por meio do corpo, sua dificuldade interna para lidar com os conflitos relacionados com a sexualidade.

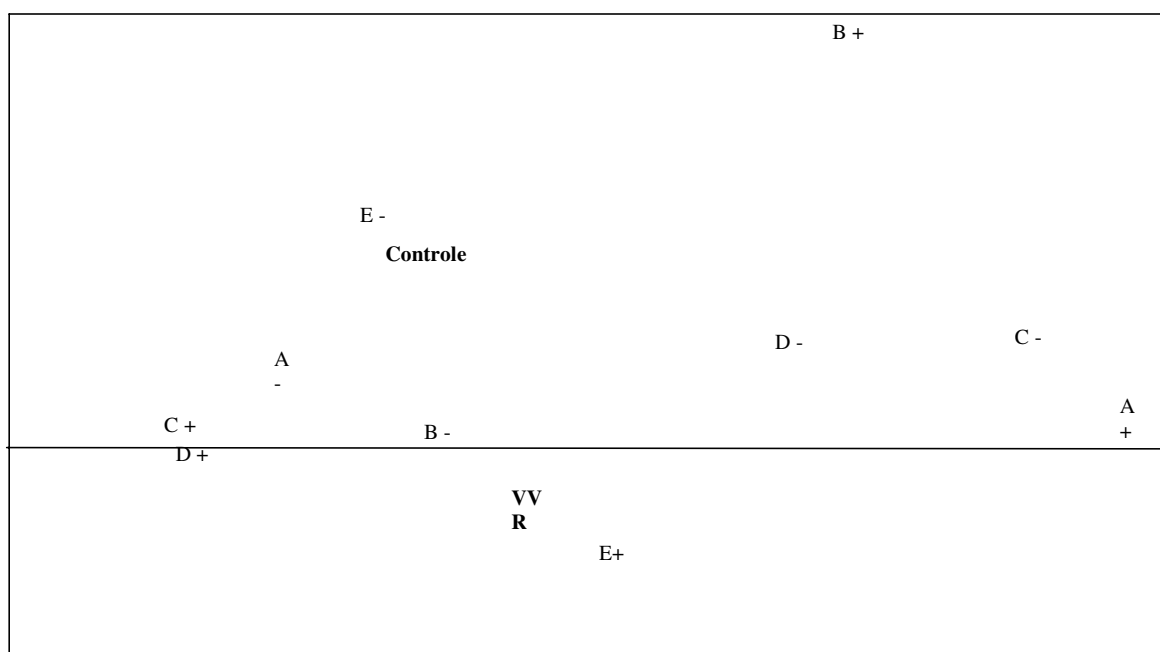
Este resultado é pertinente ao que foi encontrado por Palma *et al.*¹⁴, que observaram influência inadequada, principalmente da figura materna, na constituição dos sujeitos (feminino).

Já no grupo-controle, apesar de a análise global não mostrar associação direta do conjunto das características maternas com este grupo, pode-se supor que o relacionamento com a mãe foi assimilado por estes sujeitos como predominantemente bom. Esta associação estaria de acordo com Klein¹⁸, que aponta para o fato de as

características boas de a mãe tornarem-se também a base para identificações benéficas ulteriores. Uma forte identificação com a mãe torna fácil para a criança identificar-se também com um pai bom, o que poderia justificar a associação entre as características paternas e este grupo.

Quanto ao relacionamento dos pais entre si, observou-se que para as mulheres com VVR estes foram percebidos como casais que não tinham um bom relacionamento.

Segundo Klein¹⁸, a relação dos pais, entre si e com a criança em um ambiente amistoso, desempenha um papel fundamental no êxito do desenvolvimento psíquico. Com a entrada do pai, a relação, que anteriormente era dual (mãe-filho), passa a ser triangular, instalando o complexo de Édipo. A relação dos pais desperta ciúmes e inveja



A(+) = realizava brincadeiras infantis

A(-) = não realizava brincadeiras infantis

B(+) = sofreu abuso sexual

B(-) = não sofreu abuso sexual

C(+) = transf. corporal com naturalidade

C(-) = transf. Corporal sem naturalidade

D(+) = menarca com naturalidade

D(-) = menarca sem naturalidade

E(+) = mãe falava sobre menstruação

E(-) = mãe não falava sobre menstruação

Figura 2 – Representação das associações das experiências sexuais (da infância até a menarca) nos grupos de mulheres com VVR e Controles.

na criança, que se sente excluída. Tanto para Freud como para Klein¹⁸ é a elaboração do Édipo que faz o indivíduo alcançar a sexualidade genital, ou seja, a sexualidade adulta.

Pode-se supor que essas mulheres com VVR ainda vivenciam conflitos com relação às imagens internalizadas dos pais, por não terem encontrado um ambiente familiar facilitador do desenvolvimento de recursos internos que possibilitasse a elaboração desta fase. Como consequência, apresenta na vida adulta uma sexualidade imatura. Supõe-se que os sintomas da VVR comportam-se como expressão somática destes conflitos.

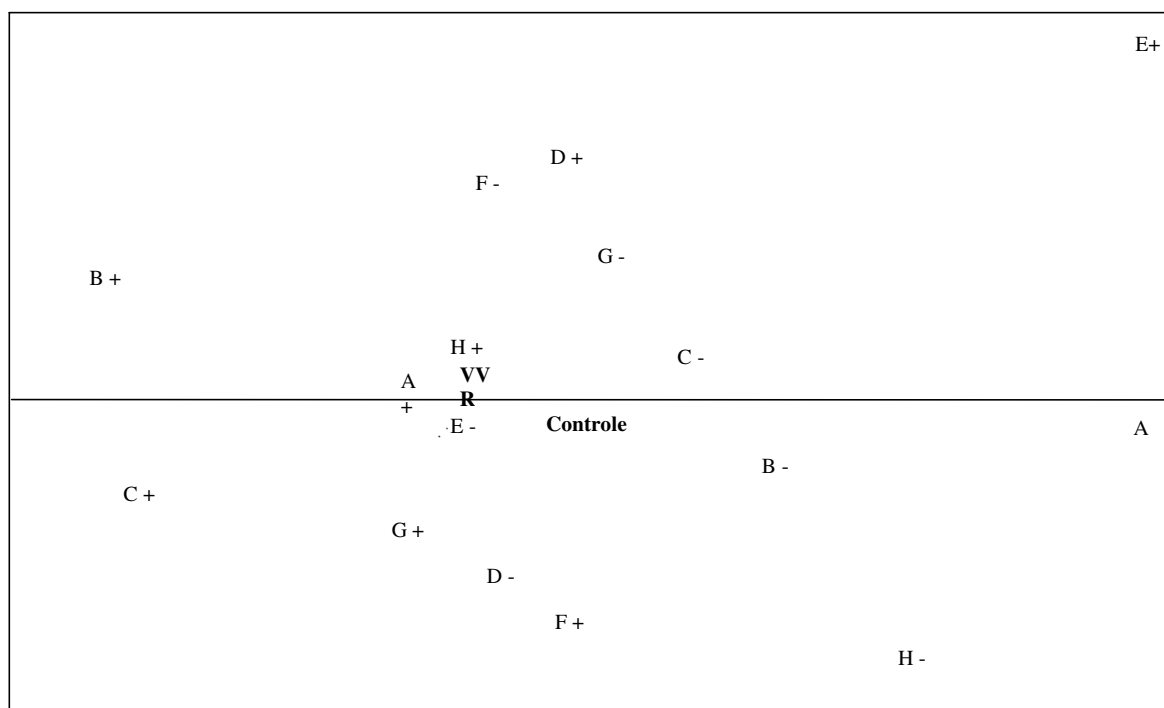
Como sugere McDougall¹⁹, pode-se pensar também que os sintomas representam a impossibilidade de essas mulheres encontrarem articulação lingüística para suas fantasias primitivas com relação aos pais, permanecendo no inconsciente.

Meech¹¹, estudou a recorrência de candidíase em mulheres sadias e levantou a hipótese de que conflitos emocionais interferem no funcionamento normal do sistema nervoso autossômico.

Segundo Blalock e Smith²⁰, algumas células do sistema imune podem funcionar como “células nervosas flutuantes”, constituindo coletivamente uma espécie de cérebro móbil (função sensorial). Podem ser estimulados por bactérias, vírus ou antígenos. Essas

informações podem ser relacionadas com o sistema neuroendócrino, produzindo, em consequência, modificações psicológicas. Por outro lado, o reconhecimento dos estímulos cognitivos pelo sistema nervoso central pode fornecer informações humorais reconhecidas e transferidas pelos receptores hormonais dos linfócitos, produzindo modificações no nível imunológico. Assim, os dois sistemas representam, de fato, um circuito integrado, com um duplo sentido de comunicação entre o sistema imune, estruturas nervosas e viscerais. Evidencia-se, portanto, que o eixo psicoimunoendócrino é complexo e intercomunicante com outros sistemas, sejam eles endócrinos, neurológicos ou psíquicos.

Gachelin²¹ afirma que “a relação entre emoção e imunidade se acha, sem dúvida, nessa capacidade de integração entre as células linfáticas dos sinais emitidos pelo sistema nervoso a outros órgãos, em resposta a informações – emocionais ou não – exteriores”. Para esse autor é a existência de estruturas intermediárias entre o evento mental e o evento imunológico, como o representante de um agindo sobre o outro, que permite pensar a relação entre expressão orgânica e funcionamento psíquico. As patologias somáticas podem assim manifestar-se em momentos de irrupções brutais de reações emocionais ou experiências relacionais.



A(+) = primeira relação sexual com consentimento

B(+) = prim. Rel. sex. correspondeu à expectativa

C(+) = mãe falava sobre namoro e rel. sex.

D(+) = tem hábito de se masturbar

E(+) = usa objeto para obter prazer

F(+) = considera que a vagina é suja

G(+) = relação sexual causa leucorréia

H(+) = gosta do próprio corpo

A(-) = primeira relação sexual sem consentimento

B(-) = prim. rel. sex. não correspondeu à expectativa

C(-) = mãe não falava sobre namoro e rel. sex.

D(-) = não tem hábito de se masturbar

E(-) = não usa objeto para obter prazer

F(-) = não considera a vagina suja

G(-) = rel.sex. não causa leucorréia

H(-) = não gosta do próprio corpo

Figura 3 – Representação das associações das experiências sexuais (início da atividade sexual até a idade adulta) nos grupos de mulheres com VVR e Controles.

Witkin e Ledger²², mostraram que a recorrência de vulvovaginite pode ser consequência de uma inibição transitória e localizada na imunidade celular. Pode se supor que os conflitos emocionais vivenciados pelas mulheres deste estudo, devido a não elaboração dos vínculos primordiais com as figuras parentais, atuam através do sistema imune, modificando a resposta da imunidade celular local e, conseqüentemente, estas mulheres acabam ficando mais expostas a este tipo de infecção.

Para Gachelin²¹, o sistema imunológico representa uma dimensão relacional e histórica do indivíduo, o que lhe permite participar da “linguagem do corpo”. A “escolha do órgão” está relacionada com a história de vida do sujeito, sendo a expressão somática uma forma de linguagem (signo) de suas dificuldades internas.

Os achados do presente estudo apontam para a direção dos que compreendem o ser humano como uma unidade (mente-corpo),

onde toda doença possui um sentido e sinaliza a relação do indivíduo com os mundos interno e externo. Para Mello Filho²³; Chiozza²⁴; Groddeck²⁵ e Perestrello²⁶ a doença e o sintoma repetitivo têm um significado que “pede” para ser compreendido para poder desaparecer.

Com relação às experiências do início da atividade sexual até a idade atual, chama a atenção que estes aspectos tenham tido pouca associação com a VVR. No grupo de estudo encontrou-se associação apenas entre a primeira relação sexual ter sido com consentimento do sujeito e gostar do próprio corpo. Apesar de terem relatado que a primeira relação sexual foi com o seu consentimento, quando questionadas sobre como se sentiram após a primeira relação, algumas mulheres foram contraditórias, como, por exemplo, Sujeito n° 24: “*Me senti mal pra caramba. Me senti usada. Achava que nunca iria passar por uma situação dessas. Achava que não*

iria mais casar.” Sujeito nº 28: “Me senti envegonhada.” Sujeito nº 31: “Péssima, não sei, acho que não era o que eu queria, me arrependi muito.”

Por outro lado, as mulheres deste grupo não consideraram seu órgão genital sujo, não relacionaram o corrimento vaginal com ter relação sexual e as mães destas mulheres não falavam com elas sobre namoro e relação sexual. É interessante observar que apesar de não ter tido associação direta com a ocorrência de VVR, estas variáveis foram relacionadas com este grupo.

Como foi citado anteriormente, há a possibilidade de essas mulheres apresentarem dificuldades com questões relacionadas com a identidade feminina. Pode-se pensar que estas mulheres vivenciam intenso conflito sobre sua sexualidade, fazendo do sintoma repetitivo a expressão somática da dificuldade interna para lidar adequadamente com estas questões. Através da negação - um mecanismo de defesa do ego - não relacionam o sintoma da VVR com o órgão genital.

Podemos levantar a questão de que estas mulheres tiveram uma falha no desenvolvimento psíquico, sendo incapazes de utilizar recursos internos, como os mecanismos de defesa, solicitando ao mundo externo a realização de funções que deveriam ser asseguradas por objetos simbólicos ausentes ou comprometidos.

Portanto, pode-se concluir que, para este estudo, as vivências psíquicas com relação aos vínculos primordiais com as figuras parentais tiveram uma importante associação à expressão somática e à “escolha” do órgão. Assim sendo, a recorrência das vulvovaginites poderia ser uma expressão psicossomática, possivelmente associada a conflitos relacionados com o desajuste no relacionamento entre as figuras parentais e com dificuldades no relacionamento com a figura materna.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GIRALDO, P.C.; RIBEIRO FILHO, A.D.; SIMÕES, J.A.; GOMES, F.A.M.; MAGALHÃES, J. Vulvovaginites – Aspectos habitualmente não considerados. *J Bras Gynec*, 107:89-93, 1997.
- SOBEL, J.D. Candidal vulvovaginitis. *Clin Obstet Gynecol*, 36:153-65, 1993.
- ALEIXO NETO, A.; HAMDAN, J.S.; SOUZA, C.R. Prevalência de cândida na flora vaginal de mulheres atendidas num Serviço de Planejamento Familiar. *Rev Bras Gynec Obstet*, 21:35-8, 1999.
- REED, B.D. Risk factors for candida vulvovaginitis. *Obstet Gynecol Survey*, 47:551-60, 1992.
- GIRALDO, P.C. A resposta imune vaginal em mulheres com vulvovaginite recorrente durante a fase assintomática da doença. Campinas, 2000. [Tese - Livre-docência - Universidade Estadual de Campinas.
- SOBEL, J.D. Pathogenesis and epidemiology of vulvovaginal candidiasis. *Ann NY Acad Sci*, 544:544-7, 1988.
- NIXON, S. Vulvovaginitis: the role of patient compliance in treatment success. *Am J Obstet Gynecol*, 165:1207-9, 1991.
- WITKIN, S.S.; GIRALDO, P.C. Diagnosis, treatment, and prevention of recurrent vaginal candidiasis. *Contemporary Ob/Gyn*, 44:123-33, 1999.
- GIRALDO, P.C.; RIBEIRO FILHO, A.D.; SIMÕES, J.A.; NEUER, A.; FEITOSA, S.B.; WITKIN, S.S. Circulating heat shock proteins in women with a history of recurrent vulvovaginitis. *Infec Dis Obstet Gynecol*, 7:128-32, 1999.
- DODSON, M.G.; FRIEDRICH, JR. E.G. Psychosomatic vulvovaginitis. *Obstet Gynecol*, 51(Suppl), 1978.
- WODWARD, J. The diagnostic and treatment of psychosomatic vulvovaginitis. *Prat Med*, 225:1673-7, 1981.
- MEECH, J.R. Recurrent genital candidosis in women. /Letters/ *N Z Med J*, 98:981-4, 1985.
- STEWART, D. E.; WHELAN, C.I.; FONG, I.W.; TESSLER, K.M. Psychosocial aspects of chronic, clinically unconfirmed vulvovaginitis. *Obstet Gynecol*, 76:852-6, 1990.
- PALMA, C.; JACQUEMIN, A.; DUARTE, G. Relação entre aspectos psicológicos e candidíase vaginal recorrente. *Rev Bras Gynec Obstet*, 18:835-41, 1996.
- FREUD, S. Primeiras Publicações Psicanalíticas. In: FREUD, S. *Obras completas*. Rio de Janeiro: Imago; 1975.
- GREENACRE, M.J. *Correspondece analysis in practice*. London: Academic Press, 1992.
- PEREIRA, J.C.R. – Análise de dados qualitativas: estratégias metodológicas para a ciência da saúde, humanas e sociais. *Ed. da Universidade de São Paulo*, 2001.
- KLEIN, M. Sobre o desenvolvimento do funcionamento mental. In: KLEIN, M. *Inveja e gratidão*. 4ª ed., Rio de Janeiro: Imago; 1991. p.270-9.
- MCDUGALL, J. Sobre a privação psíquica. In: MCDUGALL, J. *Teatros do corpo: o psicossoma em psicanálise*. 2ª ed., São Paulo: Martins Fontes; 1996. p.53-85.
- BLALOCK, J.E.; SMITH, E.M. *The immune system: our mobile brain*. Immunology today. 1985, 115p. GACHELIN, G. Emotions et immunité. *La Recherche*, 177:662-6, 1986.
- GACHELIN, G. Emotions et immunité. *La recherche*. 177:662-6, 1986.
- WITKIN, S.S.; LEDGER, J.J. Vaginal eosinophils and IgE antibodies to Candida albicans in womem with recurrent vaginitis. *J Med Vet Mycol*, 27:57-9, 1989.
- MELLO FILHO, J. *Concepção psicossomática: visão atual*. 7ª ed., Brasília: Tempo Brasileiro; 1994. 216p.
- CHIOZZA, L. *Por que adoecemos: a história que se oculta no corpo*. São Paulo: Papyrus, 1987.
- GRODDECK, G.W. *O livro disso*. 2ª ed., São Paulo: Perspectiva. 1988.
- PERESTRELLO, D. *A medicina da pessoa*. Rio de Janeiro: Atheneu; 1989.

Endereço para correspondência:

PROF. DR. PAULO CÉSAR GIRALDO

Rua Dom Francisco de Campos Barreto,
145 - Nova Campinas, 13092-360 – Campinas – SP
Tel: (19) 3294-2292
E-mail: giraldo@unicamp.br

Recebido em: 18/02/04

Aprovado em: 26/03/04

ESTUDO DE EQUIVALÊNCIA ENTRE AZITROMICINA E PENICILINA G BENZATINA NO TRATAMENTO DA SÍFILIS

EQUIVALENCE TRIAL OF AZITHROMYCIN TO BENZATHINE PENICILLIN G IN THE TREATMENT OF SYPHILIS

Mauro RL Passos¹, Adele S Benzaken², Ivo CB Coêlho³, Gerson HS Rodrigues¹, João Catarino Dutra Junior², Renata Q Varella¹, Rogério R Tavares¹, Nero A Barreto¹, Bruno P Marques⁴, Jair Figueiredo⁵

RESUMO

Introdução: mesmo sendo a sífilis uma doença milenar e, embora existam atualmente, programas de DST/Aids em todos os países, a sífilis ainda é um problema de saúde pública em todo o mundo. Mesmo em países desenvolvidos. **Objetivo:** determinar a equivalência (não-inferioridade) da azitromicina com relação à penicilina benzatina no tratamento da sífilis adquirida, nas fases recente (primária e secundária) e latente precoce, ou seja, até um ano de duração. **Métodos:** estudo experimental (ensaio clínico randomizado), multicêntrico, comparativo, de equivalência de droga (não-inferioridade). Os sujeitos de pesquisa foram divididos em quatro grupos: Grupo 1 recebeu tratamento com penicilina G benzatina 2.400.000 U IM em dose única. As injeções foram de 1.200.000 UI em cada região glútea ou deltóidea. Grupo 2 recebeu tratamento com penicilina G benzatina 2.400.000 U IM em duas doses com uma semana de intervalo - dose total de 4.800.00 U. As injeções foram de 1.200.000 UI em cada região glútea ou deltóidea. Grupo 3 - Recebeu tratamento com azitromicina 1g V.O. por semana - dose total de 2 g (duas doses). Grupo 4 recebeu tratamento com azitromicina 1g VO por semana - dose total de 3 g (três doses). Diagnóstico da doença: bacterioscopia de esfregaço das lesões cutâneo-mucosas quando presentes (campo escuro ou imunofluorescência) feitos por profissional qualificado do laboratório que atende o serviço e testes sorológicos (VDRL marca BIOLAB - Merieux) e FTA-Abs para confirmação, também da marca BIOLAB Merieux. Foi utilizado como critério de cura clínica, nos pacientes com lesões, o desaparecimento destas, e como critério de cura sorológica o decréscimo de quatro títulos da sorologia (VDRL) ou sua negatificação, no prazo de até seis meses. O tamanho da amostra para teste de equivalência foi demonstrado ser válido com o uso de programa estatístico (StudySize 1.0, Creostat HB, Suécia) para um ensaio postulando um máximo de 10% de inferioridade na resposta da azitromicina com relação à penicilina benzatina, nos esquemas avaliados, com $p = 0,05$, em estudo randomizado, pareado, de grupos de mesmo tamanho. A análise do intervalo de confiança foi usada para interpretar os resultados, como recomendado no documento E-10 do ICH. **Resultados:** duzentos e quatro pacientes iniciaram a pesquisa. Trinta e três (16,18%) sujeitos de pesquisa abandonaram o estudo. Dos 171 pacientes que cumpriram todo o protocolo 71 (41,52%) eram mulheres e 100 (58,48%) eram homens. Quanto à classificação, 35/171 (20,47%) foram sífilis latente precoce e 136/171 (79,53%) sífilis recente (primária e secundária). Onze pacientes (6,43%) apresentaram reação de Jarish-Herxheimer. Dos pacientes que aceitaram fazer a sorologia anti-HIV nove tiveram resultado positivo. As taxas de cura foram: grupo 1, 39/44 (88,64%); grupo 2, 38/42 (90,48%); grupo 3, 37/40 (92,5%) e grupo 4, 43/45 (95,55%). Nenhum paciente interrompeu o tratamento por efeitos colaterais, nem hipersensibilidade aos medicamentos usados. A análise dos dados mostrou C-T<M (refutação da hipótese de inferioridade) por ampla margem ao compararmos o grupo 1 ao grupo 3 (uma dose de penicilina x dose menor de azitromicina) e o grupo 2 ao grupo 4 (duas doses de penicilina x dose maior de azitromicina). **Conclusão:** a azitromicina mostrou ser equivalente à penicilina nos esquemas estudados. Ambas são eficazes e seguras para o tratamento de sífilis recente ou latente precoce. As drogas e as doses foram bem toleradas, não ocorrendo efeitos colaterais de média ou grave intensidade, excetuando-se as reações de Jarisch-Herxheimer.

Palavras-chave: sífilis, tratamento, azitromicina, penicilina G benzatina, estudo de equivalência, estudo de não-inferioridade

ABSTRACT

Introduction: although syphilis is a milenar disease and, notwithstanding the existence of STD/AIDS programmes in many countries, this disease continues to be a public health problem throughout the world. **Objectives:** to determine azithromycin equivalence (non-inferiority) to benzathine penicillin in the treatment of acquired syphilis in the recent (primary and secondary) and early latent phase (up to one year's duration). **Methods:** experimental, randomized, multicentric equivalence (non-inferiority) trial. Research subjects were divided in four groups: Group 1 - treated with 2.400.000 U IM of benzathine penicillin in a single dose (one 1.200.000 U IM dose applied to each gluteal or deltoid muscle); Group 2 - treated with two benzathine penicillin 2.400.000 U IM doses (one 1.200.000 U applied to each gluteal or deltoid muscle), one week apart, total dose of 4.800.000 U; Group 3 - treated with azithromycin 1g PO - two doses one week apart - total dose of 2g and Group 4 - treated with azithromycin 1g PO weekly for 3 weeks - total dose of 3g. **Diagnostic methods:** bacterioscopy of cutaneous-mucosal lesion smear if present (dark-field or immunofluorescence) and serological tests (VDRL - Biolab/Merieux and FTA-Abs for confirmation - Biolab/Merieux). **Cure criteria** were, in patients with lesions, the disappearance of the lesions, and as serological criteria the four-fold decrease in VDRL titers or its negatification in a period of six months. **Sample size** for equivalence test was determined to be valid by the use of statistical software (StudySize 1.0, Creostat HB, Sweden) postulating a 10% maximum of inferiority in efficacy of azithromycin when compared to benzathine penicillin in the evaluated treatment schemes with $p = 0.05$ in a random, paired, equal size groups trial. **Confidence interval analysis** was done to interpret results, according to ICH document E-10. **Results:** 200 patients entered the study. 33 (16.18%) abandoned it. Of the 171 patients which underwent the complete protocol, 71 (41.52%) were female and 100 (58.48%) were male. 35 of 171 (20.47%) had early latent syphilis; 136 of 171 (79.53%) had recent syphilis (primary and secondary). 11 patients (6.43%) presented a Jarish-Herxheimer reaction. Of the patients that agreed to submit to HIV testing 9 were positive. The cure rates were: Group 1 - 39/44 (88.64%); Group 2 - 38/42 (90.48%); Group 3 - 37/40 (92.5%); Group 4 - 43/45 (95.55%). None of the subjects interrupted the treatment because of side effects or hypersensitivity to the medications. **Analysis of data** showed C-T<M (refusal of inferiority hypothesis) by a wide margin when comparing Group 1 to Group 3 (one penicillin dose x lower dose azithromycin) and Group 2 to Group 4 (two penicillin doses x higher dose azithromycin) results. **Conclusion:** Azithromycin was shown to be equivalent to benzathine penicillin in the evaluated treatment schemes. Both were safe and effective for the treatment of recent or early latent syphilis. The drugs were well tolerated in the utilized doses. No important side effects apart from Jarisch-Herxheimer reaction were seen.

Keywords: syphilis, treatment, benzathine penicillin G, azithromycin, equivalence trial, non-inferiority trial

ISSN: 0103-4065

DST - J bras Doenças Sex Transm 16(1):52-66, 2004

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde chega a estimar que ocorrem no mundo mais de 340 milhões de casos de DST por ano apenas envolvendo quatro clássicas doenças sexualmente transmissíveis (tricomoníase = 172, infecção por clamídia = 92, gonorréia=62 e sífilis = 12)¹.

No Brasil, estima-se que ocorram a cada ano cerca de 10 milhões de casos novos destas mesmas doenças, sendo: tricomoníase (4,4), clamídia (1,9), gonorréia (1,5) e sífilis (900 mil)¹.

Admite-se que no país, a média da prevalência da sífilis em mulheres grávidas atendidas em serviços públicos varie entre 1,5 a 4%. Onde mais de 20.000 casos novos de sífilis congênita ocorram a cada ano.

A sífilis representa um grande problema de saúde pública de relevo mundial apesar dos programas de controle de DST existirem há muitos anos e praticamente em todos os países. Mesmo sendo uma doença milenar, da qual é conhecido o diagnóstico etiológico há 100 anos, com terapêutica eficaz há mais de 50 anos e até a presente época nenhum relato de resistência antimicrobiana, vários trabalhos mantêm o tema sempre atual. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

A sífilis, se não diagnosticada e tratada em tempo hábil, pode, na mulher grávida, evoluir para um dos mais vergonhosos problemas de saúde pública: a sífilis congênita.

Esta com toda a certeza representa uma das maiores falhas do sistema de saúde de uma população. É uma doença sentinela. Quando ela está presente de forma habitual expõe a fragilidade da atenção básica de saúde de uma comunidade. Pois, uma gestante com sífilis tem cerca de 40% de ter seu filho gravemente acometido. Com a morte da criança, inclusive.

Parafraseando eméritos professores brasileiros de dermatossifilografia “qualquer lesão genital tem mais de 90% de chance de ser sífilis, precisamos pensar sifiliticamente”. Por isso, temos em nossa prática médica sempre a atenção viva para essa patologia.

Os percentuais citados nas décadas do meio do século passado podem ser elevadas com relação a 2004. Todavia, “pensar sifiliticamente” faz com que nossas equipes tenham um volume de diagnóstico da doença mais evidente que nos autoriza a afirmar que a sífilis é ainda o maior desafio nas questões de DST. Isso porque o diagnóstico e o tratamento são simples, baratos com a relação custo-benefício-eficácia das melhores em toda a história da medicina.

Tal é o desafio de manter a sífilis sobre controle que mesmo em países bem desenvolvidos a doença ainda acomete importante parcela da população.

Em 7 de outubro de 1999 o governo americano lançou em Nashville, Tennessee uma campanha para eliminação da sífilis no país. O prazo estabelecido para isto ocorrer foi 2005.^{11, 12, 13}

Wasserrheit (2000) chegou a afirmar que sífilis é um barômetro da saúde coletiva¹⁴.

Embora a maioria absoluta dos estados norte americanos experimentem taxas cada vez menores de sífilis, as publicações com casos e intervenções sobre a doença continuam muito frequente^{11,15,16,17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26}.

Não ficaremos surpresos se, no próximo ano, 2005, motivos começarem a ser relatados para tentar explicar o não cumprimento da meta em sua totalidade.

A sífilis, também conhecida com cancro duro e *lues*, é causada por uma bactéria espiroqueta, *Treponema pallidum*, que não de cora pela técnica de Gram nem cresce em meios de cultura artificiais e que tem no ser humano vetor e hospedeiro único.

O período de incubação varia de 21 a 30 dias, evoluindo com a lesão inicial, cancro duro, adenopatia satélite, fase exantemática, sífilides papulosas, fase de latência (recente: até um ano ou tardia após um ano) em que as manifestações clínicas são mínimas ou inexistentes e finalizando com lesões tardias tegumentares, ósseas, oculares ou viscerais (cardíaca, sistema nervoso central).

É admitido que somente a sífilis recente (cancro duro + adenite = primária) e fase exantemática/papulosa (secundária) seja infectante. Isso porque, nessas fases a presença de treponemas nas lesões são em número exuberante. Já nas fases latente e tardia o encontro do treponema é uma raridade.

O padrão-ouro de diagnóstico da sífilis é o encontro na lesão, do agente etiológico pela técnica clássica de microscopia em campo escuro. Com a recente introdução de técnicas de biologia molecular, PCR, para diagnóstico do *Treponema pallidum* é possível que o padrão ouro seja um dia alterado. Entretanto, hoje ainda são o campo escuro ou a imunofluorescência direta as técnicas mais citadas^{27,28,29}. Embora sendo técnica mais grosseira a bacterioscopia por impregnação pela prata, técnica de Fontana-Tribondeux, pode também evidenciar os treponemas em esfregaços de lesões suspeitas³⁰.

Outra forma de diagnóstico é a detecção de anticorpos antitreponêmicos pelas técnicas não treponêmicas (cardiolipinas), VDRL/RPR e por sorologias treponêmicas, FTA Abs, MHATP, Elisa ou *Western blot*. Esses exames devem ser sempre qualitativos (positivo/reator ou negativo/não-reator) e quantitativo (diluições 1/2, 1/4...1/10, 1/20 ...).

Existe ainda a possibilidade para detecção de anticorpos IgM (qualitativo e quantitativo) na classe de sorologia treponêmica. Essa reação tem por base indicar se a infecção é recente/aguda ou melhor/crônica.

Entretanto, mesmo usando técnicas treponêmicas, a possibilidade de falsos negativos e falsos positivos existem.

Existem, ainda, utilizadas em estudos recentes, pesquisas de anticorpos utilizando-se reagentes para detecção de fração IgM por técnica de *Western blot*.

Tal ensaio possui a mais alta sensibilidade e especificidade para diagnóstico da sífilis. Estão sendo usadas para determinação de casos de sífilis congênita, mas ainda não estão disponíveis em nosso meio³¹.

Infelizmente, muitos pacientes podem permanecer positivos, mesmo nas reações de IgM, apesar de devidamente tratados. Contudo, aceita-se como cura quando o título da sorologia decresce quatro títulos. Por outro lado, é considerado reinfeção se apresentar clínica suspeita e detecção por bacterioscopia direta ou PCR para treponema, ou subida de 4 títulos ou mais da última sorologia efetuada²⁹.

¹ Setor de DST da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ.

² Gerência de DST da Fundação Alfredo da Matta, Manaus, AM.

³ Setor de DST da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE.

⁴ Ambulatório de DST Policlínica do Centro Velho, Secretaria de Saúde de Santos, Santos, SP.

⁵ Coordenação Estadual de DST/Aids do Rio Grande do Norte, Natal, RN.

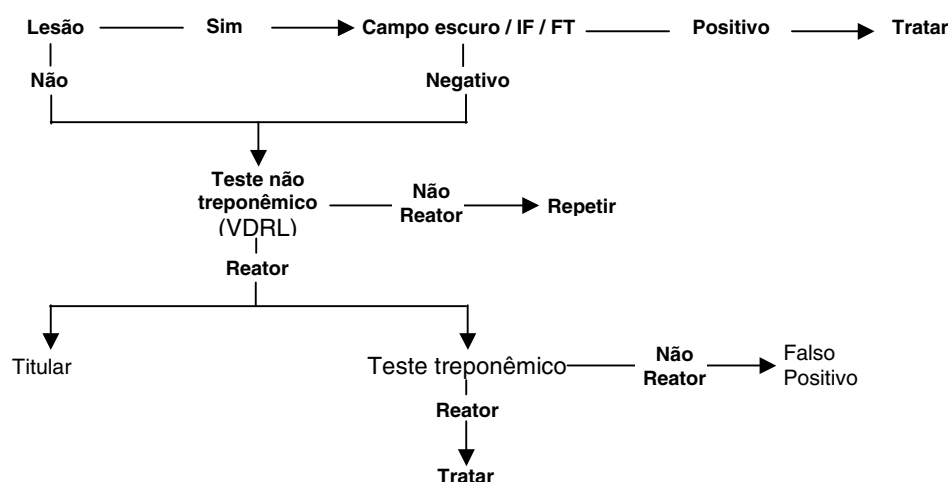


Fig. 1- Esquema para diagnóstico da sífilis - Larsen, 1995 modificado^{27, 30}

Assim, o controle de cura deve ser feito observando o desaparecimento da sintomatologia em uma a duas semanas e sorologia (VDRL) quantitativo 3, 6 e 12 meses após o tratamento. Em gestantes o acompanhamento sorológico pode ser mensal. É esperada a diminuição de um título a cada mês.

Mundialmente é aceita como primeira escolha terapêutica medicamentosa a penicilina G benzatina. Como opções secundárias são citadas, eritromicina, tetracilinas, doxiciclina, ceftriaxone e mais recentemente azitromicina^{29,32}.

Embora seja clássico que apenas a penicilina é o tratamento seguramente eficaz, são poucos os estudos controlados, randomizados que confirmem cientificamente a histórica eficiência da penicilina.

Em dois estudos conduzidos com azitromicina em 1990, ficou demonstrada a atividade anti-treponêmica *in vitro*^{33,34}.

Estudo piloto com 16 pacientes usando azitromicina para tratamento da sífilis primária e secundária na dose de 500 mg, VO, uma vez ao dia por dez dias, Verdon e Handsfield (1994)³⁵, mostraram cura documentada em 14 pacientes (95%). Os autores usaram como critério de cura o desaparecimento das manifestações clínicas e declínio de duas ou mais diluições em três meses, três diluições ou negativação da sorologia em seis meses. O teste utilizado foi o RPR.

Nossa primeira experiência com azitromicina no tratamento da sífilis recente (conhecida e publicada) aconteceu em 1994 quando frente a uma paciente documentadamente alérgica a penicilina, sem dispor de eritromicina ou tetraciclina como segunda escolha ou qualquer possibilidade de dessensibilização, oferecemos azitromicina em 1g VO por semana durante quatro semanas. A cura clínica e sorológica foi rápida e total. Em exames posteriores foi diagnosticada além da sífilis infecção por HIV. A publicação deste relato de caso, todavia, só aconteceu no ano seguinte³⁶.

Motivados pela excelente resposta passamos a conduzir ensaio clínico tipo série de casos comparando o uso de azitromicina 1 g, VO/semana, durante três semanas (3 g no total) com azitromicina 1 g, VO/semana durante quatro semanas (4 g no

total) em pacientes com sífilis recente ou latente precoce (menos de um ano de doença) impossibilitados

de serem tratados com penicilina G benzatina^{37, 38}.

Os resultados do estudo mostraram cura clínica em todos os casos de sífilis recente com manifestações dermatológicas e cura sorológica no grupo 3 g de 27/27 (100%) e no grupo 4 g de 28/30 (93,4%). Estes dados não mostraram diferenças estatísticas significativas. Não foram observados efeitos colaterais importantes nem hipersensibilidade ao medicamento³⁷.

Em 1996, Mashkilleysen *et al*³ comparou um série de 100 casos de pacientes com sífilis tratados com azitromicina (500 mg VO/dia durante dez dias ou 500 mg em dias alternados por 11 dias) com outras séries de casos de pacientes que receberam eritromicina ou penicilina. O estudo concluiu que a azitromicina foi muito bem tolerada, que a resolução sorológica aconteceu em 91 dos 93 pacientes inicialmente soro positivos para sífilis e que, após acompanhamento de quatro anos, nenhum dos pacientes que recebeu azitromicina teve quadro de neurosífilis ou outras lesões tardias.

Em estudo-piloto em único centro, randomizado, comparativo entre penicilina G benzatina com outra droga (azitromicina) envolvendo 96 sujeitos de pesquisa, visando tratamento de pessoas recentemente expostas em relacionamento sexual com parceiro com sífilis, concluiu-se que as duas opções terapêuticas foram 100% eficazes³⁹.

Existem poucos estudos sobre o uso da azitromicina no tratamento da sífilis, embora este tema tenha recebido maior atenção nos últimos anos, principalmente porque se mostram altamente eficazes, com fácil posologia e alta aceitação pelos pacientes, até porque não envolvem injeções e possuem baixos efeitos secundários e custo acessível⁴⁰.

Em situações de serviços públicos com compra em licitações nacionais, o custo da azitromicina pode sair igual ou menor do que o custo da penicilina benzatina nas doses usadas para tratamento da sífilis.

Deve-se destacar que no custo de tratamento da sífilis com penicilina agregam-se os valores da seringa, agulha, profissional

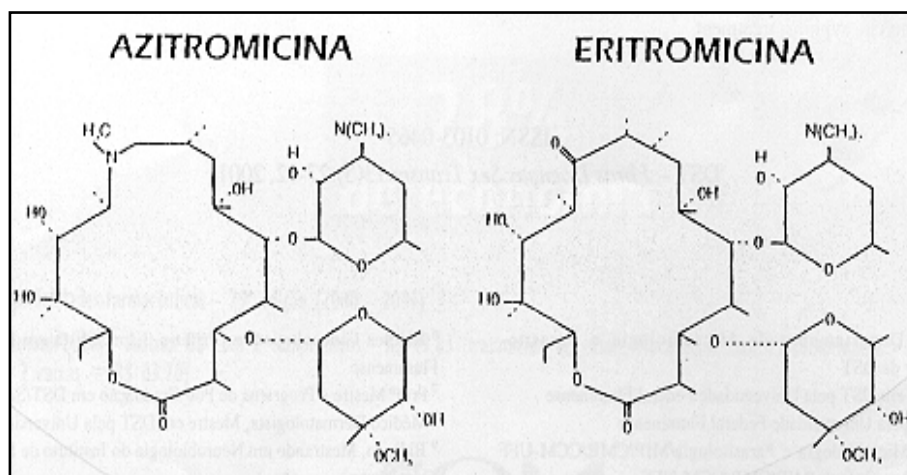


Fig. 2 - Fórmula estrutural da azitromicina (anel lactônico de 15 componentes) comparada à da eritromicina macrolídeo com anel lactônico de 14 componentes.

para aplicação e capacidade instalada necessária para funcionamento da unidade de saúde.

A azitromicina é o primeiro de uma nova classe de compostos antibióticos, os azalídeos, derivados da eritromicina, um macrolídeo, pela adição de um átomo de nitrogênio no anel lactônico⁴¹.

Esta modificação química conferiu a esta molécula maior penetração através da parede dos microrganismos Gram positivos, grande resistência à acidez gástrica, um volume de distribuição maior e uma meia-vida prolongada quando comparada aos macrolídeos, betalactônicos e quinolonas⁴².

A droga é rapidamente absorvida no intestino delgado, alcançam sua concentração sérica máxima em 2 a 3 horas após a ingestão, sendo sua meia-vida terminal de 68 horas.

A azitromicina possui ainda tropismo com relação a tecidos infectados⁴³ e em tecidos ginecológicos⁴⁴. A droga deve ser ingerida 1 hora antes ou 2 horas depois das refeições para melhor absorção e nível plasmático⁴⁵.

Nos fibroblastos, ela concentra-se em níveis intracelulares progressivamente maiores durante mais de três dias, formando reservatório tissular e permitindo transferência para macrófagos, agindo em patógenos intracelulares ou sendo transportada para o local da infecção^{46,47}.

Quanto à distribuição, a azitromicina atinge níveis elevados em quase todos os tecidos, entre os quais as vias respiratórias⁴⁸ e o trato urinário⁴⁹. Sua eliminação é principalmente biliar⁵⁰. A droga é bem tolerada e não apresenta ação mutagênica⁵¹.

OBJETIVO

Determinar a equivalência da azitromicina à penicilina benzatina no tratamento da sífilis adquirida, nas fases recente (primária e secundária), latente precoce, ou seja, até um ano de duração.

METODOLOGIA

Hipótese do Estudo (Suposição a Ser Refutada)

A azitromicina é inferior à penicilina benzatina, nos esquemas estudados, em no máximo 10%.

Desenho do Estudo

Estudo experimental (ensaio clínico randomizado)

Estudo, multicêntrico, comparativo, de equivalência (não-inferioridade).

Diagnóstico da doença: bacterioscopia de esfregaço das lesões cutâneo-mucosas quando presentes (campo escuro ou imunofluorescência) feitos no próprio serviço por profissional qualificado do laboratório do Setor de DST e testes sorológicos (VDRL marca BIOLAB – Merieux) e FTA Abs para confirmação, também da marca BIOLAB - Merieux.

Em todos os casos foi oferecido teste sorológico anti-HIV, bem como foi realizado exame clínico, como manda a rotina do serviço.

População de Estudo

Os pacientes incluídos no estudo foram aqueles com diagnóstico de sífilis recente, latente precoce ou sífilis de até um ano de duração; quando não foi possível precisar o tempo de duração da doença em um determinado paciente, o mesmo foi classificado como portador de sífilis tardia, sendo portanto excluído do protocolo de estudo, recebendo tratamento conforme o protocolo da PN DST/Aids do Ministério da Saúde, de 1999³².

Os pacientes, em um total de 204, foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupos de tratamento, a saber:

Grupo 1 Recebeu tratamento com penicilina G benzatina 2.400.000 U IM em dose única. As injeções foram de 1.200.000 UI em cada região glútea ou deltóidea.

Grupo 2 Recebeu tratamento com penicilina G benzatina 2.400.000 U IM em duas doses com uma semana de intervalo dose total de 4.800.00 U. As injeções foram de 1.200.000 UI em cada região glútea ou deltóidea.

Grupo 3 Recebeu tratamento com azitromicina 1g V.O. por semana dose total de 2 g (duas doses).

Grupo 4 Recebeu tratamento com azitromicina 1g V.O por semana dose total de 3 g (três doses).

As medicações foram adquiridas de um mesmo fabricante (penicilina G benzatina da marca Benzetacil – Eurofarma e azitromicina da marca Azitrox GU – Farmoquímica), sendo todas as caixas de um mesmo lote, com prazo de validade para uso dos produtos, na entrega, de dois anos ou mais.

Foi utilizado como critério de cura clínica, nos pacientes com lesões, o desaparecimento destas, e como critério de cura sorológica o decréscimo de quatro títulos da sorologia (VDRL) ou sua negatificação, no prazo de até seis meses²⁹.

Após a primeira consulta de diagnóstico e início de tratamento os pacientes retornaram ao centro para controle clínico e laboratorial: com uma semana; com duas semanas; com dois, três e seis meses.

Com sorologia negativa ou decrescida de quatro títulos antes desse período, foi considerada como cura sorológica.

Já a cura clínica foi estabelecida quando as lesões cutâneo-mucosas mostraram importante remissão já na primeira semana e remissão completa em duas semanas.

Área e Época de Intervenção

O estudo foi realizado no Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis (MIP/CMB/CCM) da Universidade Federal Fluminense, Niterói-RJ, na Gerência de DST da Fundação Alfredo da Matta, Manaus, Amazonas, no Setor de DST da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, no ambulatório de DST da Secretaria Municipal de Saúde de Santos Policlínica do Centro Velho, Santos, São Paulo e Centro de Saúde Reprodutiva Prof. Leide de Moraes, Natal, Coordenação de DST/Aids do Estado do Rio Grande do Norte, com entrada de sujeitos de pesquisa no período de fevereiro de 2002 a julho de 2003.

Variáveis de Interesse

Avaliar tipo de resposta (cura clínica) > 85%.

Avaliar a equivalência da azitromicina ao padrão ouro (penicilina G benzatina).

Adesão ao tratamento do paciente sendo supervisionado na terapêutica assistida e controle dos retornos.

Efeitos colaterais de leve intensidade que não provoquem abandono do tratamento e VDRL com quatro títulos menores ou não reatores.

DST – J bras Doenças Sex Transm 16(1): 52-66, 2004

Métodos Estatísticos

Este estudo conforma-se às normas do documento E-10 da ICH (Conferência Internacional de Harmonização), um projeto conjunto dos Estados Unidos, Europa e Japão para harmonizar os requerimentos técnicos de *marketing* de novas drogas⁵², que recomenda normas para um estudo de equivalência ou não-inferioridade de tratamento com droga. Este tipo de estudo pretende analisar a semelhança de uma nova terapia à uma terapia eficaz conhecida (controle ativo), para poder, se positivo, atribuir a eficácia da droga de controle ativo à droga nova, demonstrando seu efeito. Estudos de não-inferioridade mostram que a droga nova não é inferior à de controle por um valor definido, uma margem M, que não pode ser maior do que o efeito esperado da droga controle no estudo.

Considera-se que em uma abordagem “ingênua” de estudos de controle ativo, apenas comparam-se ambas as drogas; não havendo diferença significativa, ambas são declaradas “equivalentes” e a nova droga é declarada eficaz. Um problema é que ao se aumentar a variância (por exemplo, fazendo um estudo com poucos números) pode-se criar um falso sucesso.

Em um estudo de não-inferioridade especifica-se uma hipótese nula de que a droga nova é inferior à padrão por uma margem M, e isto é testado estatisticamente. Se o limite superior do intervalo de confiança de 95% da inferioridade da droga nova é menor ou igual a M, a hipótese nula da inferioridade é rejeitada.

Um estudo de não-inferioridade resolve o problema do tamanho da amostra e da variância, porém não aborda o problema da sensibilidade do ensaio.

A sensibilidade do ensaio é a capacidade de um ensaio clínico diferenciar entre drogas eficazes e ineficazes. Para tanto é preciso conhecer o efeito da droga controle. Em estudos de controle ativo existe geralmente a presunção, nem sempre declarada, de que a droga controle foi eficaz no estudo atual, ou seja, que o mesmo possui sensibilidade de ensaio. Nestes estudos, nos quais normalmente não é ético utilizar um braço placebo como padrão interno, é portanto necessário haver elementos de estudo historicamente controlado. Em um estudo de não-inferioridade, a sensibilidade do ensaio não é medida no próprio estudo, ou seja, ele mesmo não distingue terapia ativa de inativa. A sensibilidade de ensaio do estudo tem que ser, portanto, deduzida ou presumida, baseada na experiência histórica mostrando sensibilidade aos efeitos da droga. No caso do tratamento para sífilis com penicilina, seu efeito já foi comprovado historicamente de forma extensa.

A margem M é assim o grau de inferioridade da droga de teste que o estudo vai excluir estatisticamente, ou seja: o limite superior do intervalo de confiança para C-T tem que ser menor ou igual a M, no qual C-T é a diferença entre a ação das drogas controle e o teste.

M tem que ser definido como não maior do que o efeito da droga controle esperado historicamente.

Ainda de acordo com o ICH E-10, em um estudo⁵³ que pretende mostrar que não há uma diferença maior que M entre os grupos de tratamento controle (C) e teste (T), a hipótese nula é:

$$H_0 = C - T = M$$

$$H_a = C - T < M$$

Considerações Éticas

Só participaram do estudo os pacientes que após o consentimento informado concordaram com a proposta, pois, o presente estudo foi aprovado pelos CEP e CONEP.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes por grupo e sexo

GRUPO	SEXO				TOTAL	
	FEMININO		MASCULINO			
	N	%	N	%	N	%
1	19	43,19	25	56,81	44	25,73
2	18	42,85	24	57,17	42	24,56
3	13	32,5	27	67,5	40	23,39
4	21	46,66	24	53,33	45	26,31
Total	71	41,52	100	58,48	171	100

Tabela 2 - Distribuição dos grupos por fase de sífilis

Grupo	Sífilis				TOTAL	
	Latente precoce		Recente			
	N	%	N	%	N	%
1	7	15,9	37	84,09	44	25,73
			1ª. = 7	15,9		
			2ª. = 30	68,18		
2	12	28,57	30	71,42	42	24,56
			1ª. = 4	9,52		
			2ª. = 26	61,9		
3	9	22,5	31	77,5	40	23,39
			1ª. = 5	12,5		
			2ª. = 26	65		
4	7	15,56	38	84,44	45	26,31
			1ª. = 8	17,78		
			2ª. = 30	66,67		
Total	35	20,47	136	79,53	171	100
			1ª. = 24	14,03		
			2ª. = 112	65,5		

RESULTADOS

Duzentos e quatro pacientes iniciaram a pesquisa tomando a primeira dose dos medicamentos. Alguns voltaram para acompanhamento, mas não cumpriram todo o protocolo. Dos que voltaram e não terminaram o estudo, nenhum, que tinha lesão, deixou de melhorar consideravelmente ou mesmo ter as lesões desaparecidas. Todos esses 204 pacientes voltaram na semana seguinte da primeira consulta e nenhum relatou efeito colateral importante com a dose antibiótica recebida na semana anterior.

Trinta e três pacientes abandonaram a pesquisa, apesar de avisos por telefone, telegrama e até visita domiciliar, ficando assim, para o estudo completo, um total de 171 pacientes.

Todos os pacientes que apresentavam lesões genitais e/ou dermatológicas evoluíram com regressão total das mesmas em até duas semanas após o tratamento com exceção de um único paciente do grupo 1 (penicilina benzatina 2.400.000 UI IM dose única).

Nenhum paciente interrompeu o tratamento por efeitos colaterais, nem hipersensibilidade aos medicamentos usados.

Tabela 3 - Intercorrências entre os 171 pacientes avaliados

Intercorrências	N	%
HIV	9	5,26
HPV	8	4,68
Tricomoniase	6	3,5
Candidíase	5	2,92
Gonorréia	2	1,17
Vaginose bacteriana	2	1,17
Herpes genital	1	0,59
UNG	1	0,59
Cancro mole	1	0,59
Total	35	20,46

Tabela 4 – Pacientes que apresentaram reação de Jarish-Herxheimer

Grupo	N total	Casos de Jarish - Herxheimer	%
1	44	3	6,81
2	42	2	4,76
3	40	3	7,5
4	45	3	6,67
Total	171	11	6,43

Tabela 5 - Associação com infecção pelo HIV: 9 pacientes

Grupos	Sem uso de ARV	Uso de ARV	Total
Grupo 1	2 pacientes	-	2 pacientes
Grupo 2	1 paciente	1 paciente	2 pacientes
Grupo 3	3 pacientes	-	3 pacientes
Grupo 4	1 paciente	1 paciente	2 pacientes
Total	2 pacientes	2 pacientes	9 pacientes

Tabela 6 - Principais dados simplificados

Grupos	N inicial	Abandono	N completo	Cura	Falha
1-PGB du	50	6 (12%)	44 (82%)	39 (88,64%)	5 (12,82 %)
2-PGB 2d	52	11 (21,15%)	42 (80,77%)	38 (90,48%)	4 (10,53 %)
3-Azitromicina 2g	50	10 (20%)	40 (80%)	37 (92,5%)	3 (8,11 %)
4-Azitromicina 3g	51	6 (11,76%)	45 (88,24%)	43 (95,55%)	2 (4,65 %)
Total	204	33 (16,18%)	171 (83,82%)	157 (91,81%)	14 (8,19%)

Tabela 7 - Resultados Finais - Grupo 1 - Penicilina G benzatina 2.400.000 U IM em dose única.

Sexo	Idade	Tipo de sífilis	Exame da lesão genital Campo escuro / IF	VDRL			Cura clínica	Cura sorológica	Anti- HIV	Efeitos colaterais	Observação
				0d	90d	180d					
M	15	Rec. 1ª	C. escuro +	1:4	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	18	Rec. 1ª	C. escuro +	Neg.	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	46	Rec. 2ª		1:16	1:2	1:1	Sim	Sim	Neg.	Desmaio, DNV	HPV
F	32	Rec. 2ª		1:32	1:8	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	23	Rec. 2ª	C. escuro +	1:32	1:2	1:1	Sim	Sim	Pos.	Não	Sem ARV.
F	21	LP		1:8	1:4	1:4		Não	Neg.	Não	Falha
M	19	LP		1:8	1:2	1:2		Sim	Neg.	Não	Tricomoníase
F	18	Rec. 2ª	C. escuro +	1:32	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	Candidíase
M	29	Rec. 2ª		1:64	1:4	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	22	Rec. 2ª	C. escuro +	1:8	1:4	1:4	Sim	Não	Neg.	Não	Falha
F	18	Rec. 2ª	C. escuro +	1:16	1:4	1:8	Sim	Não	Neg.	Não	Falha
M	20	Rec. 2ª		1:16	1:2	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	31	Rec. 2ª		1:8	1:1	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	24	LP		1:4	1:2	1:1		Sim	Neg.	Não	Tricomoníase
F	19	Rec. 2ª		1:128	1:4	1:1	Sim	Sim	Neg.	Jarish - Herxheimer	Candidíase
M	21	Rec. 2ª		1:32	1:2	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	29	Rec. 2ª		1:16	1:2	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	HPV
M	34	LP		1:8	1:4	1:2		Sim	Neg.	Não	
F	23	Rec. 2ª		1:16	1:2	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	42	Rec. 2ª		1:16	1:2	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	19	Rec. 2ª		1:32	1:2	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	21	Rec. 1ª		Neg.	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	25	Rec. 1ª	C. escuro +	1:2	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Pos.	Não	Sem ARV
M	27	Rec. 2ª	C. escuro +	1:16	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	34	LP		1:16	1:8	1:4		Sim		Não	
M	16	Rec. 2ª	C. escuro +	1:64	1:1	1:1	Sim	Sim		Não	
M	22	Rec. 2ª		1:8	1:2	1:2	Sim	Sim		Não	
F	35	Rec. 2ª		1:64	1:8	1:4	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	28	Rec. 1ª	c. escuro +	1:32	Neg.	Neg.	Sim	Sim		Não	
F	27	Rec. 2ª		1:32	1:2	Neg.	Sim	Sim		Reações na pele	Vaginose bacteriana
M	31	Rec. 2ª	C. escuro +	1:32	1:8	1:8	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	37	Rec. 1ª		1:32	1:4	1:1	Sim	Sim		Não	
F	18	Rec. 2ª		1:64	1:8	1:1	Sim	Sim	Neg.	Febre + prurido cutâneo	
M	26	Rec. 2ª		1:128	1:2	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Febre Mal estar	Herpes genital
F	47	Rec. 2ª		1:32	1:4	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	27	Rec. 1ª		1:8	1:2	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	17	Rec. 2ª		1:64	1:64	1:64	Não	Não	Neg.	Não	Falha (Recontaminação?)
M	28	LP		1:64	1:16	1:16		Não	Neg.	Não	Falha
M	22	Rec. 2ª		1:8	1:2	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	23	Rec. 2ª		1:16		1:1	Sim	Sim	Neg.	Jarish - Herxheimer	
F	28	Rec. 2ª		1:1024	1:1	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Jarish - Herxheimer	
M	29	LP		1:64	1:4	Neg.		Sim	Neg.	Não	
F	35	Rec. 2ª		1:64		Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	22	Rec. 2ª		1:32		Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	

Tabela 8 - Resultados Finais - Grupo 2 - Penicilina G benzatina 2.400.000 U IM em duas doses com uma semana de intervalo - dose total de 4.800.00 U.

Sexo	Idade	Tipo de sífilis	Exame da lesão genital Campo escuro / IF	VDRL			Cura clínica	Cura sorológica	Anti-HIV	Efeitos colaterais	Observação
				0d	90d	180d					
M	38	LP		1:32	1:8	Neg.		Sim	Neg.	Não	
F	21	LP		1:64	1:8	1:4		Sim	Neg.	Não	Gonorréia
F	20	Rec. 2ª		1:64	1:4	1:4	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	23	Rec. 2ª		1:64		1:2	Sim	Sim		Não	
F	33	Rec. 2ª		1:256	1:2	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	49	Rec. 2ª		1:128	1:4	1:4	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	28	Rec. 2ª		1:32	1:2	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	34	Rec. 2ª		1:64	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Cefaléia Febre	
M	34	Rec. 2ª		1:128	1:128	1:16	Sim	Sim	Neg.	Febre Cefaléia	
F	25	LP		1:64	1:32	1:32		Não	Neg.		Falha
M	39	LP		1:64	1:32	1:32		Não	Neg.		Falha
F	39	Rec. 2ª		1:16	Neg.	Neg.	Sim	Sim			
F	48	Rec. 2ª		1:32	1:16	1:2	Sim	Sim	Neg.		
M	28	LP		1:32	1:2	1:2		Sim	Neg.	Não	
M	30	LP		1:128		1:2		Sim	Neg.	Jarish - Herxheimer	
F	40	LP		1:64	1:8	1:2		Sim	Neg.	Não	
M	18	Rec. 2ª		1:64		1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	21	LP		1:32	1:2	1:2		Sim		Não	
F	18	LP		1:64	1:8	1:2		Sim		Não	
M	34	Rec. 2ª	C. escuro +	1:64	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	22	Rec. 2ª		1:16	Neg.	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	Candidíase
M	28	Rec. 2ª		1:32	1:2	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Dor local tonteiras	
M	23	Rec. 1ª		Neg.	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	25	LP		1:4	1:4	1:2		Não	Pos.	Dor local	Falha Sem ARV
M	18	Rec. 1ª		1:4	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	25	Rec. 2ª		1:16	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	Tricomoniase
M	15	Rec. 2ª		1:1024	1:256	1:8	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	28	Rec. 1ª	C. escuro +	Neg.	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	25	LP		1:16	1:2	1:1		Sim	Pos.	Enjôo, vômito	Faz ARV HPV
M	37	Rec. 2ª		1:32	1:2	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	23	Rec. 2ª		1:16	1:4	1:8	Sim	Não	Neg.	Não	Falha
M	18	Rec. 2ª		1:32	1:16	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	17	Rec. 2ª		1:32	1:2	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	19	LP		1:8	1:4	1:2		Sim		Não	
M	24	Rec. 2ª		1:32	1:8	1:2		Sim		Não	
F	17	Rec. 2ª		1:4	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	27	Rec. 2ª		1:256	1:32	1:4	Sim	Sim	Neg.	Jarish - Herxheimer	
F	36	Rec. 2ª		1:16	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	17	Rec. 1ª		1:4	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	16	Rec. 2ª		1:128	1:2	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	29	Rec. 2ª		1:64	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	23	Rec. 2ª		1:8	1:2	1:1	Sim	Sim		Não	

Tabela 9 - Resultados Finais - Grupo 3 - Azitromicina 1g V.O. por semana - dose total de 2g (duas doses).

Sexo	Idade	Tipo de sífilis	Exame da lesão genital Campo escuro / IF	VDRL			Cura clínica	Cura sorológica	Anti-HIV	Efeitos colaterais	Observação
				0d	90d	180d					
M	26	Rec. 1ª	C. escuro +	Neg.	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	16	Rec. 2ª		1:32	1:4	1:4	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	34	LP		1:2	Neg.	Neg.		Sim	Neg.	Não	
F	20	Rec. 2ª		1:64	1:2	1:2	Sim	Sim		Não	
F	46	Rec. 2ª		1:16	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	39	LP		1:32	1:2	1:2		Sim	Neg.	Não	
F	28	Rec. 2ª		1:128	1:2	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Jarish - Herxheimer	
M	29	Rec. 2ª		1:32	1:2	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	Gonorréia
M	23	LP		1:16	1:8	1:8		Não	Neg.	Não	Falha
M	55	LP		1:64	1:16	1:64		Não	Não	Não	Falha
M	58	LP		1:32	1:8	1:2		Sim	Neg.	Diarréia Leve	
M	35	LP		1:32	1:2	1:2		Sim	Neg.	Não	Herpes genital
M	31	LP		1:32	1:8	1:2		Sim	Neg.	Não	
M	41	Rec. 2ª		1:64	1:8	1:2	Sim	Sim	Neg.	Jarish - Herxheimer	
M	34	Rec. 1ª	C. escuro +	Neg.	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	39	LP		1:8	1:2	1:2		Sim	Neg.	Não	
M	21	Rec. 2ª	C. escuro +	1:16	1:4	1:8	Sim	Não	Neg.	Epigastralgia Diarréia, Enjôo	Falha
F	18	Rec. 2ª	C. escuro +	1:32	1:2	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	39	LP		1:8	1:2	1:1		Sim	Neg.	Não	
M	21	Rec. 1ª	C. escuro +	1:4	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Pos.	Não	Sem ARV
F	34	Rec. 2ª		1:64	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	19	Rec. 2ª		1:512	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	HPV
F	22	Rec. 2ª		1:32	1:2	1:1	Sim	Sim	Pos	Epigastralgia	Sem ARV
M	39	Rec. 1ª	C. escuro +	1:2	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	18	Rec. 1ª	C. escuro +	1:4	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	24	Rec. 2ª		1:64	1:16	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	Candidíase
M	19	Rec. 2ª	C. escuro +	1:128	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	26	Rec. 2ª		1:2048	1:16	1:2	Sim	Sim	Neg.	Jarish - Herxheimer	
M	33	Rec. 2ª		1:512	1:8	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	30	Rec. 2ª		1:1024	1:4	1:2	Sim	Sim	Pos.	Não	Sem ARV
F	22	Rec. 2ª		1:256	1:16	1:4	Sim	Sim	Neg.	Não	HPV
M	21	Rec. 2ª		1:64	1:2	1:2	Sim	Sim		Não	
F	22	Rec. 2ª		1:128	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	19	Rec. 2ª		1:64	1:2	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	Tricomoníase
M	28	Rec. 2ª		1:32	1:4	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Diarréia Leve	
M	18	Rec. 2ª		1:64	1:2	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	17	Rec. 2ª		1:32	1:2	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	Situação de rua
M	16	Rec. 2ª		164	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	Situação de rua
M	21	Rec. 2ª		1:128	1:4	1:4	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	24	Rec. 2ª		1:16	1:2	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Cefaléia, tonteira	

Tabela 10 – Resultados Finais – Grupo 4 – Azitromicina 1g V.O por semana – dose total de 3g.

Sexo	Idade	Tipo de sífilis	Exame da lesão genital Campo escuro / IF	VDRL			Cura clínica	Cura sorológica	Anti-HIV	Efeitos colaterais	Observação
				0d	90d	180d					
M	16	Rec.1ª	C. escuro +	Neg.	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	Corrimento uretral
F	14	Rec. 2ª		1:64	1:8	1:8	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	28	Rec. 2ª		1:256	1:16	1:8	Sim	Sim		Jarish – Herxheimer	
M	17	Rec.1ª		1:4	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	15	Rec. 2ª		1:64	1:8	1:8	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	29	LP		1:32	1:8	1:8		Sim	Neg.	Não	
M	17	Rec.1ª		1:32	1:2	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	39	Rec. 2ª		1:16	1:1	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Prurido em pele	
F	29	Rec. 2ª		1:16	1:1	1:1	Sim	Sim	Neg.		
M	49	Rec. 2ª		1:16	1:4	1:4	Sim	Sim	Neg.		Dermatite psoriiforme
M	25	Rec. 1ª	C. escuro +	1:1	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Epigastragia Leve	
F	34	Rec. 2ª		1:4	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Diarréia Leve	
F	23	LP		1:32	1:64	1:4		Sim	Neg.	Não	
F	26	Rec. 2ª		1:16	1:4	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	29	LP		1:32	1:4	1:1		Sim	Neg.	Diarréia Leve	Vaginose bacteriana
M	19	LP		1:16	1:4	1:2		Sim	Neg.	Não	
F	52	LP		1:64	1:8	1:2		Sim	Neg.	Não	
F	16	Rec. 2ª	C. escuro +	1:32		1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	22	Rec. 1ª	C. escuro +	Neg.	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	HPV
M	34	Rec. 2ª		1:64	1:8	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	45	Rec.2ª		1:32	1:2	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	22	Rec. 2ª		1:16	1:4	1:8	Sim	Não	Neg.	Não	Falha
M	22	Rec. 1ª	C. escuro + <i>H. ducreyi</i> +	Neg.	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	Cancro misto de Rollet
F	18	LP		1:16	1:2	1:2		Sim	Neg.	Não	
M	17	Rec. 2ª		1:16	1:2	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	20	Rec. 1ª	C. escuro +	1:4	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	23	LP		1:8	1:4	1:1		Sim	Neg.	Não	
F	33	Rec. 2ª	C. escuro +	1:32	1:2	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Diarréia leve Epigastralgia	
F	36	Rec. 2ª	C. escuro +	1:1	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	Tricomoniase
M	27	Rec. 2ª		1:16	1:2	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	26	Rec. 2ª		1:1024	1:16	1:4	Sim	Sim	Neg.	Enjôo, Jarish Herxheimer	
F	25	Rec. 2ª		1:16	1:4	1:8	Sim	Não	Pos.	Não	Falha Faz ARV
F	25	Rec. 2ª		1:32	1:16	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	HPV Candidíase
M	35	Rec. 1ª	C. escuro +	1:4	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	36	Rec 2ª		1:8	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	19	Rec. 2ª		1:32	1:2	Neg.	Sim	Sim	Pos.	Diarréia leve	Sem ARV
M	23	Rec. 2ª		1:128	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Jarish - Herxheimer	



Fig. 1 - Paciente com quadro de sífilides papulosas (condiloma plano sifilítico) em bolsa escrotal e região perineal.



Fig. 3 - Totalmente curado após três semana do tratamento com azitromicina na dose de 1 g por semana durante duas semanas.



Fig. 2 - Notável remissão da sintomatologia uma semana após tratamento com azitromicina.

Onze sujeitos de pesquisa dos que se submeteram a testagem para anticorpos anti-HIV tiveram resultados positivos. Destes, dois estão entre os que abandonaram a pesquisa. Um, além de sífilis, apresentava também condiloma acuminado e era do grupo 2 (penicilina benzatina duas doses). O outro era do grupo 4 (azitromicina três doses).

DISCUSSÃO

Rotinas para tratamento de DST, no capítulo sífilis, dos CDC²⁹ do departamento de saúde dos Estados Unidos da América, relatam que as falhas podem ocorrer em qualquer regime terapêutico. Relatam ainda que critérios de cura ou falha não estão totalmente definidos. Pacientes em que os sinais ou sintomas persistem ou reaparecem ou apresentam aumento de quatro títulos do último teste sorológico não-treponêmico, provavelmente estão em falha terapêutica ou foram re-intefctados.

Pacientes que não apresentam queda de quatro títulos na sorologia não-treponêmica em 6 meses após a terapia, são pessoas de risco para falha terapêutica.

Citam ainda que o ótimo manejo para cada paciente não está claro. Para pacientes alérgicos à penicilina recomenda-se doxiciclina ou tetraciclina. Outra opção recai na eritromicina. Todas essas drogas não devem ser usadas por período menor do que duas semanas. Sugerem que ceftriaxone seja efetivo, todavia, faltam estudos que identifiquem ótimos padrões de dose e duração do tratamento. Relatam, ainda, que dados preliminares sugerem

que a azitromicina em dose única oral pode ser efetiva no tratamento da sífilis.

A eficácia da penicilina no tratamento da sífilis foi estabelecida por meio de experiências clínicas antes que tal valor fosse reconhecido por ensaios clínicos controlados e randomizados. Por esta razão, a maioria de todas as recomendações para tratamento de sífilis está baseada na opinião de conhecedores sobre DST e reforçada por uma série de casos, ensaio clínico e 50 anos de experiência clínica²⁹.

Encontramos trabalho randomizado, aberto³⁹ onde a azitromicina e a penicilina foram usadas em doses únicas frente a pessoas que tiveram contato com parceiro sexual com sífilis em fase infecciosa. Segundo o estudo, nenhuma das pessoas avaliadas desenvolveram evidência de sífilis, fazendo com que os autores concluíssem que a dose única de 1g VO de azitromicina e a dose única de 2,4 milhões IM de penicilina benzatina mostraram-se eficazes na prevenção de sífilis em pessoas expostas a parceiro sexual infectado com tal doença.

Já citamos na introdução algumas publicações acerca dos excelentes resultados no tratamento da sífilis em fase recente com uso de azitromicina^{3, 33, 34, 35, 37, 38, 39}.

As posologias são variadas, entretanto, nota-se uma constância na remissão rápida e completa dos sinais e sintomas, bem como declínio dos títulos na sorologia.

Nosso primeiro caso usando azitromicina no tratamento da sífilis ocorreu em 1995. Foi em uma mulher de 20 anos de idade, HIV positiva, apresentando quadro de sífilis secundária (sífilides vulvar, palmoplantar e sinal de *Fournier*) e hipersensibilidade comprovada à penicilina. A paciente apresentava ainda outra intercorrência clínica: tricomoníase vaginal. A sorologia inicial de VDRL foi de 1:512, com declínio em 6 meses para 1:4. A remissão da sintomatologia clínica em duas semanas foi total (exceto rarefação da sobrançalha)³⁶.

A posologia foi 1g VO/semana durante 4 semanas. A paciente durante o período de tratamento da sífilis não fazia uso de qualquer medicação anti-retroviral pois o diagnóstico foi feito durante o nosso atendimento.

Outros casos, após este, foram catalogados e uma série de 57 pacientes foi acompanhada³⁷.

Neste estudo encontramos 6/57 (10.5%) de sujeitos HIV positivos, sendo que todos evoluíram para cura clínica e sorológica da infecção sifilítica. Não encontramos relatos na literatura sobre o assunto para comparação e conclusões sobre rotinas em HIV infectados, todavia mereceram registro.

As co-infecções por HPV e *candida* ocorreram em 5/57 (8.8%) cada. Sobre os respectivos tratamentos concomitantes não existem relatos que influenciem na resposta do paciente quando em uso de antibiótico para sífilis.

O mesmo aconteceu na associação em 2/57 (3,5%) pacientes em tricomoníase, em que foi usado o metronidazol.

Ocorreu um caso (1,8%) de associação de sífilis com cancro mole. Neste caso foi usado apenas o esquema de azitromicina, que aliás curou as duas infecções, como era esperado.

Na série, todos os exames de VDRL pré tratamento foram positivos, variando de 1:4 até 1:2.048.

Todos os pacientes com títulos até 1:16 tiveram ao fim de 6 meses suas sorologias negatizadas.

A cura sorológica aconteceu em 55/57 pacientes, ou seja, em 96,7%.

As duas falhas ocorreram no grupo que recebeu 4 g VO de azitromicina.

A série de 57 pacientes foi, no ano seguinte, aumentada para 71 e não sofreu alterações significativas nos resultados gerais que foram: cura clínica na totalidade dos casos que apresentavam lesões genitais e/ou dermatológicas e cura sorológica de 34/35 (97,14%) no grupo azitromicina 3g e de 34/36 (94,44%) no grupo que recebeu 4 g de azitromicina⁵⁴.

Estudo piloto, randomizado, comparando azitromicina e penicilina benzatina no tratamento da sífilis recente, patrocinado pelo CDC, Departamento Estadual de Saúde de Alabama e Louisiana e a Ortho-McNeil Pharmaceuticals, nos Estados Unidos da América concluiu que a terapia oral com 2 g de azitromicina em dose única ou em duas doses com intervalo de uma semana é alternativa promissora da penicilina para tratamento da sífilis⁵⁵.

Tal conclusão está baseada nos resultados de cura sorológica em estudo envolvendo 60/74 pacientes (81%) que foram devidamente acompanhados por três ou mais meses: penicilina benzatina 2,4 milhões IM, dose única 12/14 (86%); azitromicina 2 g VO, dose única 16/17 (94%) e azitromicina 2 g, VO, repetindo a mesma dose uma semana após 24/29 (83%).

Os autores relataram que todos os pacientes com manifestações clínicas demonstraram claramente o desaparecimento das lesões após a primeira visita, uma semana depois de tratamento.⁵⁵

Quanto à fase da doença, os autores relataram que ficaram assim distribuídas: sífilis primária 30 (41%); sífilis secundária 24 (32%) e latente precoce 20 (27%).

À reação de Jarisch-Herxheimer, foram reportados 5/21 (24%) pacientes tratados com penicilina e 9/46 (17%) tratados com azitromicina

A soropositividade para anticorpos anti-HIV ocorreu em 3 pacientes (4%).

No nosso estudo, com exceção de um caso, todos os pacientes com manifestações clínicas tiveram suas lesões desaparecidas, com remissão rápida, em duas semanas após o tratamento.

O caso em que isto não ocorreu foi em um paciente no qual seu parceiro não recebeu atenção médica (diagnóstico e tratamento). Assim, mesmo acreditando que possa ter havido recontaminação, optamos por classificar como falha terapêutica, uma vez que, embora com melhora das lesões, estas não desapareceram e a sorologia não decresceu o suficiente. Foi um sujeito de pesquisa do grupo 1 (penicilina benzatina 2.400.00 UI IM, dose única).

A maioria absoluta dos casos de sífilis no mundo como um todo, acometem pessoas de baixo poder socioeconômico e cultural. Assim, muitas dessas pessoas são atendidas em serviços médicos também com dificuldades de pessoal e material. Muitos desses serviços não dispõem de estrutura para aplicação de injeções no momento do atendimento clínico. Os profissionais diagnosticam, prescrevem e muitos pacientes não compram a medicação e a seringa para aplicação. Em inúmeras situações, as unidades básicas de saúde encaminham o paciente para receber a injeção de penicilina num pronto-socorro. Tal atitude sobrecarrega o serviço de emergência e cria oportunidades para que o paciente postergue, ou mesmo não receba, a medicação prescrita.

Em geral, os tratamentos com medicações via oral são mais bem aceitos do que os injetáveis.

Com o objetivo de avaliar o custo-efetividade da administração oral supervisionada de 1 g VO de azitromicina, como uma alternativa do tratamento com penicilina benzatina para parceiros que tiraram contato com pessoas com lesões infectantes de sífilis recente, Blandford *et al* 2003⁵⁶ concluíram que azitromicina é um custo-efetivo alternativo para tratamento da sífilis incubada em locais em que o padrão de terapia intramuscular não é uma prática.

A província de British Columbia, Canadá, experimentou uma explosão de casos de sífilis transmitidas por via heterossexual desde 1997, focada numa área de dez quarteirões no centro de Vancouver, onde drogas, prostituição, HIV, Aids e hepatite são comuns. Casos novos de sífilis por ano aumentaram de 10 para 17 durante o período de 1992 para 1996 e para 126 em 1999. A taxa de casos por 100.000 aumentou de menos de 0,5 para mais de 3,0. Assim, o controle desta explosão de casos de sífilis foi uma intervenção com tratamento em massa no início de 2000. Uma dose oral de 1,8 g de azitromicina foi usada porque este regime provou ser efetivo como a penicilina benzatina no tratamento de sífilis incubada⁸.

Na presente investigação, o número de casos em cada grupo avaliado é igual ou maior que o necessário para demonstrar a não-inferioridade da azitromicina com relação à penicilina benzatina considerando uma eficácia histórica da última de pelo menos 90%.

Estima-se o número de novos casos de sífilis por ano, no Brasil em 900.000¹.

Baseando-se nas estimativas por estados, somando-se os números de novos casos de sífilis dos estados abrangidos por este estudo, chega-se a 350.000 casos¹.

As áreas de abrangências deste estudo são capitais de estados ou importantes cidades dos respectivos estados.

Utilizando-se cálculo de intervalo de confiança⁵⁷, para um nível de confiança de 95%, para as amostras obtidas, levando-se em conta a população estimada de novos casos de sífilis, obtemos para o grupo 1 (n = 44) um intervalo de confiança de 14,8%; para o grupo 2 (n = 42), um IC de 15,1%; para o grupo 3 (n = 40), um IC de 15,5% e para o grupo 4 (n = 45), um IC de 14,6%.

Considerando uma taxa de eficácia histórica da penicilina benzatina na sífilis de pelo menos 90%, ao comparar as taxas de cura obtidas nos grupos tratados com penicilina benzatina em dose única (grupo 1) com o grupo da azitromicina dose de 2g (grupo 3), obtemos um valor C-T de -3,86; considerando o limite superior de intervalo de confiança de 11,64% (IC de 15,5%, o maior do estudo), este valor ainda será muito inferior a M (90%).

Ao comparar as taxas de cura obtidas nos grupos tratados com penicilina benzatina em duas doses (grupo 2) com aquelas tratadas com azitromicina dose de 3 g (grupo 4), obtemos um valor C-T de -5,07; considerando o limite superior de intervalo de confiança de 10,43% (IC de 15,5%) este mostra-se muito inferior a M (90%)⁵⁸.

Fica assim, em ambos os casos, rejeitada por ampla margem a hipótese nula de inferioridade da azitromicina, ou seja, demonstrada equivalência desta à penicilina benzatina, nos esquemas terapêuticos avaliados.

Nossa investigação, que não envolveu mulheres grávidas, foi a de maior número de sujeitos de pesquisa em estudo randomizado, multicêntrico, comparativo entre penicilina e azitromicina que encontramos na literatura médica até agora. Os resultados são similares a outros estudos internacionais, fazendo crer que a

azitromicina é eficaz, segura e tem custo-efetividade para ser uma opção no tratamento por via oral de casos de sífilis recente.

Não descartamos a necessidade de mais estudos, principalmente envolvendo pessoas HIV infectadas.

CONCLUSÃO

– A azitromicina mostrou-se equivalente à penicilina nos esquemas avaliados.

– Azitromicina e penicilina nos esquemas estudados são eficazes e seguras para o tratamento de sífilis recente ou latente precoce.

– As drogas e as doses foram bem toleradas, não ocorrendo efeitos colaterais de média ou grave intensidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE/SPS/PN DST e Aids. Estimativas de incidência das DST no Brasil. *Cadernos de DST* 1, 2004. (Prelo)
- MASHKILLEYSON, AL. Azithromycin in the treatment of syphilis. *Antibiot Khimioter* (Russia), 39 (6), p. 36-38, Jun 1994.
- MASHKILLEYSON AL, GOMBER MA, MASHKILLEYSON N, *et al*. Treatment of syphilis with azithromycin. *Int J STD Aids* (England) 7 Suppl 1, p 13-5. 1996.
- REKART M, PATRICK D, JOLLY A, *et al*. Mass treatment/prophylaxis during an outbreak of infectious syphilis in Vancouver, British Columbia. *Can Commun Dis Rep* (Canada), 26 (12), p. 101-5. Jun 15, 2000.
- HILTUNEN-BACK E, HAIKALA O, KOSKELA P, VAALASTI A, REUNALA T. Epidemic due to imported syphilis in Finland. *STD* (Unites States).29(12): 746-751, 2002.
- LABBÉ AC, MENDONÇA AP, ALVES AC, JAFFAR S, *et al*. The impact of syphilis, HIV-1, and HIV-2 on pregnancy outcome in Bissau, Guinea-Bissau. *STD* (Unites States).29(3):157-167, 2002.
- POURBOHLOUL B, REKART ML, BRUNHAM RC. Impact of mass treatment on syphilis transmission, a mathematical modeling approach. *STD* (United States).30(4): 297-305, 2003.
- REKART ML, PATRICK DM, CHAKRABORTY B, *et al*. Targeted mass treatment for syphilis with oral azithromycin. *The Lancet* (United States).361, jan 25(9354):313-314, 2003.
- D'SOUZA G, LEE JH, PAFFEL JM. Outbreak of syphilis among men who have sex with men in Houston, Texas. *STD* (Unites States).30(12): 872-873, 2003.
- SALAKHOV E, TIKHONOVA L, SOUTHWICK K. *et al*. Congenital syphilis in Russia, The value of counting epidemiologic cases and clinical cases. *STD* (United States).31(2): 127-132, 2004.
- HUANG J, ROGERS WB, BAILEY SBC. Primary and secondary syphilis in the metropolitan area of Nashville and Davidson County, Tennessee: 1996 to 1998. *STD* (Unites States). 27(3):168-174, 2000.
- KOPLAN J. National syphilis elimination launch: Nashville, Tennessee, October 7, 1999. *STD* (Unites States).27(2): 63-67, 2000.
- SATCHER D. National Syphilis Elimination on Launch: Nashville, Tennessee, October 7, 1999. Syphilis Elimination: History in the Making-closing remarks. *STD* 27(2): 66-67, 2000.
- WASSERHEIT J. SYPHILIS, a barometer of community health. *STD* (Unites States).27(6):311-312, 2000.
- FARLEY TA, KAHN RH, JOHSON G *et al*. Strategies for syphilis prevention, Findings from suveys in a high-incidence area. *STD* (Unites States).27(6):305-310, 2000.
- FINELLI L, FARLEY TP, GIBSON JJ. *et al*. Prevalence monitoring in syphilis surveillance: results from a multicenter research program. *STD* (Unites States).29(12): 769-774, 2002.
- FLEMING DT, LEVINE WC, TREES DL. *et al*. Syphilis in Atlanta during an era of declining incidence. *STD* (Unites States).27(2): 68-73, 2000.
- SILBERSTEIN GS, COLES FB, GREENBERG A. *et al*. Effectiveness and cost-benefit of enhancements to a syphilis screening and treatment program at a county jail. *STD* (Unites States).27(9): 508-517, 2000.
- KOUMANS EH, FARLEY TA, GIBSON JJ. *et al*. Characteristics of persons with syphilis in areas of persisting syphilis in the Unites States: sustain-

- ned transmission associated with concurrent partnerships. *STD* (United States).28(9): 497-503, 2001.
20. CAMPOS-OUTCALT D, HURWITZ S. Female-to-female transmission of syphilis. *STD* (United States).29(2): 119-120, 2002.
 21. CAMPOS-OUTCALT D, HURWITZ S, MICKEY T. Use of directly observed azithromycin treatment for syphilis in a homeless woman. *STD* (United States).29(6):372, 2002.
 22. CHEN JN, KODAGODA D, LAWRENCE M, KERNDT PR. Rapid public health interventions in response to an outbreak of syphilis in Los Angeles. *STD* (United States).29(5): 277-284, 2002.
 23. KAHN RH, SCHOLL DT, SHANE SM, LEMOINE AL. *et al*. Screening for syphilis in arrestees: usefulness for community-wide syphilis surveillance and control. *STD* (United States).29(3): 150-156, 2002.
 24. MICHAUD JM, ELLEN J, JOHNSON SM *et al*. Responding to a community outbreak of syphilis by targeting sex partner meeting location: An example of a risk-space intervention. *STD* (United States).30(7): 533-538, 2003.
 25. FARLEY TA, COHEN DA, KAHN RH *et al*. The acceptability and behavioral effects of antibiotic prophylaxis for syphilis prevention. *STD* (United States).30(11): 844-849, 2003.
 26. PAZ-BAILEY G, TERAN S, LEVINE W *et al*. Syphilis outbreak among hispanic immigrants in Decatur, Alabama: association with commercial sex. *STD* (United States).31(1): 20-25, 2004.
 27. LARSEN SA, STEINER BM, RUDOLPH AH. Laboratory diagnosis and interpretation of test for syphilis. *Clin Microbiol Rev* (United States).8(1):1-21, 1995.
 28. CENTER DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Guidelines for treatment of STD. *MMWR*, vol. 47, n° RR1, Syphilis, p. 28-40. 1998.
 29. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR* 2002;51 (No. RR-6) 2002.
 30. PASSOS MRL, NAHN JR EP. SÍFILIS. In: TAVARES W, MARINHO LAC. *Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infeciosas e Parasitárias*. Atheneu, Rio de Janeiro, 2004 (Prelo).
 31. RAWSTRON SA, MEHTA S, BROMBERG K. Evaluation of Treponema pallidum—specific IgM enzyme immunoassay in the diagnosis of maternal and congenital syphilis. *STD* (United States).31(2): 123-126, 2004.
 32. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE/SPS/CN DST/Aids. *Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis*. 3ª ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde. 1999.
 33. LUKEHART SA, FOHN MJ, BAKER-ZANDER SA. Efficacy of azithromycin for therapy of active syphilis in the rabbit model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 25 (Suppl A): 91-99, 1990.
 34. STAMM LV, PARRISH EA. In vitro activity of azithromycin and CP-63956 against *Treponema pallidum*. *J Antimicrob Chemother*, Jan; 25 (suppl) A:11-4, 1990.
 35. VERDON MS, HANDSFIELD HH, JHONSON RB. Pilot study of azithromycin for treatment of primary and secondary syphilis. *Clin Infect Dis* (United States). 19(3), p. 486-8. Sep 1994.
 36. PASSOS, MRL; BARRETO, NA; GOULART FILHO, RA. *et al*. Azitromicina no tratamento da sífilis em paciente HIV positivo. *DST – J bras Doenças Sex Transm*, 7(3): 27-27, 1995.
 37. PASSOS MRL, GOULART FILHO RA, CARVALHO AVV, *et al*. Tratamento de sífilis adquirida com azitromicina. *DST. J bras Doenças Sex Transm*.13(3): 27-32, 2001.
 38. PASSOS MRL, BRAVO RS, BARRETO NA *et al*. Azitromicina no tratamento de sífilis recente na gravidez. *J bras Doenças Sex Transm* 13 (3): 33-38, 2001.
 39. HOOK III EW, STEPHENS J, ENNIS DM. Azithromycin compared with penicillin G benzathine for treatment of incubating syphilis. *Ann Intern Med* (United States), 131(6), p. 434-7. Sep 21 1999.
 40. GRUBER F, KASTELAN M, CABRIJAN L, *et al*. Treatment of early syphilis with azithromycin *J Chemother* (Italy) 12 (3): 240-243, Jun 2000.
 41. FOULDS G. *et al*. The pharmacokinetics of azithromycin in serum and tissues. *J Antimicrob. Chemother*, 25 (Suppl A): 73-82, 1990.
 42. TAVARES, W. *Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos*. 2ª ed. São Paulo: Atenas, 1996.
 43. RETSENA JA. *et al*. Relationship of high tissue concentrations of azithromycin to bactericidal activity and efficacy *in vivo*. *J Antimicrob Chemother*; 25 (Suppl-A): 83-89, 1990.
 44. KROHN K. Gynaecological tissue levels of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Disease*. 10,10:864-868, 1991.
 45. HARRISON JD *et al*. Azithromycin levels in plasma and gastric tissue, juice and mucus. *Euro J Clin Infect Disease*, 10,10:862-864, 1991.
 46. GLAUDE RPI, SINDER ME. Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts published erratum appears in *Antimicrob Agents Chemother* 1990 Oct; 34(10):2041. *Antimicrob. Agents Chemother*; 34,6: 1056-1060,1990.
 47. MC DONALD, PJI PRUL, H. Phagocyte uptake and transport of azithromycin. *Eur. J. Clin. Microbiol Infect Dis*; 10, 10:828-833, 1991.
 48. MORRIS DL *et al*. High and prolonged pulmonary tissue concentration of azithromycin following a single oral dose. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 10, (10):859-861. 1991
 49. Foulds G *et al*. Concentration of azithromycin in human prostatic tissue. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 10, 10:-868-871,1991.
 50. SCHENTAG JJ, BALLOW, CH. Tissue-directed pharmacokinetics. *AM J Med*: 91 (Suppl 3-A): 5S-11-S, 1991.
 51. HOPKINS S. Clinical toleration and safety of azithromycin. *Am J Med*: 91 (Suppl. 3-A): 40-45, 1991.
 52. ICH (International Committee of Harmonization) Documento E-10 ICH, 2001.
 53. TEMPLE, RJ. Active control non inferiority studies: theory, assay sensitivity, choice of margin (www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/slides/3837s1_02_Temple.ppt), 2002.
 54. PASSOS MRL, GOULART FILHO RA, CARVALHO AVV *et al*. Treatment of acquired syphilis with azithromycin. *Infect Dis Obstet Gynecol*.10: 116-117, 2002.
 55. HOOK III EW, MARTIN DH, STEPHENS J *et al*. randomized, comparative pilot study of azithromycin versus benzathine penicillin G for treatment of early syphilis. *STD*. 29(8): 486-490, 2001.
 56. BLANDFORD JM, GIFT TL. The cost-effectiveness of single-dose azithromycin for treatment of incubating syphilis. *STD*.30(6): 502-508, 2003.
 57. NCS Sample Size and Confidence Interval Calculator – (http://www.pearsonncs.com/research-notes/sample-calc.htm), 2001.
 58. LIN, D. Statistical studies in the definition of delta. (www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/slides/3837s1_03_lin-rittain/tsld001.htm), 2001.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Farmoquímica S/A pelo financiamento deste estudo.

Endereço para Correspondência: MAURO ROMERO LEAL PASSOS

Setor de DST, Universidade Federal Fluminense
Campus do Valonguinho, Centro, Niterói, RJ, Brasil.
CEP: 24210-150
E-mail: maurodst@vm.uff.br

Recebido em: 09/02/04

Aprovado em: 25/03/04

VISITE

www.uff.br/dst

www.hpvquebichoesse.com.br

SÍFILIS SIMULANDO HANSENÍASE BORDERLINE-TUBERCULÓIDE: INTERFACES QUANTO AO CONTEXTO HISTÓRICO, CLÍNICO E DE SAÚDE PÚBLICA

SYPHILIS MIMICKING BORDERLINE (BT) LEPROSY. HISTORICAL, CLINICAL AND PUBLIC HEALTH INTERFACES

*Antonio PM Schettini¹, José CG Sardinha², Renato CS Júnior³,
Maria CA Schettini⁴, Nádyá FP Lopes⁵*

RESUMO

Uma paciente com 37 anos de idade, morena, casada, natural e residente em Manaus apresentou quadro cutâneo de lesões em placas, eritematosas, de tamanhos variados, distribuídas no tronco, face e membros inferiores. A biópsia de uma das lesões demonstrou um infiltrado granulomatoso distribuído em torno de vasos, anexos e filetes nervosos, compatível com hanseníase tuberculóide. Foi estabelecido pela correlação clínico-histológica o diagnóstico de hanseníase borderline-tuberculóide (BT) e iniciou-se poliquimioterapia específica. Como a paciente não apresentou melhora após três meses de tratamento, solicitou-se uma revisão das lâminas, que demonstraram nos cortes corados pela hematoxilina-eosina, além das alterações já descritas, um infiltrado de células plasmocitárias, junto aos vasos da derme e de permeio às células dos granulomas, sugestivo de sífilis, que não havia sido detectado na primeira avaliação. Realizou-se exame sorológico para sífilis, pelo VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), o qual se mostrou reagente. Foi então suspenso o tratamento específico para hanseníase e iniciado tratamento para sífilis com penicilina benzatina, tendo havido regressão gradativa das lesões. Além de relatar o caso clínico, analisam-se interfaces existentes entre a sífilis e a hanseníase: 1. Interfaces no contexto histórico e nas ações de saúde. 2. Interfaces quanto a clínica e diagnóstico laboratorial. Comenta-se a importância desses aspectos para os programas de controle dessas doenças.

Palavras-chave: Sífilis, hanseníase, diagnóstico diferencial

ABSTRACT

We present a case of a 37 year-old woman, who was born and lived in Manaus, Brazil. She sought medical attention because of skin lesions – erythematous plaques of different sizes, localized to chest, face and lower limbs. A biopsy was performed and the hematoxylin and eosin staining has showed a granulomatous infiltrate around blood vessels, appendages and nerves. The pathological picture was considered to be compatible with tuberculoid leprosy. Correlation of the clinical and histological data lead to a diagnosis of borderline-tuberculoid leprosy and specific treatment was started. The absence of clinical improvement after three months of treatment made the diagnosis to be reconsidered. A new study of the former slides was performed and, in addition to the described abnormalities, it has shown a plasma cells infiltrate around blood vessels and in between the granulomatous infiltrate. These abnormalities were not recognized at the first evaluation. With a reagent result of the VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) test, the treatment of the leprosy was interrupted and syphilis was treated accordingly. After completion of treatment for syphilis, the lesions presented a progressive improvement Besides the case presentation, we analyze the different existing interfaces between syphilis and leprosy: (1) historical and public health interfaces and (2) clinical and laboratorial interfaces. We also stress the importance of these interfaces for the implementation of control programs for these diseases.

Keywords: Syphilis, leprosy, differential diagnosis

ISSN: 0103-4065

DST – J bras Doenças Sex Transm 16(1):67-72, 2004

INTRODUÇÃO

A sífilis e a hanseníase apresentam manifestações clínicas cutâneas com grande polimorfismo lesional dificultando o diagnóstico diferencial. Ambas apresentam exames complementares que, em determinadas situações, não são esclarecedores, dificultando a confirmação do diagnóstico clínico. Nos últimos anos,

foram publicados na literatura médica vários casos clínicos, em que pacientes com sífilis foram diagnosticados e tratados erroneamente como portadores de hanseníase. Isso ocorreu, principalmente, naqueles pacientes co-infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida que podem apresentar manifestações clínicas diferentes das habituais. Esses erros de diagnóstico podem provocar graves consequências tanto para os indivíduos como para a coletividade, evidenciando que o diagnóstico correto, estabelecido pela avaliação clínica e exames complementares, permanece sendo condição indispensável em qualquer estratégia de enfrentamento dessas doenças. Com relação à hanseníase, existem indícios de que a precisão no diagnóstico vem sendo negligenciada, em atividades de trabalho de campo e no ensino da doença nos ambientes acadêmicos.^{1,2,3,4}

¹Mestre em Patologia Tropical pela Universidade do Amazonas.

^{2,3,4,5}Médicos Especialistas em Dermatologia com atuação em Doenças Sexualmente Transmissíveis da Fundação Alfredo da Matta (FUAM) Manaus/AM.

A sífilis e a hanseníase, apresentaram nas últimas décadas um acentuado declínio no número de doentes em todo o mundo, principalmente após a implementação de ações como o diagnóstico precoce e a quimioterapia eficaz.^{5,6,7} A redução da prevalência e da morbidade das duas doenças gerou uma expectativa de que a adoção de medidas de caráter técnico-científico seriam suficientes para um enfrentamento sustentado dessas endemias, porém as duas doenças ainda permanecem sendo relevantes problemas de saúde pública em determinadas áreas geográficas e sub-grupos populacionais, havendo a interferência de complexos fatores políticos, sociais, econômicos, ambientais e culturais que impossibilitam a erradicação. Verifica-se a necessidade do estabelecimento de novas estratégias de intervenção que promovam ações mais abrangentes que as atualmente utilizadas.^{8,9,10} As duas doenças, exibem semelhanças no contexto da evolução histórica, social e nas ações de saúde pública que têm grande importância para a compreensão do comportamento dessas endemias.^{11,12}

Ao relatar um caso de sífilis, diagnosticado e tratado equivocadamente como hanseníase borderline-tuberculóide, em um centro de referência para diagnóstico e tratamento da hanseníase e doenças sexualmente transmissíveis (DST), ressalta-se que essas doenças devem permanecer no primeiro plano das hipóteses diagnósticas, em pacientes portadores de lesões cutâneas, procurando-se estabelecer um correto diagnóstico diferencial, e destaca-se ainda a necessidade de que os agentes de saúde envolvidos nos programas de controle conheçam a evolução histórica e aspectos sociais envolvidos no curso dessas endemias, pois isso pode contribuir para a adoção de práticas mais efetivas.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 37 anos, morena, casada, natural e residente em Manaus/AM foi atendida no Ambulatório da Fundação “Alfredo da Matta” (FUAM) (Manaus, Amazonas) com queixa de “manchas” na pele e apresentava, no exame dermatológico, um total de 5 lesões, em placas, distribuídas na face, tronco e mão direita, tendo evolução de dois meses. As lesões eram eritematosas, tinham o contorno arciforme, as bordas eram infiltradas e o centro aparentemente poupado (**Figura 1**). A paciente referia ser portadora de *diabetes mellitus*, mas não fazia uso rotineiro de medicamentos. Negava contato com portadores de hanseníase e história pregressa de doenças sexualmente transmissíveis. Referia parceiro único nos últimos cinco anos.

No exame físico geral não se detectou nervos periféricos ou adenopatias palpáveis. A pesquisa das sensibilidades térmica, dolorosa e tátil nas lesões não demonstrou alterações. A baciloscopia de linfa cutâneo foi negativa e o hemograma, exame de urina e outros exames bioquímicos de rotina não evidenciaram anormalidades. Por não se dispor do antígeno, não foi realizada a intradermoreação de Mitsuda.

O exame histopatológico da pele evidenciava uma epiderme normal e um infiltrado dérmico granulomatoso constituído de macrófagos, células epitelióides, células gigantes e linfócitos distribuídos difusamente. O infiltrado tinha uma distribuição perivascular, perianexial e nas proximidades de um filete nervoso. A pesquisa tecidual de bacilos, pelo método de Wade, foi negativa. O diagnóstico histológico inicial foi de granuloma tuberculóide compatível com hanseníase tuberculóide. Diante do conjunto de dados clínicos e histológicos, a paciente foi diagnos-



Figura 1- Lesão em placa de contorno arciforme, bordas infiltradas e centro aparentemente poupado, localizada na região esternal.

ticada como portadora de hanseníase borderline-tuberculóide e iniciou esquema de poliquimioterapia para pacientes multibacilares, recomendado pelo Ministério da Saúde.¹³

Após a 6ª dose da poliquimioterapia, como a paciente referia piora do quadro clínico com aumento do número e tamanho das lesões. O caso foi reavaliado em reunião clínica e outras hipóteses diagnósticas foram aventadas, como sarcoidose, leishmaniose lupóide, granuloma anular e sífilis. Para esclarecer o diagnóstico foi solicitada inicialmente uma revisão do exame histopatológico. Uma análise mais cuidadosa dos mesmos cortes, corados pela hematoxilina-eosina, demonstrou além do infiltrado granulomatoso a presença de vários plasmócitos em torno de vasos e de permeio as células do granuloma. O laudo histológico foi compatível com sífilis secundária, sendo sugerida a realização de exames complementares para confirmação do diagnóstico.

Esses novos exames demonstraram uma glicemia de 110 mg, o exame radiológico do tórax não mostrou alterações, a pesquisa direta de leishmânias na lesão e o teste de Montenegro foram negativos. O VDRL mostrou-se reagente nas diluições até 1:256. Diante destes novos dados clínico-laboratoriais estabeleceu-se o diagnóstico de sífilis, foi suspensa a poliquimioterapia específica para hanseníase e a paciente foi medicada com 3 doses de penicilina benzatina de 2.400.000 UI aplicadas com intervalos de 7 dias. Seis semanas após a instituição desse tratamento, a paciente retornou com involução quase total das lesões, apresentando apenas hiperpigmentação residual (**Figura 2**). O VDRL foi reagente em diluições de até 1:64. No exame do líquido, o VDRL foi não reativo e o FTA-Abs (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption) negativo.

A sorologia para detecção de anticorpos para o vírus HIV, foi negativa.

DISCUSSÃO

Interfaces da sífilis com a hanseníase

Além da semelhança quanto à apresentação clínica e aos resultados de alguns exames como a sorologia e o anatomopatológico, que dificultam o diagnóstico diferencial, a hanseníase e a sífilis apresentam interfaces em vários outros aspectos históricos e sociais que são analisados a seguir.

Interfaces no contexto histórico e nas ações de saúde

A sífilis e a hanseníase estão entre as doenças mais antigas que afetam a humanidade. Os primeiros relatos compatíveis com a doença hoje denominada hanseníase estão presentes em textos indianos do ano 1300 a.C. Da Índia, a endemia estendeu-se para China, Japão e Egito, tendo chegado à Europa com o regresso das tropas de Alexandre, o Grande, após as Campanhas das Índias (327-326 a.C). As Antilhas parecem ter sido a porta de entrada da doença nas Américas em meados do século XVI e nos séculos XIX e XX a hanseníase chegou às ilhas do Pacífico e Austrália¹⁴. No Brasil, não há indícios da existência da doença no período pré-colonial, provavelmente a mesma foi introduzida por colonizadores portugueses. Acredita-se que foi Hipócrates quem traduziu do Hebreu a palavra *Zara at* como lepra e o termo incluía várias outras doenças com manifestações cutâneas, como o vitiligo e a psoríase.

A sífilis parece ter existido, em conjunto com outras treponematoses, desde os anos 1500 a 3000 a.C., no continente africano. Provavelmente foi levada pelos escravos para o Egito e posterior-



Figura 2- Lesão residual hipercrômica, localizada na região mentoniana.

mente para a Europa. No entanto, existe a tese de que a doença seria autóctone nas Américas, e foi levada para Europa, desde o Haiti, pela tripulação de Cristovão Colombo, tendo, a partir de Nápoles, disseminado-se para França, Espanha, Portugal e daí, por meio da tripulação de Vasco da Gama, para a Ásia.^{15,16}

Girolamo Fracastoro (1478-1553), poeta, físico, astrônomo e médico italiano, foi quem cunhou o termo sífilis. Em seu poema "Syphilis sive morbus gallicus", publicado em 1546, o pastor Syphilus contrai a doença como castigo dos deuses. O autor presume a possibilidade da transmissão da doença, demonstrando que o conceito de doença contagiosa causada por agentes animados já existia no pensamento da época, porém era considerado fantasioso por não haver demonstração prática desses agentes.

As duas doenças através do tempo foram associadas a punições divinas causadas por "perversões" ou "licenciosidades" das vítimas, sendo os doentes temidos e removidos do convívio social, pois eram considerados "impuros" mercedores das marcas (estigmas) humilhantes das doenças estampadas em suas peles. No livro Levíticos, do Antigo Testamento, há citações demonstrando que pessoas portadoras de hanseníase ("leprosos") eram considerados ímpias, afastadas compulsoriamente das sãs e submetidas a rituais purificadores.

Até o início do século XX, a estratégia de enfrentamento para essas doenças foi de "salvar" os sadios protegendo-os do contato com os doentes e assim o isolamento dos doentes ganhou muitos adeptos, principalmente na Idade Média (do século V ao XV). Nessa época, chegaram a existir na Europa, 19.000 "leprosários", nos quais os doentes ficavam confinados. A sífilis e outras doenças sexualmente transmissíveis no final de século XV e a "loucura" no século XVII passaram a ocupar o lugar da hanseníase nas estruturas físicas desses leprosários, tendo ocorrido o mesmo processo de exclusão social dos doentes.¹⁷

Parece, também, surgir com a hanseníase e a sífilis, o conceito de "grupo de risco", pois se associava a doença a determinados subgrupos de uma população, raça, país ou região geográfica. Os europeus particularmente sempre se eximiam de qualquer responsabilidade sobre essas doenças, considerando-se apenas "visitados" pelas "pragas" oriundas do Oriente, África e até do Novo Mundo. O espírito nacionalista fazia com que a doença sempre fosse considerada "do outro", "do estrangeiro"; assim, a sífilis recebeu denominações como "doença francesa" ou "*morbus gallicus*", pelos italianos e ingleses; "mal italiano", pelos franceses; em Portugal recebeu o nome "doença castelhana"; no Japão, "doença portuguesa".¹⁸

Ainda hoje, essa visão da doença como punição divina e a associação a "inimigos" externos permanece viva na sociedade, como ficou demonstrado no pânico causado pela epidemia mundial da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) e mais recentemente da síndrome da insuficiência respiratória aguda (SARS). Essa representação social desfavorável das doenças pode produzir, por parte do Estado, ações discriminatórias e com características autoritárias, pois se organizam "campanhas" para "combater" o "inimigo".

A identificação dos agentes causais da sífilis e da hanseníase, *Treponema pallidum* e *Mycobacterium leprae*, respectivamente, ocorreu logo após o surgimento da bacteriologia em fins do século XIX e início do século XX. Armauer Hansen, em 1873, identificou o *Mycobacterium leprae*, demonstrando pela primeira vez um microrganismo como causa de uma doença infecciosa. Em

1905, Schaudinn e Hoffmann evidenciaram o agente da sífilis, denominando-o *Spirochaeta pallida*. A demonstração dos agentes causadores possibilitou uma abordagem mais racional para as medidas de combate às duas doenças, afastando os conceitos religiosos ou mágicos que impregnavam os conhecimentos até então. Mas, o conceito unicausal e o biologicismo, pelo qual uma doença é explicada apenas pela ação dos microrganismos nos tecidos e órgãos humanos, mostraram-se insuficientes para a compreensão do fenômeno da doença.

Também o desenvolvimento e emprego de medicamentos eficazes para o tratamento de ambas as doenças ocorreu em datas muito próximas. Em 1941, Faget, e em 1946, Chochrane, empregaram a sulfona por via parenteral e Lowe, em 1947, por via oral, sendo esse o primeiro medicamento considerado eficaz contra a hanseníase. Com a sífilis, o uso do arsênio-benzeno, em 1910, proposto por Erlich, iniciou a fase da quimioterapia das doenças. Com a introdução da penicilina, em 1943, a sífilis mostrou uma queda dramática na incidência e na prevalência. A demonstração da eficácia dessas drogas causou grande euforia entre os profissionais da saúde da época. Acreditava-se que o emprego de medidas de caráter exclusivamente técnico que pudesse erradicar as doenças.¹⁹

Ainda hoje, as duas doenças têm posição privilegiada, em termos de recursos terapêuticos eficientes disponíveis para o tratamento. A Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza o uso da penicilina benzatina, em duas doses de 2.400.000 UI, via intramuscular, com intervalo de 7 dias, para os casos de sífilis recente e três doses nos casos de sífilis tardia. Doentes alérgicos à penicilina podem utilizar tetraciclina ou eritromicina. Na hanseníase é recomendado pela OMS um esquema de dose única de rifampicina, ofloxacina e minociclina para pacientes com lesão única. Dapsona diariamente e rifampicina em dose mensal, por 6 meses, para pacientes com 1 a 5 lesões cutâneas. Dapsona e clofazimina diariamente e rifampicina mensal, por 12 meses, para pacientes com mais de cinco lesões cutâneas e ou com baciloscopia positiva. Os índices de recidivas pós-tratamento são considerados inexpressivos.

O tratamento da hanseníase é realizado atualmente em regime ambulatorial, só requerendo internação eletiva para pacientes com complicações eventuais. Foi abolida a compulsoriedade da internação, que persistiu no Brasil até 1963²⁰. A política de preterir a hospitalização priorizando o atendimento na rede de postos de saúde e ambulatórios de especialidades tornou o tratamento da hanseníase mais eficiente e melhorou as relações sociais do doente, porém a doença como um problema sócio-cultural permanece e exige atenção dos profissionais de saúde para esse aspecto.²¹ Apesar da existência de medicamentos eficientes e disponíveis em grande parte da rede de serviços públicos no Brasil, a estratégia de intervenção, baseada no diagnóstico precoce e tratamento eficaz, não foi suficiente para atingir as metas de eliminação das duas doenças como um problema de saúde pública. Metas previstas para se considerar a hanseníase como "eliminada" não foram atingidas. O componente socioeconômico tem grande importância na manutenção da hanseníase como endemia, pois a mesma foi praticamente eliminada, na Europa, no final do século XIX, quando ainda não existiam agentes quimioterápicos eficientes⁶. Esse fato demonstra que estratégias de enfrentamento que não considerem os vários aspectos sociais, culturais e econômicos envolvidos podem estar fadadas ao

insucesso. Identificar a origem de crenças estabelecidas e enraizadas no imaginário das pessoas, é importante para o entendimento de determinados problemas, como, por exemplo, a baixa adesão ao tratamento. O planejamento e a execução das ações de controle exigem uma visão ampliada dos fatores envolvidos no complexo saúde-doença.

A sífilis, nos anos 40 e 50, após a introdução da penicilina no seu tratamento, experimentou uma marcante queda no número de doentes mas voltou a emergir, após os anos 60 e 70, com a maior liberalidade sexual, impulsionada pelo uso de contraceptivos orais e mudanças de costumes e valores. Se para a redução do número de doentes com hanseníase nos países desenvolvidos a transformação socioeconômica foi, por si só, fundamental, o mesmo não parece ser possível na sífilis. Há necessidade de mudanças comportamentais como a redução de parceiros sexuais e o uso consistente de preservativos. Também são indispensáveis o diagnóstico e tratamento precoces, o aconselhamento sensível aos aspectos sócio culturais e antropológicos e o aumento na capacidade de detecção e intervenção.

Interfaces quanto a clínica e diagnóstico laboratorial

As manifestações clínicas mais freqüentes das duas doenças, têm como palco a pele. Na sífilis, os diversos tipos de lesões vão-se sucedendo ao longo do tempo, em períodos denominados como primário, secundário e terciário, com características lesionais próprias. De modo arbitrário, considera-se sífilis recente o primeiro ano de evolução e sífilis tardia após este período. Na hanseníase, o quadro inicia-se com uma forma clínica denominada indeterminada e pode evoluir para um espectro em que se encontra uma forma de alta resistência imunológica individual (hanseníase tuberculóide) e outro em que há pouca ou nenhuma resistência (hanseníase virchowiana), existindo ainda uma forma intermediária (hanseníase dimorfa ou borderline).

Praticamente todas as formas de lesões dermatológicas existentes, como manchas, pápulas, tubérculos, nódulos, placas e infiltrações, podem ser encontradas nas duas doenças em suas diversas formas ou fases, de modo único ou em diversas combinações, tornando o diagnóstico clínico difícil, pois muitas vezes as lesões não são específicas e é preciso fazer o diagnóstico diferencial com um grande número de outras dermatoses.

Para a confirmação do diagnóstico da hanseníase são empregados inicialmente os testes de avaliação da sensibilidade térmica, dolorosa e tátil nas zonas cutâneas afetadas. A baciloscopia de linfa cutânea permite categorizar os doentes em pauci ou multibacilares. A histopatologia convencional possibilita a confirmação do diagnóstico, mesmo quando os bacilos não são identificados. O acometimento de filetes nervosos pelo infiltrado inflamatório é a principal evidência indireta da presença do bacilo. A imunistoquímica e as técnicas de biologia molecular (hibridização e reação da polimerase em cadeia – PCR), são capazes de identificar bacilos em tecidos e fluídos orgânicos, porém ainda há necessidade de otimização dessas técnicas.

O diagnóstico da sífilis pode ser confirmado por meio de pesquisa direta do treponema em campo escuro em esfregaços das lesões. Os exames sorológicos ditos não-treponêmicos como o VDRL e os específicos como o TPI (*T. pallidum* immobiliza-

tion test) e o FTA-Abs são os mais utilizados. É importante destacar que pacientes portadores de hanseníase nas formas dimorfas e virchowiana produzem grande quantidade de anticorpos inespecíficos, os quais podem produzir resultado positivo no VDRL e, em conseqüência, um falso diagnóstico de sífilis.

Também o exame histológico da sífilis e da hanseníase pode mostrar quadros em que é muito difícil se estabelecer o diagnóstico diferencial. Na hanseníase o infiltrado inflamatório é granulomatoso nas formas tuberculóide e borderline e, mesmo que não se demonstre a presença de bacilos, o acometimento de filetes nervosos pelo infiltrado é considerado uma prova indireta da presença deles. Na sífilis é característico o edema e a proliferação de células endoteliais dos vasos dérmicos e a presença de plasmócitos entre as células do infiltrado inflamatório.

Nas sífilis secundária e terciária pode ser observado um infiltrado inflamatório granulomatoso, com células plasmocitárias de permeio. Os métodos de imunofluorescência e imunistoquímica podem identificar determinantes antigênicos das espiroquetas, na junção dermoepidérmica ou dentro e ao redor de vasos sanguíneos, mas em geral não são utilizados na rotina. Através da microscopia eletrônica, demonstra-se a presença de treponemas nos espaços intercelulares e dentro de células da pele, como queratinócitos, fibroblastos, células endoteliais e nas células do revestimento de fibras neurais. Esse acometimento, pelo *T. pallidum* das células que revestem as fibras neurais, explica o fato de o infiltrado inflamatório assumir, às vezes, uma disposição perineural, simulando hanseníase. No presente caso, essa característica da infiltração do perineuro pelas células inflamatórias do granuloma, foi determinante para o erro no diagnóstico inicial.

O acometimento do tecido perineural na sífilis pode promover alteração sensitiva nas lesões de sífilis e assim dificultar ainda mais o diferencial com a hanseníase que tem na hipoestesia ou anestesia lesional sua característica clínica principal. Essa questão leva a refletir sobre a atual estratégia de diagnóstico empregada pelos programas de controle da sífilis e hanseníase nos países pouco desenvolvidos, os quais detêm o maior número de pessoas acometidas. Para a universalização do atendimento e expansão da cobertura, adotou-se um modelo de assistência médica de baixa complexidade, executado por pessoal não especializado e nesse contexto o diagnóstico da hanseníase e da sífilis necessitou ser simplificado. A hanseníase é diagnosticada e os pacientes incluídos nos diferentes protocolos de tratamento tendo como base apenas os aspectos clínicos²². A sífilis, por sua vez, foi incluída dentro dos protocolos de diagnósticos síndromicos que dispensam o uso de técnicas laboratoriais para a confirmação do diagnóstico. Essa simplificação do diagnóstico possibilitou o surgimento de questões que ainda precisam ser solucionadas com a falta de equidade no atendimento, pois foi estabelecida uma classe de pessoas que são atendidas em grandes centros e têm seu diagnóstico realizado com maior precisão, pois se pode confirmar a suspeição clínica com exames complementares. Por outro lado, há um subgrupo populacional em que o diagnóstico é estabelecido apenas pelas manifestações clínicas e, como exemplifica o caso aqui apresentado, nem sempre o diagnóstico clínico é confiável. Outra questão diz respeito à adoção de medidas ainda não totalmente referendadas pelo conhecimento científico, pois, pelo menos no caso da hanseníase, são poucos e insuficientes os estudos que verificaram a eficiência do diagnóstico estabelecido com base apenas nas manifestações clínicas.²³

CONCLUSÃO

O caso clínico aqui relatado evidencia que os programas de controle da sífilis e da hanseníase devem ter uma preocupação constante com a qualidade do diagnóstico, sendo desejável a existência de uma rede hierarquizada que possa dispor de exames complementares em diferentes níveis de complexidade para auxiliar o diagnóstico clínico quando necessário. A precisão do diagnóstico tem grande importância individual e epidemiológica, pois um caso não diagnosticado pode manter a cadeia de transmissão da doença e o paciente pode evoluir para formas clínicas mais graves. Um falso diagnóstico fará com que o doente use medicamentos desnecessários, seja submetido a um irreparável estresse emocional e social, e demandará mais trabalho das equipes de saúde.²⁴

Os diferentes aspectos observados na evolução histórica dessas doenças, devem ser objeto de estudo das equipes de saúde, pois possibilitam melhor compreensão de certas questões encontradas nas atividades de rotina, como a não aderência ao tratamento, motivada, entre outras causas, por representações sociais incorretas da doença, presentes no imaginário dos doentes. O estudo das interfaces existente entre sífilis e hanseníase permite observar padrões de comportamento da sociedade frente a doenças infecto-contagiosas e a experiência adquirida no enfrentamento dessas duas endemias pode nortear a formulação de estratégias de controle de outras doenças como por exemplo a aids.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- OPROMOLLA, D.V.A. - A clínica da hanseníase. *Hansen Int*, 24(1):1-2, 1999.
- SEHGAL, V.VN., LAI, S., JAIN, S., BHATTACHARYA, S.N., THAPPA, D. M., LOGANI K.B. - Secondary syphilis mimicking borderline (BT) leprosy. *J Dermatol*, 20(2):102-104, 1993.
- FONSECA, E., GARCIA-SILVA, J., POZO, J., YEBRA, M.T, CUEVAS, J., CONTRERAS, F. - Syphilis in na HIV infected patient misdiagnosed as leprosy. *Journal of Cutaneous Pathology*, 26(1):51-54, 1999.
- PIZZARRO, A., FONSECA, E., ANCIONES, B., LARA, M., CONTRERAS, F. - Long-term undiagnosed syphilis with clinical presentation of meningitis. *Clin Esp Dermatol*, 16:125, 1992.
- PENNINI, S. N. - *Detection of leprosy in the State of Amazon, Brasil*. Cardiff: UWCM, 1995. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - University of Wales College of Medicine, 1995. 72p.
- TALHARI, S., NEVES, R.G. *Hanseníase*. Manaus: Tropical, 1997.
- WHO. - Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted diseases: overview and estimates. Geneve: WHO, 2000.
- ANDRADE, V. - A eliminação da hanseníase no Brasil. *Hansen Int*, 25(2):177-179, 2000.
- FENTON, A. K., NICOLL, A. KIGHORN, G. - Ressurgence of syphilis in England: time for more radical and nationally coordinated approaches. *Sexually Transmitted Infections*, 77:309-310, 2001.
- SOARES, M. S., ROQUE, O.C., BARBOSA, C.S., et al. - Relato preliminar de reflexões sobre prevenção e impasses no enfrentamento e doenças transmissíveis de origem sócio ambiental. *Informe Epidemiológico do SUS*, 11(3):167-176, 2002.
- TURK, J.L. - Sir James Simpson: leprosy and syphilis. *J R Soc Méd.*, 87(9):549-551, 1994.
- VEITH, I. - Parallels between AIDS, leprosy and syphilis. *Hawaii Med J.*, 51(11): 298, 1992.
- BRASIL. M.S. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. *Guia para o Controle da Hanseníase*. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil, 2002. 90p (Série Cadernos de Atenção Básica, 10) (Série A. Normas e Manuais Técnicos,111)
- OROZCO, L.C., SARMIENTO, C., RODRIGUEZ, G. - Historia. In: Rodriguez,G, et al. - *Lepra*. Bogotá: Instituto Nacional de Salud, 1996. p
- MORTON, R.S., RASHID,S. - "The syphilis enigma": the riddle resolved? *Sexually Transmitted Infections*, 77:322-324, 2001.
- SAMPAIO, S.A.P., RIVITTI, E.A. - Sífilis e Treponematoses Doenças Sexualmente Transmissíveis. In: Sampaio, S.A.P., Rivitti, E. A. - *Dermatologia*. São Paulo: Artes Médicas,1998. p.489-504.
- GARCIA, J.R.L. - Entre a "loucura" e a hanseníase: interfaces históricas das práticas e políticas instituídas. *Hansen Int*, 26(1):14-22, 2001.
- SCLLIAR, M. - *A paixão transformada*. São Paulo: Companhia das Letras,1996.
- BEHELLI, L.M., CURBAN. G.V. - Treponematoses. In: Bechelli, L.M., Curban, G.V. *Compêndio de Dermatologia*. São Paulo: Atheneu, 1975.
- MONTEIRO, Y.N. - Hanseníase: história e poder no Estado de São Paulo. *Hansen Int*, 12(1):1-7, 1987.
- YAMANOUCI, A. A. et al. - Hanseníase e sociedade: um problema sempre atual. *An bras Dermatol.*, 68(6):369-404, 1993.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION EXPERT COMMITTEE ON LEPROSY. - *Seventh Report. Technical Report Series 768*, 1998.
- ASHOK, K. et al. Diagnosis efficiency of paramedical workers in leprosy. *Lepr Rev*, 56:309-314,1985.
- INTERNATIONAL LEPROSY ASSOCIATION. Diagnosis and classification of leprosy. In: Report of the International Leprosy Association Technical Fórum, 2002, Paris. *Int J Lepr*, 73: S17-S26, 2002.

Endereço para correspondência:

ANTONIO PEDRO MENDES SCHETTINI

Rua Benjamin Lima, nº16, Quadra 36

69044-040 - Jardim Belvedere. Manaus/Amazonas.

E-mail: apms@horizon.com.br

Recebido em: 10/3/04

Aprovado em: 29/03/04

*Carta ao Editor**Dois Anos sem Vitiello*

Nersito,

Acho que essa história começou no princípio dos anos 70. Teria sido 73? Diz aí que você sempre me ajudou com as datas.

Lembro que você escrevia umas cartas para o Nahoum, cartas deliciosas sobre um assunto tabu na época, sexualidade.

O Jean me mostrava a troca de correspondências no clube da Placenta na quarta-feira e em reuniões da diretoria da FEBRASGO, ele era o Secretário Executivo e eu secretário do Paulo Belfort então presidente.

Um dia entrei no papo de vocês mandando um bilhete em que dizia “Porque sexo só com o João? Eu também gosto, porque você não escreve umas cartas para mim também?”

Coisa de bicão, de metido, lembra? E foi assim que iniciamos uma deliciosa correspondência sobre sexualidade, GO, política da FEBRASGO e sobre a vida essa coisa que roubaram de você, meu mano.

Pessoalmente, só nos vimos meses depois, acho que no clube da Placenta.

E depois? Depois você passou a fazer parte do universo à minha volta. Assim como um ponto de apoio como aquele que Arquimedes pedia junto com uma alavanca para mover o mundo.

E movíamos mesmo o mundo da GO e da Sexologia, além de tudo o mais que tinha valor ético.

Lembra da troca de cartas por discordâncias na FEBRASGO? Era o tempo em que FEMINA publicava tudo. Diz aí quando foi?

Lembra que você, o Jean e eu fizemos mil planos para a FEBRASGO quando virei o Secretário Executivo?

E quando no “escritório”, aquele maravilhoso botequim de petiscos, em frente ao Instituto Biológico, é esse o nome? Eu, você e o Ricardão perpetramos a Comissão Nacional de Sexologia da FEBRASGO? Quando foi mesmo?

E o “I Encontro Nacional de Sexologia” em que iniciamos o sexo em ginecologia? Foi quando você, o Jean, o Ricardo e eu atuamos para trazer ao meio médico além do Araguari, a Martinha, a Heleninha e a Carminha? E que meninas lindas, inteligentes elas eram né?

Quem diria que a Martinha fosse acabar prefeita de Sampa, né? E os “entreveros” com Araguari e o Nahoum que resultaram na SBRASH, sua eterna paixão?

Pois é, você meu irmãozinho, virou a Anette, eu a Maura e o Araguari Charlotte, depois, você tornou-se o Jelson, companheiro do Compadre Bastos, em andanças de sonhos e fantasias pelo Rio e São Paulo, lembra?

E o Tratado de Assistência Pré-natal? E o de Reprodução Humana? E a Revista da SBRASH que você manteve mais de 12 anos, né?

E a Persona? E a recuperação da SBRASH que levou um tombo quando viajou de Curitiba para Belo Horizonte?

Pois é, Nersito, quase trinta anos de andanças pelo Moraes, pela Boca do Lixo e do lucro, pelo Baixo Humaitá, por Cuba, Argentina, Europa ... sei lá.

Olha, cara, o pessoal no Baixo Humaitá está mandando lembranças, o Maneco, o Marcito, o Ricardão, o Lima, o Moraes e todos aquelas moças que você seduzia com sua mansidão irresistível.

Vai lá, meu, corrige aí como sempre corrigimos coisas um do outro, afinal tudo que produzíamos era propriedade de nós dois mesmo, né?

Bom, aguardo resposta e embora você possa achar pieguice, se isso fosse escrito com caneta tinteiro como no passado, você ia ver nas marcas de tinta, as lágrimas.

Seu Paulo Canella



Sociedade Brasileira de SBDST Doenças Sexualmente Transmissíveis

Ficha de Sócio

Nome: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____

Tel: () _____ Fax: () _____ E-mail: _____

CPF: _____ Carteira de Ident.: _____ CRM: _____

Instituição de Trabalho: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____

Tel: () _____ Ramal: _____ Fax: () _____

Cargo/Função: _____

Obs.: _____

VALOR DA ANUIDADE: R\$ 100,00

Assinatura: _____

IMPORTANTE:

- Este valor inclui a assinatura do **DST-JBDST**, com direito a receber gratuitamente, em seu domicílio, todos os números publicados no período de sua anuidade (em geral 4 exemplares).
- Enviar **cheque nominal e cruzado** para a **Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis**
Av. Roberto Silveira, 123 - Icaraí - Niterói - RJ - CEP: 24230-150
- Se residente em Estado que possui Regional, enviar o pagamento para a mesma:
AMAZONAS: SBDST - AM - Rua Codajás, 24 - Cachoeirinha - Manaus - AM - CEP: 69065-130 - A/C Dr. José Carlos G. Sardinha
CEARÁ: SBDST - CE - Rua Carolina Sucupira, 770, aptº 202 - Aldeota - Fortaleza - CE - CEP: 60140-120 - A/C Dr. Ivo Castelo Branco Coêlho
ESPÍRITO SANTO: SBDST - ES - Rua Jair Andrade, 315 - Praia de Itapoã - Vila Velha - ES - CEP: 29101-700 - A/C Dra. Maria Angélica Espinosa
GOIÁS: SBDST - GO - Assoc. Méd. de Goiás, DPTO GO, Av. Mutirão, 2653 - Setor Marista - Goiania - GO - CEP: 74155-020 - A/C Dra. Rosane Alves
PARANÁ: SBDST - SOGIPA - Rua Buenos Aires, 995, Curitiba - PR - CEP: 80250-070 - A/C Dr. Newton Sérgio de Carvalho
PERNAMBUCO: SBDST - PE - Rua Benfca, 352 - Madalena - Recife - PE - CEP: 50750-410 - A/C Dra. Maria Luiza Menezes Bezerra
RIO DE JANEIRO: SBDST - RJ - Av. Roberto Silveira, 123 - Icaraí - Niterói - RJ - CEP: 24230-150 - A/C Dr. Mauro Romero Leal Passos
RIO GRANDE DO SUL: SBDST - RS - Av. Goethe, 111 - Rio Branco - Porto Alegre - RS - CEP: 90430-100 - A/C Dr. Mauro Ramos
SÃO PAULO: SBDST - SP - Rua. Don Francisco de Campos Barreto, 145, Campinas - SP - CEP: 13092-160 - A/C Dr. Paulo Giraldo

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 pelo 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, em três cópias impressas em folha de papel branco, tamanho A4 (210X297mm) e em disquete, 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 sobrenomes; (e) a titulação mais importante de cada autor; (1) 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 porque 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. 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

É indispensável envio de cópia de parecer de comitê de Ética nos casos de artigos originais completos.

- Artigo em periódico
- (1) BUENO, S.M.V., MAMEDE, MV. - Comportamento das Profissionais do Sexo: relacionado a DST Aids. *DST - J bras. Doenças Sex Transm*, 9(3):4-9, 1997
- 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: *ABJA, IMS, 1994.*
- Trabalho apresentado em congresso ou similar já publicado
- (4) TOMPSON, N. LILLO, P. - The Crescent Problem 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.

- **Discussão:** Uma das partes mais importantes do trabalho é comparar discutindo os resultados. Se a metodologia é o coração do trabalho, a discussão é a alma.

- **Conclusão:** 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.

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 “Conclusion”. Os descritores devem fazer parte da lista de “Medical Subject Headings” do *Index Medicus*. Conforme constam na publicação citada pela BIREME. Abaixo do resumo, fornecer três a seis descritores, que são palavras-chave ou expressões-chave que auxiliarão a inclusão adequada do resumo para os bancos de dados bibliográficos. Empregar descritores integrantes da lista de “Descritores em Ciências da Saúde”, elaborada pela BIREME e disponível nas bibliotecas médicas.

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) “Conclusão”. 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. A “conclusão” deve ser apresentada, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar a conclusão 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 a 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 (todas em folhas separadas).

Cartas ao editor: O envio de cartas ao editor comentando, discutindo ou criticando os artigos publicados no 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

- BIREME — Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. DeCS — Descritores em Ciências da Saúde: lista alfabética — T ed. rev. amp. São Paulo: BIREME, 1992, III.
- International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *JAMA*, 1993, 169:2282-2286
- HAYNES, R.B., MULROW, CD., I-IUTH, E.J., ALTMAN, D.J., GARDNER, M.J. - More informative abstracts revisited. *Ann. Inter. Med.*, 1990, 113: 69.76.

Os trabalhos deverão ser enviados para:

DST - *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*
Associação Médica Fluminense
Av. Roberto Silveira, 123, Icaraí
Niterói - RJ - CEP 24230-150 - Brasil
A/C: Prof. Mauro Romero Leal Passos