

ISSN 0103-4065

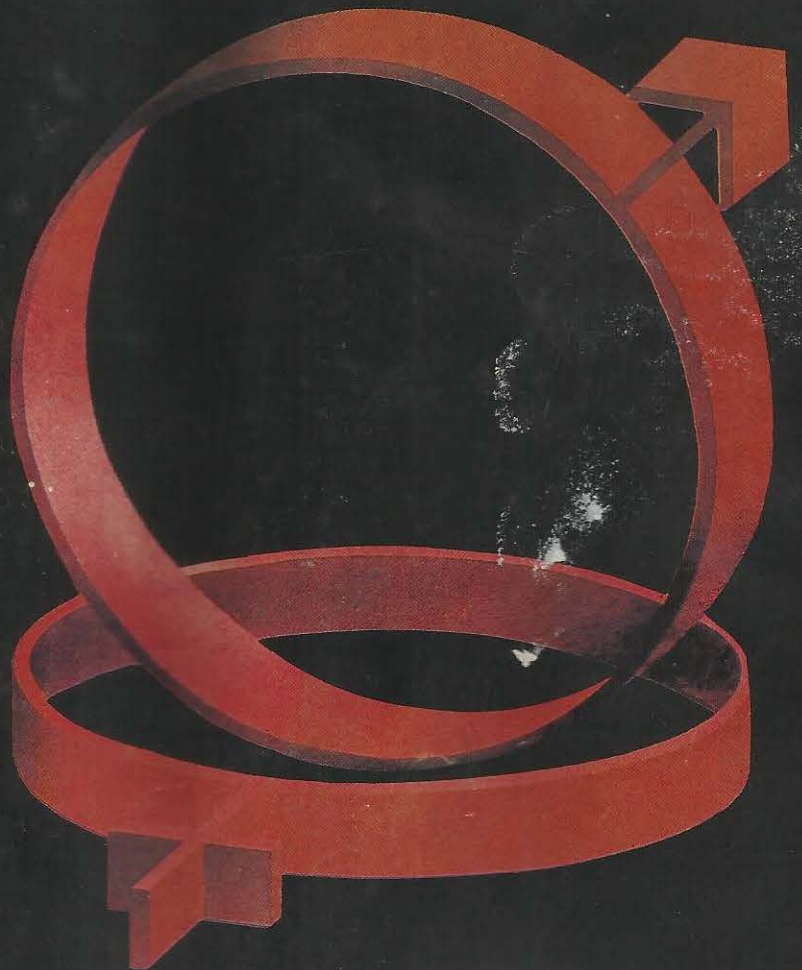
DST

SBDST



Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis
Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis
Órgão Oficial do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis
MIPICMB/CCM/ Universidade Federal Fluminense

Suplemento-1994



DST

DST - J. Bras. Doenças Sex. Transm. / Vol 6 - Supl. 1 - Novembro de 1994 - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis.
Av. Roberto Silveira, 123 - Niterói - Rio de Janeiro
-24230 - Tels.: (021) 710-1549 e 711-4766

Diretoria

Presidente: Gutemberg Leão de Almeida Filho
1º Vice-Presidente: Tomaz Barbosa Isolan
2º Vice-Presidente: Renato Souza Bravo
1º Secretário: Tegnus Vinicius Depes de Gouvea
2º Secretário: João Luiz Schiavini
1º Tesoureiro: Rubem de Avellar Goulart Filho
2º Tesoureiro: José Trindade Filho
Diretor Científico: Mauro Romero Leal Passos

Conselho Editorial

Editor Chefe
Mauro Romero Leal Passos
Co-Editores
Cristiane Guimarães Fonseca
Gutemberg Leão de Almeida Filho
Humberto Jones Abrão
Nero Araújo Barreto
Paulo da Costa Lopes
Roberto Salles

Comissão Editorial

Antonio Carlos Pereira Júnior
Anna Ricordi Bazin
Eliane Dinau Leal Passos
Eva Mila Miranda de Sá
Délcio Nacif Sarruf
Gesmar Volga Haddad Herdy
Italvar Cruz Rios
Izabel Cristina F. Paixão
José Augusto Pantaleão
José Trindade Filho
Ledy do Horto dos Santos Oliveira
Marcelo Faulhaber
Márcia Ramos e Silva
Ney Francisco Pinto Costa
Paulo Sérgio Vieiro Naud
Raimundo Diogo Machado
René Garrido Neves
Sílvia Mª Baeta Cavalcanti
Tegnus Vinicius Depes de Gouvea
Tomaz Barbosa Isolan
Vilma Duarte Câmara
Walter Tavares
Comissão Editorial Internacional
Juan Carlos Fichman (Argentina)
François Catalan (França)
Raul Vignale (Uruguai)
Felipe Aroça (Equador)
Juan Paciel (Uruguai)
Miguel Roca (Bolívia)
Lola Bou Campe (Espanha)
Luiz Olma (Espanha)
Ahmed Latif (Zimbawe)

Órgão Oficial do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis
MIP / CMB / CCM
Universidade Federal Fluminense

Rua Hernani Mello, 101 - 24210-130 - Niterói - RJ
Tel.: (021) 719-4433 (Fax) 719-2588
Tel.: (021) 717-8080 Ramal 296

Reitor da UFF
Prof. Luiz Pedro Antonas

Pró-Reitor de Pesquisas e Pós Graduação
Prof. Edmundo Antonio Soares

Pró-Reitor de Planejamento
Prof. Walter Pinho da Silva Filho

Pró-Reitor de Assuntos Acadêmicos
Prof. Maria Helena da Silva Paz Faria

Pró-Reitor de Extensão
Prof. Cresus Vinicius Depes de Gouvêa

Diretor do CCM
Prof. Roberto de Souza Salles

Diretor do Instituto Biomédico
Prof. Jorge Mamede de Almeida

Chefe do MIP
Prof. Afonso Celso Coelho

Chefe do Setor de D.S.T.
Prof. Mauro Romero Leal Passos

Colaboradores do Setor de DST no JBDST

Auri Vieira da Silva Nascimento
Marcia Luzia de Abreu Maia
Alberto Saraiva Tiburcio
Emerson Carluccio
Vandira Maria dos Santos Pinheiro
Maria Helena Pais Cunha de Oliveira
Carlos Alberto de Oliveira
Elizabeth Alvarez Gomez
Lilian Cristina Gomes da Rocha
Luiz Alberto Peroza Marin
Erika Ferraz de Gouvea
Jairo Lima Cardoso
Rosane Rosa Pereira
Alcina Mª P.F. Teles de Souza

ALDEIA

Revistas Médicas Setorizadas

Editor: Herminio A. Cardozo Fº
Secretária: Michelle Tadeu

Jornalista Responsável:
Sônia Maria P. Ferreira - MTb 17.624

Tráfego: Francisco J.A. Guimarães

Editoração Eletrônica/Scanner:
Leonardo A. Costa e Ildelfonso G. M. Filho

Tragem: 5.000 exemplares

Publicidade: Herminio Cardozo
Tel.: (FAX) (021) 280-2839

Direcionamento e Distribuição:
O Jornal Brasileiro de DST é direcionado aos sócios da SBDST, Urologistas, Ginecologistas, Assinantes, Bibliotecas, Centros de Estudo, Centros de Referência, Bancos de Sangue e Entidades afins. Entidades que mantêm convênio.

Endereço Científico /Scientific Address

ALDEIA Editora e Gráfica Ltda.
Rua Cardoso de Moraes, 399 - Sobrado
CEP 21.032-000 - Tel.: (FAX) 280-2639
Bonsucesso - Rio de Janeiro - RJ

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

Índice

- 5** **Terapêutica Antimicrobiana em Doenças Sexualmente Transmissíveis.**
Mauro Romero Leal Passos e Emerson Carluccio
- 16** **Ação do Interferon *in vitro* na Infecção por Papilomavírus.**
Ledy do Horto dos Santos Oliveira, Isabel de Palmer Paixão Frugulhetti, Sílvia Maria Baeta Cavalcanti, Adalberto Augusto de Lima Cruz, Tegnus Vinicius de Gouveia e Mauro Romero Leal Passos.
- 20** **Bactérias Patogênicas com Múltipla Resistência a Antibióticos.**
Cícero Carlos de Freitas e Alexandre Gil de Freitas.
- 25** **Infecção por Cytomegalovírus em pacientes HIV positivos do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ.**
Sérgio Lisbôa Machado, Thaís Lisbôa Machado, Fernando Portela Câmara, Raimundo Diogo Machado.
- 34** **Sugestões para Leitura.**

Apresentação

Eis o nosso **Suplemento** do **Jornal Brasileiro de DST de 1994**.

Conforme nos propuzemos, ele dá continuidade ao volume 6 de 1994, cujo último número será o **JBDST -Volume 6 - nº 4 - Dezembro de 1994**.

Esperamos que este **Suplemento** seja do agrado de **nossos** leitores, pois, estamos apresentando nesta edição, alguns trabalhos que consideramos de importância fundamental na abordagem das DSTs: **Terapêutica Antimicrobiana em DSTs; Ação do Interferon *in vitro* em infecção por Papilomavírus; Bactérias Patogênicas de Múltipla Resistência a Antibióticos e Infecção por Cytomegalovírus em Pacientes HIV Positivos do HUCFF/UFRJ.**

As experiências ora apresentadas, refletem a boa acolhida do **Jornal Brasileiro de DST** junto à comunidade científica brasileira, que procurava espaço para publicação e encontrou-o no **JBDST**.

Esperamos poder merecer de todos, anunciantes, autores e colaboradores a confiança e o prestígio oferecidos em 1994, desejando a todos um **Feliz Natal e Ano Novo** repleto de alegrias e realizações.

Os editores.

Terapêutica Antimicrobiana em Doenças Sexualmente Transmissíveis (DSTs)

Mauro Romero Leal Passos*, Emerson Carluccio**

Tratamento da pessoa

O tratamento das doenças infecto-contagiosas apresenta aspectos médico-sociais imediatos, com responsabilidades divididas entre o profissional e o cliente. Ao médico cabe atender dentro dos melhores padrões possíveis, instruindo sobre os cuidados pessoais, divulgando informações epidemiológicas e sua importância na transmissão da doença. O cliente, conscientizado do seu problema, colabora para sua recuperação e responsabiliza-se para bloquear ou minimizar os elos de transmissão.

Em geral, tais fatos são aceitos e praticados na maioria das moléstias infecto-contagiosas e já fazem parte do conhecimento popular. No entanto, em relação às denominadas doenças sexualmente transmissíveis, no final do século XX surgem, com frequência, dificuldades, contradições e as chamadas *situações delicadas*, dificultando uma abordagem mais abrangente nestas afecções.

As transformações rápidas e radicais ocorridas na sociedade humana nos últimos quarenta anos trouxeram inúmeros fatos inéditos em suas várias manifestações. A patologia humana, como espelho destas alterações, acompanhou estas mudanças dos pontos de vista qualitativo e quantitativo. Em relação às doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), relacionam-se os seguintes fatos: uso abusivo dos antibióticos, os anticoncepcionais modernos, os meios de comunicação e de transporte, as várias dimensões da manifestação da sexualidade, a mulher em seus novos papéis sociais, as novas modalidades de casamento, a situação da família, o fenômeno das metrópoles e megalópoles, o amplo uso dos tóxicos.

No final da década de cinquenta houve uma perigosa ilusão quanto ao desaparecimento destas afecções e, talvez, este fato tenha resultado em perda de motivação no estudo, ocasionando um despreparo das novas gerações médicas e um afrouxamento das medidas sanitárias de controle.

A dinâmica destes fatos desenhou um controle, em estilo moderno referente à epidemiologia e manifestações clínicas.

* Professor -adjunto, Chefe do Setor de DSTs (MIP/CMB/CCM) e Coordenador do Curso de Especialização em DSTs da Universidade Federal Fluminense. Doutor em Ciências: Microbiologia - Universidade Federal do Rio de Janeiro.

** Médico, Aluno do Curso de Especialização em DSTs - Setor de DSTs - Universidade Federal Fluminense

Apesar da revolução dos costumes, amplamente divulgada e assumida de maneira aparente, o cotidiano do consultório médico denuncia os tabus vigentes em relação à sexualidade e à presença dessas moléstias.

As secreções purulentas, as ulcerações e vegetações dos órgãos geniturinários carregam aos seus portadores uma ameaça maior do que a realidade clínica exprime. O temor de lesões deformantes do genitais, a ameaça à fertilidade, a sensação de *sujeira* e de algo repugnante ligado à sexualidade podem atingir níveis geradores de futuros problemas.

O medo e a culpa, pelo possível contágio do parceiro, podem determinar reações depressivas e estados de intensa ansiedade e angústia. De repente, uma destas doenças invade a privacidade de um casal, denunciando outras ligações amorosas que podem colocar em perigo a continuação desse par. De maneira inusitada, esses microrganismos demonstram a fragilidade desse tecido social em que são impressos em cores vivas os mais variados graus de liberdade nas uniões afetivas.

O medo e a culpa, pelo possível contágio do parceiro, podem determinar reações depressivas e estados de intensa ansiedade e angústia. De repente, uma destas doenças invade a privacidade de um casal, denunciando outras ligações amorosas que podem colocar em perigo a continuação desse par. De maneira inusitada, esses microrganismos demonstram a fragilidade desse tecido social em que são impressos em cores vivas os mais variados graus de liberdade nas uniões afetivas

O papel social do médico e de qualquer elemento da equipe de saúde torna-se cada vez mais importante, difícil e desafiador.

Na abordagem clínica desses clientes, a sensibilidade, o conhecimento técnico e o bom senso devem ser parte de um todo.

No tratamento de uma pessoa com DST, talvez mais fácil, ou mais didático, seja também recomendar o que *não se deve fazer*:

- Ter uma atitude preconceituosa sobre a sexualidade.
- Emitir diagnósticos baseados em suposições; sem averiguar dados clínicos e laboratoriais.
- Não convidar o cliente para uma atitude reflexiva sobre o problema, não fornecendo informações básicas.
- Tomar uma atitude de juiz.
- Ignorar toda a trama emocional e existencial envolvida no caso.

Tratamento da infecção

Apesar do exposto anteriormente, é básica a terapêutica antimicrobiana e para tanto dividiremos a apresentação por patologia.

Deve-se ressaltar que cada Serviço, após analisar os vários fatores envolvidos nas doenças, juntamente com as possibilidades sócio-econômicas e culturais de cada paciente, deve desenvolver suas opções terapêuticas; contudo não devem ser desprezadas as características farmacocinéticas de cada droga, bem como as intercorrências clínicas ou limitações que, porventura, apresente o paciente.

Gonorréia

Tratamento

São inúmeros os tratamentos preconizados, todos apresentando vantagens e desvantagens, assim como níveis de cura de 90% a 95%. Assim sendo, há necessidade do retorno do paciente em 48/72 horas e uma semana após o uso do medicamento. Na ausência de sinais e sintomas e negatização dos exames laboratoriais, deverá ser feita reação sorológica para sífilis (VDRL) um mês após o tratamento, para eliminar possível associação com esta patologia. Uma vez negativa a sorologia, o paciente poderá obter alta definitiva¹⁵.

Entre os esquemas terapêuticos mais usados, podemos selecionar os seguintes antibióticos, que apresentam características que os tornam úteis no tratamento da gonorréia:

- Ampicilina/amoxicilina: Ampicilina 3,5g ou amoxicilina 3,0g, juntamente com 1g de probenecida VO.

Vantagem: Dose única.

Desvantagem: Aparecimento cada vez mais freqüente de cepas produtoras de penicilinase.

- Penicilina G procaína: 4.800.000 unidades IM, sendo metade em cada glúteo, precedida por 1,0g (2 comprimidos) de probenecida.

Vantagens: Dose única, indicada nas formas anorretais da infecção e em mulheres grávidas.

Desvantagens: Dor local, possível reação à procaína e(ou) penicilina. Aparecimento cada vez mais freqüente de cepas produtoras de penicilinase. Dificuldade de ser encontrada no comércio.

- Tetraciclina

a. 500mg VO de 6/6h por cinco a sete dias.

b. Doxiciclina: 100mg VO de 12/12h por cinco a sete dias.

Vantagens: Via oral, uso em pacientes alérgicos à penicilina ou probenecida.

Desvantagens: Tratamento demorado, necessitando de múltiplas doses, ingeridas com o estômago vazio. São

comuns distúrbios gastrintestinais. Não deve ser receitada a gestantes e crianças até oito anos.

Aparecimento cada vez mais comum de cepas resistentes. Para muitos a tetraciclina é contra indicada em gonorréia. A doxiciclina, ao contrário da tetraciclina, deve ser ingerida após alimentação, tendo assim bem melhor tolerabilidade.

- Tianfenicol granulado: 2,5g VO(para o homem) ou com repetição da dose após 48h (para a mulher), em dose única.

Tianfenicol: 500mg de 8/8h por cinco a sete dias, podendo se estender até 10 dias nas formas complicadas.

Vantagens: Dose única, ativo contra gonococo produtor de betalactamase. boa tolerabilidade.

Desvantagem: Contra-indicado no primeiro trimestre de gestação.

- Rosoxacina: 300mg (duas cápsulas de 150mg), VO.

Vantagem: Dose única.

Desvantagem: Uso apenas para as formas não-complicadas.

Outros derivados de quinolonas estão cada vez mais sendo utilizados no tratamento da gonorréia.

No tratamento das formas extragenitais da gonorréia e nos casos de infecção crônica ou complicada devem ser evitados os esquemas de doses únicas, sendo necessário manutenção da medicação por sete a 10 dias.

A penicilina G benzatina deve ser evitada, pois não atinge concentração inibitória mínima para o gonococo.

O que outrora não existia, hoje é um grande problema: a resistência do gonococo à penicilina. No Senegal já é de 50%, em algumas regiões; na República da China, em 1976, 1977 e 1978, representava menos de 1%, mas hoje atinge a cifra de 50%; nos EUA os índices variam de 2% a 8%.

Devem ainda ser consideradas as associações com *T. vaginalis* e *C. trachomatis*. Ocorrendo um destes casos será necessário tratamento específico em conjunto.

Terapêuticas recentes

Várias quinolonas de nova geração estão atualmente à disposição da classe médica brasileira. Todas possuem excelente atividade frente à *N. gonorrhoeae*, porém temos experiência pessoal com a lomefloxacina.

O lomefloxacino é um quinolona difluoretada que associa excelentes características farmacocinéticas ao amplo espectro de atividade antimicrobiana¹⁸.

A atividade bactericida do formefloxacino é através da inibição seletiva da DNA-girase bacteriana³. Este efeito bactericida parece ser incrementado pela sua capacidade de inibir a produção dos fatores de virulência das bactérias e por sua capacidade de produzir alterações fenotípicas que

umentam a destruição fagocítica pelos leucócitos polimorfonucleares.

Em resultados clínicos preliminares encontramos cura clínica e microbiológica em mais e 90% de casos de uretrite gonocócica aguda não-complicada no homem.

Posologia usual – Um comprimido de 400mg VO em dose única diária, para uretrite gonocócica não-complicada.

Para os casos de gonorréia complicada manter a dose de 400mg VO diária por período de sete dias.

Vantagens: Dose única; excelente tolerabilidade.

Desvantagem: Não deve ser administrada com antiácidos contendo alumínio e magnésio, pois tem sua biodisponibilidade diminuída.

São inúmeros os tratamentos preconizados, todos apresentando vantagens e desvantagens, assim como níveis de cura de 90% a 95%. Assim sendo, há necessidade do retorno do paciente em 48/72 horas e uma semana após o uso do medicamento. Na ausência de sinais e sintomas e negatificação dos exames laboratoriais, deverá ser feita reação sorológica para sífilis (VDRL) um mês após o tratamento, para eliminar possível associação com esta patologia. Uma vez negativa a sorologia, o paciente poderá obter alta definitiva.

Derivados modernos da eritromicina

– Roxitromicina: Possui vantagem sobre a eritromicina clássica, devido à sua maior concentração nos tecidos, especialmente nos genitais, e menores efeitos colaterais.

Posologia usual: Dose inicial de 300mg VO, seguida de um comprimido VO a cada 12 horas, por cinco a sete dias.

– Azitromicina: Quimicamente este novo macrolídeo – também chamado de azalídeo² – difere da eritromicina, pela inserção de um átomo de nitrogênio no anel lactônico de 15 átomos, conferindo a esta nova molécula características farmacocinéticas e microbiológicas bem diferentes. Essas vantagens são principalmente que, apesar de manter o espectro de ação clássico dos macrolídeos, atuam muito bem em germes Gram-negativos tipo *Haemophilus* e bactérias da família das *Enterobacteriaceae*. Contudo o grande passo a mais da azitromicina é sua notável eficácia *in vitro* em relação aos microrganismos intracelulares, como *Chlamydia trachomatis* e *pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae* etc.¹⁹.

Dentre as características inovadoras da azitromicina relatam-se sua rápida e elevada difusão tissular e sua meia vida biológica bastante prolongada ao nível dos tecidos, fazendo com que uma única dose de 1g VO seja suficiente

para tratamento das infecções por *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* e *Mycoplasma sp.*¹⁷.

Posologia: 1g VO (quatro comprimidos de 250mg) em dose única, para homem ou mulher, infecção complicada ou não-complicada, devendo ser ingerido uma hora antes ou duas horas depois da refeição.

Desvantagens: A concentração máxima é menor quando o medicamento é ingerido junto com alimentos, bem como na ingestão concomitante de antiácidos.

Ainda muito novo no mercado mundial, necessitando de maiores experiências clínicas em nosso meio. Contudo, analisando as fontes bibliográficas do medicamento, este pode ser um antibiótico revolucionário para clínicas de DSTs, devido a sua facilidade posológica, o que assegura a adesão ao tratamento antimicrobiano.

Tratamento epidemiológico

O risco de transmissão é elevado na gonorréia. Nas parceiras de homens com gonorréia uretral, o risco é de 90% a 97%; nos parceiros de mulheres acometidas por gonorréia, o risco é de 50% a 60%.

Homens e mulheres expostos ao gonococo devem ser examinados e, se contaminados, seguir imediatamente um dos esquemas terapêuticos anteriormente descritos.

A uretrite persistente ou recorrente pode ser devida à falta de tratamento do(s) parceiro(s) sexual(is).

O risco de transmissão é elevado na gonorréia. Nas parceiras de homens com gonorréia uretral, o risco é de 90% a 97%; nos parceiros de mulheres acometidas por gonorréia, o risco é de 50% a 60%.

Recomendações aos pacientes:

1. Evitar relações sexuais, protegidas ou não.
2. Evitar expressão da glândula para evidenciação de possível secreção uretral.
3. Evitar qualquer tipo de bebida alcoólica, pois irrita a mucosa.
4. Trocar frequentemente as roupas íntimas.
5. Lavar meticulosamente as mãos após cada micção.
6. Lembrar do perigo de contaminação dos olhos.
7. Aconselhar os(as) parceiros(as) a procurarem recursos médicos.

Causas de insucesso terapêutico

- Diagnóstico incorreto (daí a necessidade de comprovação laboratorial).
- Reinfecções (tratar parceiro(s) ou parceira(s)).
- Abandono do tratamento (dar preferência a doses únicas).
- Resistência ao medicamento utilizado.

Critério de cura

No homem é basicamente clínico; contudo, na mulher, faz-se necessário cultura da endocérnix sete a 10 dias após o término do tratamento.

Sífilis

O melhor tratamento para a sífilis até hoje conhecido é a penicilina, que foi descoberta em 1928 por Sir Alexander Fleming, bacteriologista do St. Mary Hospital de Londres. Apesar de ter sido o descobridor da penicilina, Fleming não conseguiu ter esta droga em sua forma pura, possibilitando sua utilização na prática médica.

O emprego terapêutico da penicilina surgiu quando, em 1940, Chain, Florey *et al.* obtiveram a penicilina amorfa em estado sólido e demonstraram sua ação na cura de infecções do homem e animais.

Atualmente todos concordam que existe uma gama de esquemas para tratamento da sífilis, não somente em relação a quantidade de penicilina, mas também quanto aos intervalos entre as aplicações.

O que deve ser evitado são os exageros, tais como 10 ampolas de penicilina G benzatina, sendo aplicada uma ampola a cada dois dias.

Os esquemas por nos utilizados são:

- Recente e latente até um ano: Penicilina G benzatina - 2.400.000U IM + 2.400.000U IM, após sete dias.

- Latente após um ano e tardia: Penicilina G benzatina - 2.400.000U IM, semanalmente, por quatro semanas.

Importante: As aplicações devem ser de 1.200.000U em cada região glútea.

Não se constatou até hoje resistência à penicilina pelo *Treponema pallidum*.

Em casos duvidosos quanto ao tempo de doença (menos ou mais de um ano) preferimos tratar como se paciente tivesse a infecção por mais de um ano.

Embora estes esquemas sejam clássicos, vários estudos recentes têm demonstrado dados bastante interessantes. Miller e Bynum relataram que um caso de neurosífilis progrediu, apesar do emprego de 7.200.000U IM de penicilina G benzatina. Neste caso, a cura só foi obtida após altas doses de penicilina G cristalina, via endovenosa. Dumlop indica que a dosagem padrão para tratamento de sífilis recente deve ser penicilina G procaina 600.000U IM durante 10 dias. Afirma ainda este autor que a penicilina G benzatina não deve ser empregada em pacientes com neurosífilis, irites ou sífilis tardia com ceratite intersticial.

Acreditando que a neurosífilis pode continuar evoluindo mesmo com os esquemas clássicos de penicilina G benzatina. Mohr analisou 15 pacientes com sorologias positivas em sangue e liquor. Treze pacientes receberam 3.600.000U IM de penicilina G benzatina, semanalmente

durante quatro semanas, e dois receberam, respectivamente 5 e 10.000.000U EV de penicilina G cristalina diariamente. Durante o tratamento foram colhidas amostras de liquor de todos os pacientes. Em 12 dos 13 pacientes medicados com penicilina G benzatina não foram detectados níveis do antibiótico no liquor, em apenas um paciente foi detectado 0,1ug/ml e 2,4ug/ml, respectivamente, com as doses de 5 e 10.000.000 de unidades.

Estes dados demonstram a tendência atual para que os casos de sífilis tardia sejam tratados com penicilina G cristalina EV ou procaina IM.

Pensando-se da mesma maneira, atualmente tem-se indicado na gestação tratamento com penicilina G procaina ou cristalina. Isto está apoiado no fato de a penicilina G benzatina não atingir o nível convincente no líquido cefalorraquidiano do concepto. Contudo, como nem sempre é possível usar-se penicilina G procaina na gestação, pois são necessárias duas aplicações diárias por um período não menor do que duas semanas, somos de opinião que o esquema com penicilina G benzatina não deve ser inferior a 9.600.000U.

Drogas alternativas

Eritromicina ou tetraciclina: 2g/dia (500mg VO a cada seis horas) ou doxiciclina: 100mg VO de 12/12 horas durante 20 dias para a sífilis recente e latente até um ano e 40 dias para a sífilis latente após um ano e tardia.

Atualmente todos concordam que existe uma gama de esquemas para tratamento da sífilis, não somente em relação à quantidade de penicilina, mas também quanto aos intervalos entre as aplicações

As gestantes devem ser tratadas pelo mesmo critério acima, devendo-se evitar o tratamento com estolato de eritromicina e tetraciclina. O estolato deve ser evitado, pois produz litíase intra-hepática, e as tetraciclina, devido às alterações osseas e no esmalte dentário do feto e toxicidade para a mãe. Mister faz-se ainda dizer que a duração do tratamento com eritromicina, como outro sal qualquer, deve ser ampliada, pois a gestante possui um esvaziamento gástrico mais demorado, o que atua de modo negativo na absorção da droga.

Neste particular de drogas alternativas, temos encontrado em nosso dia-a-dia alguns pacientes que mesmo tendo consciência de que o melhor tratamento seja com penicilina benzatina e não tendo, comprovadamente, hipersensibilidade a esta droga, recusam-se terminantemente a usarem tal medicação. Nestas situações, juntamente com aquelas de comprovada hipersensibilidade à penicilina, temos usado doxiciclina no esquema citado anteriormente, obtendo resultados terapêuticos, com comprovação sorológica, comparáveis com o da penicilina benzatina. O número de casos já passa de 30 e estamos no

momento revisando todo o material para futura publicação mais detalhada.

Recentemente foi lançada no Brasil uma droga que pode preencher uma grande lacuna no tratamento da sífilis, representando uma opção para tratamento via oral. Tal antimicrobiano é a azitromicina que, segundo Stamm & Parrish¹⁶, é altamente eficaz contra o *Treponema pallidum*. Faltam estudos clínicos em nosso meio, porém temos que ter em mente que a opção por dose única para tratamento da sífilis deve ser muito bem estudada. Somos de opinião que não menos do que uma dose (1g) por semana durante três semanas deva ser prescrita.

Reação de Jarish-Herxheimer

É uma reação de hipersensibilidade provocada pelo contato antígeno-anticorpo, onde o antígeno é representado pelos produtos de destruição dos treponemas.

Aparece em muitos casos, oito a 24 horas após a administração da primeira dose de qualquer treponemocida e, principalmente, nos pacientes em fase de erupções cutâneas. Caracteriza-se por cefaléia, calafrios, mialgias e artralgias. As lesões, quando existentes, tornam-se salientes, edemaciadas e de coloração mais brilhante. Esta reação pode ser confundida com uma reação de hipersensibilidade à droga, podendo confundir o médico ou fazer o paciente abandonar o tratamento. Cabe ao médico a orientação e, segundo alguns, até a profilaxia com corticosteróide de ação lenta via IM (ex.: betametasona ampola IM antes de administração de antibiótico). A administração de ácido acetilsalicílico três vezes por dia está bem indicada.

Controle de cura

Deverá ser solicitada sorologia três, seis e 12 meses após o tratamento. Se permanecer positiva com o título baixo (VDRL 1:2 ou 1:4), por duas ou três vezes consecutivas, e o exame de liquor estiver negativo, tratar-se-á de cicatriz sorológica. Caso a sorologia aumente quatro vezes em relação a anterior, impõe-se um retratamento, devido provavelmente a reinfeção.

É incorreta a solicitação de sorologia imediatamente após o tratamento, pois não haverá tempo suficiente para diminuição de anticorpos circulantes.

Cancro mole

Tratamento

Cuidados locais – Limpeza das lesões com soluções anti-sépticas como permanaganato de potássio diluído (um envelope ou um comprimido para cada litro de água); aplicar duas a cinco vezes por dia.

Etiológico – Vários trabalhos¹ revelam aparecimento cada vez mais freqüente de casos de cancróides resistentes aos tratamentos com sulfonamidas, tetraciclinas e estreptomicina, devido, provavelmente, à existência de plasmídeo (fragmento de DNA livre que possui replicação autônoma e contém genes que determinam resistência a drogas). Estes plasmídios podem também albergar genes ligados à produção de B-lactamase. Tais plasmídios podem ser transferidos para outras bactérias do mesmo gênero ou de gênero diferente – principalmente *E. coli* – através de conjugação. Contudo, não temos relatos de que tais fenômenos ocorram no Brasil e os esquemas tradicionais são ainda amplamente utilizados.

Vários trabalhos revelam aparecimento cada vez mais freqüente de casos de cancróides resistentes aos tratamentos com sulfonamidas, tetraciclinas e estreptomicina, devido, provavelmente, à existência de plasmídeo (fragmento de DNA livre que possui replicação autônoma e contém genes que determinam resistência a drogas)

- Tetraciclinas: 500mg de 6/6h durante sete a 10 dias.
- Doxociclina: 100mg de 12/12h durante sete a 10 dias.
- Amoxiciclina associada ao ácido clavulânico: 500mg e 25mg, respectivamente, de 8/8h durante sete dias.
- Lomefloxacino: 400mg VO em dose única diária, durante cinco dias.
- Tienfenicol: 500mg de 8/8h durante sete a 10 dias.

Os esquemas de dose única devem ser evitados em pacientes com comprometimento do sistema imunológico ou infecções secundárias associadas.

Nesta casuística nossa, envolvendo 91 pacientes portadores de cancro mole, utilizamos o esquema terapêutico com dose única de tienfenicol¹¹. Neste estudo podemos concluir que não ocorreram alterações significativas nos exames laboratoriais executados (hemograma, VHS, plaquetometria, creatinemia e azotemia) antes e após o tratamento; que, devido à facilidade posológica, ausência de efeitos colaterais importantes e principalmente pelo índice de cura (83/91 = 91,21%), este esquema representa uma opção considerável para o tratamento do cancro mole¹².

Latif em trabalho precursor neste esquema, encontrou resultado satisfatório acima de 95%.

Profilaxia

Por tratar-se de doença sexualmente transmissível, a profilaxia está fundamentalmente apoiada na educação sanitária da população. É necessário ratificar que a simples lavagem com água e sabão, antes e após o relacionamento sexual, bem como o uso de condom, diminuem a incidência de cancro mole e das demais DSTs.

Prognóstico

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

Linfogranuloma venéreo

Eritromicina – 500mg via oral a cada seis horas durante duas semanas.

Sulfametoxazol + trimetoprima – Dois comprimidos via oral a cada 12 horas durante duas semanas.

Tetraciclina – 500mg via oral a cada seis horas ou **doxiciclina** 100mg via oral a cada 12 horas durante duas semanas.

Roxitromicina – 150mg via oral a cada 12 horas, por um período mínimo de 10 dias.

Azitromicina – 1g via oral em dose única (quatro comprimidos de 250mg). Devido à carência de estudos nesta patologia e ao grande comprometimento linfático da doença em questão, somos de opinião que uma segunda dose, igual à primeira, deve ser ingerida após uma semana.

Tianfenicol – 500mg (duas cápsulas) via oral a cada oito horas, durante 10 a 14 dias.

Em pesquisa clínica em nosso Serviço, analisando 32 casos de linfogranuloma venéreo, encontramos cura clínica em todos, sendo 31 homens e uma mulher. O efeito colateral mais relatado foi diarreia¹⁰.

Importante: Quando existir massa ganglionar, tipo bubão, levando a intensa dor no local, recomenda-se apenas punção com agulha de grosso calibre, para aspiração do material purulento. Com esta manobra ocorrerá descompressão, com conseqüente diminuição da dor. São contra-indicadas incisão e drenagem do bubão.

Donovanose

Ampicilina – 500mg via oral a cada seis horas, durante três a quatro semanas.

Cloranfenicol – 500mg via oral a cada oito horas, durante três semanas.

Eritromicina – 500mg via oral a cada seis horas durante três a quatro semanas.

Estreptomina – 1g IM diariamente durante três a quatro semanas.

Gentamicina – 80mg IM a cada 12 horas durante duas semanas.

Lincomicina – 500mg via oral a cada seis horas durante três a quatro semanas.

Tetraciclina – 500mg via oral a cada seis horas ou **doxiciclina** 100mg via oral a cada 12 horas durante três a quatro semanas.

Tianfenicol – Granulado 2,5g via oral em dias alternados, num total de cinco doses ou 500mg (duas cápsulas) via oral a cada oito horas durante duas a três semanas.

Importante: Em muitos casos existe resistência a drogas e nestas situações é recomendável a associação de substâncias tipo ampicilina + lincomicina, ampicilina + estreptomina etc.

Em nossa experiência observamos que quanto mais antiga for a lesão, mais longo e difícil será o tratamento. Quanto mais recente for a manifestação clínica, menos tempo será necessário para o desaparecimento das lesões. Pensando assim, em casos com evolução menor do que quatro a seis semanas do aparecimento das lesões, tratamos com tianfenicol granulado, uma vez que a posologia é bem simples, garantindo, por este aspecto, o sucesso no cumprimento da prescrição. Tal fato está apoiado na problemática, em nosso meio, que é manter antibioticoterapia contínua por mais de duas semanas nos pacientes portadores desta patologia¹¹.

Doença inflamatória pélvica aguda

Tratamento ambulatorial

Nos casos leves (estádio I e alguns casos do estágio II) o tratamento pode ser ambulatorial e a preferência inicial é pela administração medicamentosa via oral⁵.

Ampicilinas – Dose inicial de 3,5g + 1g de probenecida; complementar o tratamento com 500mg a cada seis horas durante 10 a 14 dias.

Doxiciclina – Dose inicial de 200mg (dois comprimidos); complementar o tratamento com 100mg a cada 12 horas durante 10 a 14 dias.

Eritromicina – Dose inicial de 1,0g; complementar o tratamento com 500mg a cada seis horas durante 10 a 14 dias.

Tetraciclina – Dose inicial de 1,0g (dois comprimidos); complementar com 500mg a cada seis horas durante 10 a 14 dias.

Tianfenicol – Dose inicial de 2,5g (granulado); repetir a dose 12 horas depois. Complementar o tratamento com 500mg a cada oito horas durante 10 a 14 dias.

A resposta terapêutica poderá ser avaliada pelos seguintes parâmetros:

- Temperatura de até 37,5°C 18 a 24 horas após o início da terapêutica medicamentosa.
- Melhora significativa da sintomatologia dentro das primeiras 36/48 horas após início do tratamento.
- Normalização do quadro leucocitário em 48 a 72 horas.

Como medidas complementares citam-se repouso, hidratação adequada, analgésico e antiinflamatório não-hormonal.

Passos et al.⁵ relataram estudo envolvendo 54 pacientes com DIPA, tratadas com tianfenicol (TAF) granulado, 2,5g

VO dissolvidos em água, com dose semelhante repetida após 12 horas, seguida de TAF 500mg VO cada oito horas, num período de 10 dias.

Foi observada cura clínica e microbiológica em 51 pacientes (94,45%). Nesta mesma investigação foi constatado que em 43 pacientes (79,6%) a remissão da sintomatologia dolorosa ocorreu em 72 horas.

Conclui-se portanto que o agente etiológico mais comumente encontrado em nosso meio, nos casos de salpingite aguda, é o gonococo; e que o tianfenicol, no esquema proposto acima, representa uma boa opção terapêutica, já que não foram observados efeitos colaterais importantes, existindo facilidade posológica e alto índice de cura.

Tratamento hospitalar

Na falta de resposta satisfatória, dentro dos critérios assinalados, tornam-se necessárias internação hospitalar, reavaliação do quadro clínico e mudança do esquema terapêutico. Em geral, estas clientes estão incluídas nos casos moderados (estádio II-B) ou encaminhando-se para quadro mais graves (estádio III).

Esquemas terapêuticos recomendados:

– Penicilina G cristalina: 4 a 5 milhões EV a cada quatro horas, associada a cloranfenicol 1,0g EV a cada seis horas. Observar durante 48 horas; caso ocorra boa resposta, manter o esquema por mais dois dias. Em seguida mudar para a via oral, com ampicilina 500mg a cada seis horas e cloranfenicol 500mg a cada oito horas, durante 10 a 14 dias.

A alternativa deste esquema é substituir o cloranfenicol pelo tianfenicol. Na forma injetável recomendam-se 750mg EV a cada oito horas e, via oral, 500mg a cada oito horas, durante o mesmo prazo.

Convém citar que não foram relatados com o tianfenicol os efeitos colaterais graves citados para o cloranfenicol.

– Caso não haja resposta satisfatória em 48 horas, é aconselhável acrescentar gentamicina (80mg IM a cada oito horas) e cefalosporina, observando mais 48 horas. Em caso de melhora, manter o esquema por uns cinco dias e depois passar para o esquema oral.

– A doxiciclina na dose de 100mg EV a cada 12 horas, associada a cefalosporina também EV, é um bom esquema; contudo esta apresentação não é disponível no Brasil.

– Diagnóstico clínico de abscesso tubo-ovariano ou abscesso pélvico ou grande suspeita clínica de infecção por anaeróbios ou na falta de resposta aos esquemas anteriores:

Esquemas recomendados:

- Penicilina G cristalina: 4 a 5 milhões EV a cada quatro horas + clindamicina, 600mg EV a cada seis horas + gentamicina, 80mg IM a cada oito horas.
- Metronidazol: 500mg EV a cada seis horas + penicilina G cristalina, 4 a 5 milhões a cada quatro horas.

- Caso não tenha sido usado anteriormente, considerar o emprego do tianfenicol, 750mg EV a cada seis ou oito horas.

Com a disponibilidade de novas quinolonas, como o lomefloxacino, e novos macrolídeos, tais como roxitromicina e azitromicina, em algum tempo poderemos ter experiências clínicas que justifiquem esses clássicos esquemas.

Tricomoniase

Tratamento

O tratamento deve ser simultâneo para os parceiros sexuais, sendo sistêmico e local para a mulher e apenas sistêmico para o homem. O médico deve orientar para que seja feita abstinência sexual e para que não seja ingerida qualquer bebida alcoólica, pois o aparecimento de náuseas, vômitos, cólicas intestinais, tonteiras e rubor cutâneo é frequente.

Segundo afirmação de Hurley, a associação de candidíase e tricomoniase é infrequente, ocorrendo na prática em 0,3% das pacientes, o que nos leva a repudiar o uso de associação medicamentosa e preferir drogas específicas para o tratamento da tricomoniase.

Medicação sistêmica

- Metronidazol: 250mg (um comprimido) VO a cada 12 horas por 10 dias.
- Nimorazol: 1g (dois comprimidos de 500mg) VO a cada 12 horas. Total de seis comprimidos.
- Ornidazol: 1,5g (três comprimidos de 500mg) VO. Dose única.
- Tinidazol: 2g (quatro comprimidos de 500mg) VO. Dose única.

Medicação local

- Mepartricina: Um óvulo ou um aplicador cheio de creme (25.000UI) na vagina ao deitar, durante 15 dias.
- Metronidazol: Um óvulo ou um aplicador cheio de creme na vagina ao deitar, por 10 dias.
- Ornidazol: Um óvulo de 500mg na vagina ao deitar, por cinco dias.
- Tinidazol: Um óvulo na vagina ao deitar, por 10 dias.

Grávidas – Nestas eventualidades o tratamento é apenas local, embora o metronidazol não seja um comprovado agente teratogênico ou toxigênico para o feto. O tratamento sistêmico deve ser feito após o parto.

Crianças – O metronidazol via oral, na dose total de 80mg/kg de peso, dividida em duas doses diárias por cinco a 10 dias, é usado em geral com sucesso. Deve-se associar a medicação local – dando preferência aos cremes –, usado

por meio de aplicadores próprios para virgens.

Na tricomoníase recidivante deve-se observar a falha no tratamento, que se dá por uso incorreto da medicação, tempo insuficiente ou por ausência de tratamento de um dos parceiros sexuais. O contato com outras pessoas infectadas não deve ser esquecido.

Nas agudizações da tricomoníase deve-se atentar para a terapêutica incorreta, o abandono da medicação antes de erradicada a infecção, a ausência de tratamento do parceiro sexual e a inobservância de abstinência sexual durante o tratamento.

Nas recidivas é importante questionar contato sexual com outras pessoas infectadas e pesquisar a localização uretral do parasita após terapêutica específica.

Embora tenha sido publicada a resistência *in vitro* do *Trichomonas vaginalis* ao metronidazol, não é esta uma causa usual de insucesso terapêutico⁶.

Temos observado que os esquemas com tempo prolongado levam ao abandono dos mesmos por parte da cliente, antes do intervalo prescrito. Isto leva, na prática, a maior taxa de insucesso terapêutico. Por isto usamos o esquema com tinidazol para dose única com modificação: repetição da dose após uma semana. Esta posologia é bem aceita pelos parceiros, contando com a vantagem de melhorar sensivelmente a percentagem de cura clínica e microbiológica.

Em recente trabalho comprovamos excelentes resultados clínicos e microbiológicos quando utilizamos solução de hipoclorito de sódio a 0,075% através de ducha vaginal¹⁴.

Candidíase

Tratamento

O tratamento da candidíase vulvovaginal mudou e evoluiu muito nos últimos anos. Atualmente várias drogas atuam satisfatoriamente sobre a *Candida*. Não há evidência de que esta seja resistente aos antibióticos poliênicos nem aos derivados imidazólicos⁷. No entanto, alguns cuidados devem ser observados para a obtenção de melhores resultados: iniciar sempre com a terapêutica local, não interromper o tratamento durante o fluxo menstrual, controlar os fatores predisponentes e repudiar as associações medicamentosas, sobretudo com o metronidazol. Hurley afirma que a associação de candidíase e tricomoníase é infreqüente, ocorrendo na prática em apenas 0,3% das pacientes, e que o tratamento aleatório com esta associação medicamentosa pode exacerbar a candidíase, devendo por isto ser evitado.

Os medicamentos de uso local, além de eficazes, apresentam a vantagem de não serem absorvidos pela mucosa vaginal, estando, portanto, indicados na vigência de gravidez.

Antibióticos poliênicos

- **Nistatina**: usada sob a forma de creme ou comprimido vaginal, 100.000U diariamente durante 10 dias.

- **Mepartricina**: Na forma de creme ou óvulo vaginal, 25.000UI diariamente durante 15 dias.

Derivados imidazólicos

- **Miconazol**: Somente na forma de creme vaginal a 2%; aplicação diária durante 14 dias.

- **Clotrimazol**: Em creme ou comprimido vaginal, 0,05 a 0,1g diariamente durante seis dias.

- **Econazol**: Na forma de creme ou óvulo vaginal, 150mg diariamente durante três dias.

O tratamento da candidíase vulvovaginal mudou e evoluiu muito nos últimos anos. Atualmente várias drogas atuam satisfatoriamente sobre a "Candida". Não há evidência de que esta seja resistente aos antibióticos poliênicos nem aos derivados imidazólicos. No entanto, alguns cuidados devem ser observados para a obtenção de melhores resultados: iniciar sempre com a terapêutica local, não interromper o tratamento durante o fluxo menstrual, controlar os fatores predisponentes e repudiar as associações medicamentosas, sobretudo com o metronidazol

No homem, a candidíase genital, geralmente representada por balanopostite, requer apenas tratamento local, com medicações em forma de creme. Esses medicamentos são eficazes e bem tolerados; no entanto a sintomatologia exuberante e desagradável, que pode resultar inclusive em desajuste conjugal, nos faz preferir drogas de uso menos prolongado. É comum o abandono da medicação tão logo a sintomatologia desapareça.

Muito esquecida pelo clínico, embora de grande eficácia e de baixo custo, é a violeta de genciana em solução aquosa a 1%-2%. Guarda o inconveniente de manchar as vestes e necessitar ser aplicada em consultório, além de produzir irritação química localizada, embora rara. De maneira geral na candidíase vulvovaginal procedemos à lavagem com soro fisiológico e secagem da mucosa com gaze; pincelamos a mesma com violeta de genciana e prescrevemos uma droga de uso local menos prolongado.

As drogas de uso sistêmico representam opção valiosa nas virgens e naquelas que recusam a terapêutica local. Podem ser usadas isoladamente ou concomitante à terapêutica vaginal, sobretudo nas recidivas.

Antibióticos poliênicos

- **Nistatina**: Em drágea com 500.000UI, 1-2 drágeas três vezes ao dia, durante 10 dias. Não é absorvida pela mucosa digestiva, podendo ser usada durante a gravidez. Indicada

apenas no tratamento da candidíase intestinal concomitante.

– Mepartricina: Em drágea com 50.000UI, duas drágeas duas vezes ao dia, durante três dias. É absorvível pela mucosa intestinal. Cefaléia, náusea e cólica abdominal representam eventuais reações adversas. Deve ser evitada na gravidez.

Em nosso meio a anfotericina B é comercializada apenas para uso parenteral no tratamento de formas disseminadas.

Devidados imidazólicos

– Cetoconazol: Em drágeas de 200mg, duas ao dia, durante cinco dias. A droga deve ser ingerida durante uma das refeições, porque necessita do meio ácido do estômago para que a absorção seja satisfatória. Possíveis efeitos colaterais são: náusea, vômito, prurido e cólica abdominal. É contraindicada durante a gravidez e lactação. Tratamento prolongado pode produzir hepatotoxicidade.

Mais recentemente foram lançadas no mercado mundial substâncias antifúngicas mais potentes e com efeitos colaterais cada vez menos intensos e mais toleráveis. Como exemplo importante deste grupo citamos o fluconazol, um novo agente antifúngico triazólico. Sua administração é em dose única diária e está disponível para administração oral e via endovenosa.

Dos efeitos colaterais, que são pouco frequentes, relatam-se náusea e cefaléia como os mais importantes. As alterações hematológicas mostram anormalidades em aproximadamente 1% dos pacientes e quando comparadas com a anfotericina B são realmente bem inferiores.

De maneira geral citamos que em pacientes com Sida e candidíase orofaríngea usam-se 50mg diariamente, durante sete a 14 dias. O aumento da dose e do tempo de administração dependerá dos graus de imunodeficiência do paciente e da invasão da *Candida*.

Outra medicação desta mesma linhagem é o itraconazol, sendo usado na candidíase oral 100mg diariamente, durante 15 dias.

De outra forma, para tratamento da candidíase vulvovaginal em pacientes não-imunodeprimidos, uma extraordinária opção terapêutica é oferecida com 150mg de fluconazol via oral em dose única.

Já o itraconazol nas vulvovaginites por *Candida* é administrado na posologia de 200mg (duas cápsulas) pela manhã e à noite, por um dia, ou duas cápsulas (200mg) uma vez ao dia, durante três dias.

Também em dose única, porém aplicado na cavidade vaginal, pode-se usar, na terapêutica da candidíase vulvovaginal (com boa frequência de sucesso), o derivado imidazólico tioconazol, nas formas de pomada ou óvulo vaginal a 6,5%.

Em estudo bem documentado demonstramos os bons resultados na terapêutica de infecções vaginais (das mais variadas etiologias) quando utilizamos solução de hipoclorito de sódio a 0.075% por meio de ducha vaginal. As aplicações foram diárias, ao deitar, durante 10 dias¹⁴.

A ausência de sintomas e a citologia negativa são suficientes como controle de cura da enfermidade, embora a cultura de material vaginal ou oral (por exemplo, em meio de Sabouraud), além de ser extremamente simples, prática e pouco onerosa, ofereça importantes subsídios para uma boa avaliação.

A recidiva ou reinfeção constitui-se um problema crucial da candidíase vulvovaginal. Aceitam-se como causas importantes de reinfeção a contaminação a partir do sistema digestivo ou a partir do parceiro sexual. Oriol mostrou em seu estudo que, em cada 10 parceiros, um estava infectado. A cronicidade da infecção tem como causa principal a terapia inadequada. Preparados que exigem longo tempo de administração podem levar ao abandono após o alívio dos sintomas. Não pode ser desprezada a presença de fatores predisponentes não detectados na anamnese.

No candidíase vulvovaginal recidivante recomenda-se o tratamento tanto das vaginal e intestinal e do parceiro.

Medidas adjuvantes, visando melhorar a eficácia da terapêutica, devem ser observadas: higiene íntima diária com sabão neutro e água, ferver roupas íntimas, proporcionar boa aeração vulvar, evitar uso de roupas de fibras sintéticas ou vestimentas apertadas e afastar, tanto quanto possível, os fatores predisponentes.

O sofrimento e a angústia, causados pela recidiva ou persistência dos sintomas, podem produzir desajuste conjugal e requerer apoio psicofarmacológico.

Vaginite inespecífica

Tratamento

No caso de serem a *G. vaginalis* e mais recentemente o *Mobiluncus* os mais frequentes agentes de vaginite inespecífica, para eles deve ser voltada a terapêutica. Ambos necessitam de sangue para crescer e isto faz com que o período menstrual seja de grande importância na manutenção de infecção, pois geralmente o corrimento acentua-se no período pós-menstrual. Nas recidivas preferimos iniciar a terapêutica um dia antes ou no início da menstruação, terminando cinco dias após o término do fluxo menstrual.

Vaginal

Crems com metronidazol, tinidazol, tetraciclina ou cloranfenicol deverão ser indicados diariamente, durante 10 dias.

Oral

– Tetraciclina, ampicilina ou eritromicina: 500mg VO

quatro vezes por dia durante sete dias.

– Cloranfenicol: 500mg VO três vezes por dia durante sete dias.

– Metronidazol: 500mg VO duas vezes por dia durante sete dias.

– Tinidazol: 2g VO em dose única.

Nas associações com outras bactérias anaeróbicas, os melhores esquemas seriam com cloranfenicol, metronidazol ou tinidazol. O tinidazol tem a grande vantagem de ter facilidade posológica, por sua dose única. Uma boa opção, nas recidivas, seria a repetição da dose de tinidazol após uma semana.

Os parceiros devem ser medicados com os mesmos esquemas, via oral.

Como já citamos anteriormente, a aplicação diária, ao deitar, de ducha vaginal com hipoclorito de sódio a 0,075% oferece excelentes resultados clínicos e microbiológicos¹⁴.

Infecções por "Chlamydia" e "Mycoplasma"

Tratamento clássicos

– Doxiciclina: 100mg VO de 12/12h durante 10 a 14 dias.

– Tetraciclina: 500mg VO de 6/6h durante 10 a 14 dias.

– Minociclina: 100mg VO de 12/12h durante 10 a 14 dias.

– Tiamfenicol: 500mg VO de 8/8h durante 10 a 14 dias.

Como já referimos anteriormente, medicamentos mais modernos, com efeitos colaterais menores, vida média maior, maior concentração tissular e posologia mais confortável, aliado a resultados clínicos e microbiológicos semelhantes, estão disponíveis no Brasil. Essas medicações são principalmente a roxitromicina e azitromicina.

– Roxitromicina: 300mg VO de 12/12h durante 10 dias.

– Azitromicina: 1g (quatro comprimidos de 250mg) VO em dose única¹⁷.

Estupro e DSTs

Finalmente desejamos dedicar algumas linhas a uma situação extremamente delicada, agressiva e que na maioria absoluta das vezes causa profundas cicatrizes, principalmente no que tange a aspectos sexuais. Tal tema é o estupro, que, devido às próprias características do agressor, com frequência está ligado às doenças sexualmente transmissíveis. Como rotineiramente há traumas, as barreiras de mucosa sofrem com lacerações ou fissuras, propiciando as infecções – desde gonorréia, sífilis e condiloma acuminado até contaminações por *Chlamydia trachomatis* ou por HIV.

Sempre que possível – e bem rapidamente – deve-se co-

letar material das estruturas anatômicas envolvidas. Já que o mais frequente em estupro é o coito vaginal, desta área deve-se retirar material para Gram, cultura para *Neisseria gonorrhoeae* (endocérvix), pesquisa ou cultura de *Chlamydia trachomatis* (endocérvix), cultura para *Mycoplasma* e *Ureaplasma*, para a *Gardnerella vaginalis*, pesquisa ou cultura para *Candida* sp. e material para colpocitologia triplíce corada.

Um teste amniológico para gravidez (como soloriga para sífilis, HIV e hepatite B) deve ser proposto.

Estes testes podem demonstrar contaminação pelo estupro, mas também podem servir para estabelecer um padrão inicial e todos devem ser repetidos – as pesquisas e culturas de secreções em 14 a 21 dias e os testes sorológicos em oito a 12 semanas. Um segundo TIG será mandatório se ocorrer atraso menstrual. Se houver envolvimento oral ou anal, materiais dessas áreas devem ser enviados para análise.

É bom ter em mente que a coleta de materiais genitais deve ser efetuada com o maior cuidado, muita delicadeza e jamais de forma compulsória, pois se for feita contra vontade da paciente estará se consumando mais um abuso.

De qualquer forma acreditamos que se impõe a terapêutica antimicrobiana profilática. O esquema, mesmo que empunco, deve tentar oferecer cobertura às doenças sexualmente transmissíveis mais frequentes na região geográfica envolvida. Para isso é de boa norma conhecer dados epidemiológicos locais.

Os seguintes esquemas antimicrobianos podem ser utilizados:

– Cefalexina 500mg VO de 6/6 horas + doxiciclina 100mg VO de 12/12 horas durante sete dias.

– Ducha vaginal ou banho de assento com hipoclorito de sódio medicinal e estabilizado, a 0,075% duas vezes ao dia durante cinco dias.

Na medicação antimicrobiana oral pode-se usar tiamfenicol 500mg VO de 8/8 horas durante sete dias, pois oferece ampla cobertura, sendo mais econômico para o paciente.

Com a disponibilidade atual da azitromicina, uma medicação de fácil posologia e amplo espectro (no que diz respeito aos microrganismos envolvidos nas DSTs), seu uso – 1g (quatro comprimidos) VO em dose única semanal, porém com repetição do esquema após sete dias – pode representar excelente cobertura antibiótica para gonorréia, *Chlamydia*, *Mycoplasma* e até para a sífilis.

Somos de opinião que as medicações injetáveis devem ser usadas com muito cuidado, uma vez que para a maioria das pessoas representam uma forma muito agressiva de tratamento. Por isso, optamos pela medicação oral e banhos de assento, para maior conforto e diminuição do sofrimento da paciente, bem como muita delicadeza no manuseio dos ge-

nitais. Sempre que possível, a aplicação da ducha vaginal com hipoclorito de sódio medicinal e estabilizado a 0,075% deve ser feita imediatamente após o primeiro exame ginecológico, que deve ser realizado o mais precocemente possível.

Os casos envolvendo crianças são de difícil manuseio, contudo deve-se tentar fazer a rotina, porém jamais com o uso da força. Pensamos que talvez seja preferível ficar sem o diagnóstico, "medicando" empiricamente, do que violentar oficialmente. Será muito difícil uma criança – ou até mesmo um adulto – entender que a equipe de saúde tinha que manipular seus genitais contra sua vontade. Para a vítima será mais uma agressão, só que agora por pessoas que, por profissão, devem oferecer respeito e compreensão.

Optamos por instituir medicações antimicrobianas não só devido às infecções dos genitais externos, mas também pela possibilidade de complicações, principalmente nos órgãos pélvicos (útero, tubas uterinas, ovários e peritônio).

Para se ter uma idéia de como o manejo de casos de estupro pode ser complexo, relatamos um caso em que o agressor, após ter sido identificado e detido pela polícia, começou a apresentar corrimento uretral purulento e com disúria. Seu advogado, alegou que a jovem estuprada tinha contaminado seu cliente, e por isto deveria ela ser processada. Como a nossa paciente havia apresentado exames iniciais negativos, foi possível reverter a situação, mesmo porque pessoalmente procuramos o advogado do estuprador e o persuadimos a não evoluir em sua tese. Argumentamos que a contaminação de seu cliente ocorreu com outra pessoa e, devido ao período de incubação, coincidiu de só naquele momento se iniciar a manifestação clínica.

Imaginem quantos traumas essa vítima sofreu.

Finalizando, é de boa conduta armazenar em freezer as amostras séricas das pacientes, bem como secreções com espermatozoides (se houver), para futuras pesquisas. Todas as lâminas de citologia e bacterioscópias também devem ser

arquivadas.

E, por último, caso o agressor esteja disponível, a despeito de quaisquer que sejam os resultados encontrados na vítima, exame clínico e pesquisas microbiológicas e sorológicas também devem ser efetuados nele, inclusive com repetições.

Referências

1. BELDA, W. *et al.* – Aspectos atuais do cancro mole. *Boletim Inf. União. Editorial*, 8(29), março, 1983.
2. HURLEY, R. – Recurrent *Candida* infection. *Clin. Obstet. Gynaecol.*, 8: 209, 1981.
3. HUSST, P. MAASS, P. *et al.* – Effect of 4-quinolones and novobiocin on calf thymus DNA polymerase a primase complex, topoisomerase I and II, and growth of mammalian lymphoblast. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 29(16): 1076-8, 1986.
4. LATIF, A.S.; LENCIONI, R. & CROCCIOLO, P. – Single dose thiamphenicol for chancroid. *Lancet*, 37: 1225, 1982.
5. LOPES, R.C.; PASSOS, M.R.L. *et al.* – Doença inflamatória pélvica aguda. *DST - J. Bras. Doenças Sex. Transm.* 2(1): 5-12, 1990.
6. MEINGASSNER, J.G. & THURNER, J. – Stain of *Trichomonas vaginalis* resistant to metronidazole and other 5-nitroimidazoles. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 15: 254, 1979.
7. MILLER, N.R. & BYNUM, T. – Failure of penicillin G benzathine in the treatment of neurosyphilis. *Arch. intern. Med.* 140: 1117, 1985.
8. MOHR, J. *et al.* – Neurosyphilis and penicillin levels in cerebrospinal fluid. *JAMA*, 236: 2208-2, 209, 1985.
9. ORIEL, D.D.; PARTRIDGE, B.M. *et al.* – Genital yeast infections. *Brit. Med. J.* 4: 761, 1972.
10. PASSOS, M.R.L. *et al.* – Tratamento de linfogranuloma venéreo com tiamfenicol. *Anais do II Congresso Mundial de DSTs*, Paris, 1986.
11. PASSOS, M.R.L. *et al.* – Doença venérea: um novo tratamento. *Anais do II Congresso Mundial de DSTs*, Paris, 1986.
12. PASSOS, M.R.L. – Cancro mole: análise de 31 casos. *Cl. Méd. - UFF*, 69(5/6): 73, 1987.
13. PASSOS, M.R.L. *et al.* – Doença inflamatória pélvica aguda – aspectos da etiologia e tratamento. Comunicação livre. XII Congresso Mundial de Ginecologia e Obstetrícia. *Abstract* p. 123, Rio de Janeiro, 1988.
14. PASSOS, M.R.L. *et al.* – Corrimento vaginal: uma nova proposta terapêutica com hipoclorito de sódio. *JBM*, 6(63): 88-118, 1993.
15. PASSOS, M.R.L. *et al.* – Doenças sexualmente transmissíveis. 4. ed. Rio de Janeiro, Cultura Médica, 1994 (no prelo).
16. STAMM, L.V. & PARRISH, E.A. – *In vitro* activity of azithromycin and CP-63,956 against *Treponema pallidum*. *J. Antimicrob. Chemother.* 25(suppl. A): 11-14, 1990.
17. STAMM, W.E. – Azithromycin in the treatment of uncomplicated genital *Chlamydia* infections. *Am. J. Med.*, 91(3A): 195-225, 1991.
18. SEPORIN, C. – The evolution of flurinated quinolones: pharmacology, *in vitro* and *in vivo* activity, clinical uses, and toxicities. *Ann. Rev. Microbiol.*, 43: 601-27, 1989.
19. SLANEY, L. *et al.* – *In vitro* activity azithromycin, ciprofloxacin, ciproloxacin and norfloxacin against *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi* and *Chlamydia trachomatis*. *J. Antimicrob. Chemother.* 25(suppl. A): 19-24, 1990.

As DSTs atacam suas vítimas em todas as classes sociais.

O melhor remédio contra estas enfermidades está na informação, e a melhor informação está com o médico.

Abandone os preconceitos e fale de frente sobre sexo.

Ação do Interferon In Vitro na Infecção por Papilomavírus

Ledy do Horto dos Santos Oliveira*, Izabel de Palmer Paixão Frugulhetti**, Silvia Maria Baeta Cavalcanti*, Adalberto Augusto de Lima Cruz****, Tegnus Gouveia***, Mauro Romero Leal Passos*

Resumo

Os condilomas (verrugas genitais), são lesões hiper-proliferativas causadas por papilomavírus humanos (HPV). A maioria dos condilomas regridem espontaneamente, mas lesões recorrentes são de difícil tratamento. Não há ainda terapia ideal para infecção de papilomavírus na região genital. As terapias utilizadas incluem agentes caústicos, cauterização, cirurgia e inibidores da replicação viral. Entre os antivirais, o interferon (IFN), que também tem propriedades antiproliferativas, é utilizado experimentalmente no tratamento das verrugas. O presente trabalho tem por objetivo investigar a ação do IFN em tecido epitelial infectado por HPV.

Para verificar se proteínas virais ou celulares tiveram sua síntese afetada por IFN, utilizamos biópsias genitais de pacientes infectados por HPV que não tinham sido submetidos a tratamento prévio. Fragmentos de tecido foram coletados em meio de cultura sem metionina, divididos, e uma das partes tratadas por 10^6 UI/ml de s-IFN 2b por 24 horas a 37°C . Após dispersão das células, um pulso de ^{35}S -metionina (5 μCi /ul) foi aplicado ao material, durante uma hora a 37°C . Os extratos foram analisados por eletroforese em gel de poliacrilamida (PAGE) a 12,5% e autorradiografia. A detecção do tipo viral presente nas biópsias foi verificada por hibridização do ADN *in situ*.

Pela análise da incorporação do radioisótopo, nossos resultados revelaram que os fragmentos de epitélio da pele mantidos *in vitro* são viáveis e que os tratados do PAGE, proteínas de alto peso molecular, provavelmente de origem celular, foram inibidas. Entretanto, ao menos duas proteínas foram induzidas pelo antiviral como visto no PAGE e na autorradiografia. O tipo viral 6 foi encontrado em duas biópsias analisadas. Outro paciente tinha uma infecção mista pelos tipos 6, 11 e 18. O tipo 16 foi detectado em um carcinoma de pênis. Podemos concluir, pelos resultados obtidos, que o IFN promove alterações no perfil de proteínas em biópsias infectadas por HPV. No entanto, são necessários estudos posteriores para determinar a natureza destas proteínas.

Unitermos: Papilomavírus HPV. Interferon.

* Professor do Instituto Biomédico, UFF

** Professora do Instituto de Biologia, UFF

*** Médico do Serviço de DST do Instituto Biomédico, UFF

**** Bolsista do CNPq

Financiamento: PROPP-UFF e CNOq

Summary

There is no therapeutic methods totally effective for genital papillomavirus infection. Most of the condyloma have spontaneous remission but recurrent lesions are unsuccessfully treated. Therapeutic regimens include caustic substances, cauterization, surgery and viral inhibitors drugs. Among them, interferon (IFN), an antiviral and antiproliferative drug, is used experimentally in the treatment of warts. The present work investigates the role of IFN in epithelial explants HPV infected.

To verify the influence of IFN in viral or cellular proteins, HPV infected genital biopsies from non-treated patients were collected in free methionine culture medium. They were bisected and one of the fragments was treated by 10^6 UI/ml s-IFN 2b for 24h at 37°C . Following, the explants were macerated and labelled with ^{35}S -methionine (5 μCi) for one hour at 37°C . Suspensions were analysed by 12.5% polyacrilamide gel electrophoresis (PAGE) and autoradiography. HPV typing was performed by DNA *in situ* hybridization.

Radioisotope incorporation revealed the viability of the epithelial explants maintained *in vitro*. In IFN treated tissues a decrease in methionine incorporation was seen. PAGE analysis showed inhibition of high molecular weight proteins, probably from infected cell. However, at least two proteins were synthesized in response to IFN. Two biopsies were infected by HPV 6. One patient had mixed infection by 6, 11, and 18 HPV types. HPV type 16 was found in the penile carcinoma. Our results show that IFN promotes changes in the protein pattern of HPV infected tissue but further studies are need to determine the nature of these proteins.

Uniterms: Papillomavirus. HPV. Interferon

Introdução

As infecções genitais pelo HPV são caracterizadas por constantes trocas entre doença latente, subclínica e clínica, moduladas por regressão, reativação, reinfecção e persistência. É desconhecido se a regressão completa, com eliminação do vírus, ocorre. A replicação e transcrição do ácido nucléico viral e a produção dos antígenos coincide com a diferenciação celular no condiloma acuminado. Pouco é conhecido sobre a interação entre vírus e ceratinócitos na infecção latente ou subclínica. A resposta celular imune é associada com um risco aumentado de infecção para HPV, por depleção das células T auxiliares, células de Langerhans, disfunção de células

NK e má apresentação do antígeno associado ao sistema de histocompatibilidade pelos ceratinócitos infectados. O papel da resposta humoral na infecção pelo HPV não está claro.

Os IFNs são proteínas que ocorrem em uma grande variedade de espécies de vertebrados e atuam como reguladores biológicos de diversas funções celulares, sendo o mais estudado o estabelecimento do "estado antiviral", uma condição em que as fases da replicação viral são inibidas, resultando em uma baixa produção de partículas virais infecciosas. O IFN pode atuar em todas as etapas da replicação viral, sendo a inibição da síntese de proteínas virais a mais conhecida. Este bloqueio no metabolismo celular é efetuado por sistemas enzimáticos da célula. Os IFNs são citocinas, isto é, proteínas que levam sinais de uma célula a outra. Além disso, modulam a atividade dos componentes do sistema imune e impedem a divisão celular. Por estas propriedades, o IFN tornou-se um agente terapêutico potencial.

Ainda não há uma terapia ideal para doenças relacionadas a HPV da pele e da região anogenital. Nenhum dos medicamentos utilizados é específico. Os métodos usados em geral, tendem a remover as proliferações visíveis. O IFN tem sido utilizado experimentalmente contra estes vírus quando a lesão é resistente aos métodos convencionais. Os IFNs alfa e beta tem sido administrados por via intralesional, sistêmica ou tópica como gel. Desde 1988, o órgão americano Food and Drug Administration (FDA), que controla os medicamentos nos Estados Unidos aprovou a droga para tratamento de HPV. Entretanto, a terapia com IFN tem tido efeitos controversos.

Vários estudos controlados foram feitos para testar a eficiência do IFN em pacientes com HPV. Dunhan et al.¹ verificaram que de 17 pacientes com neoplasia intraepitelial cervical tratadas com b-IFN, seis obtiveram melhora e dois, cura completa. Nos controles negativos (sem tratamento), não houve casos de cura, mas três casos controles apresentaram melhora. Krauss et al.² avaliaram tratamento por cirurgia, laser, 5-fluoracil e IFN e concluíram que nenhum dos tratamentos erradica o HPV e a recorrência foi observada em todos os métodos. Douglas et al.³ estudando associação de terapias observaram que o IFN 2b intralesional aumenta o efeito da podofilina nos tratamentos de curto prazo. Gall et al.⁴ verificaram que 91% dos pacientes tratados com b-IFN tiveram remissão de condiloma acuminado. Yliskoski et al.⁵, verificaram que a terapia com b-IFN sistêmico não mostrou efeitos significativos sobre as infecções genitais por HPV dos tipos 6, 11, 16 e 18 comparado ao placebo. Hoppel et al.⁶, verificaram que o IFN foi efetivo em suprimir recorrências clínicas das verrugas genitais, mas falhou na erradicação de lesões subclínicas

(acetobranças).

A ação antiviral do IFN é efetuada através da ativação de uma cascata de reações que faz a célula transcrever certos genes que são traduzidos em proteínas, e por sua vez interferem com a replicação viral. Poucos trabalhos descrevem o mecanismo de ação do IFN a nível celular. Di Paolo et al.⁷, identificaram o IFN como uma citocina que modula a expressão de oncogenes em células imortalizadas por HPV.

O presente artigo faz parte de um projeto desenvolvido em nosso laboratório sobre a atividade do IFN "in vitro" na infecção por papilomavírus a nível de síntese de proteínas. Nossos resultados são iniciais e foram obtidos pela análise de extratos de biópsias de lesões genitais causadas por HPV e tratados por b-IFN 2b recombinante.

Material e métodos

Espécimens

As biópsias foram retiradas de 5 pacientes sendo quatro com condiloma acuminado (um vaginal e três penianos) e um com carcinoma de pênis. Estes pacientes não tinham sido submetidos a uma terapia prévia. Cada espécimen foi dividido em duas partes: uma foi mantida em meio de cultura de células (Eagle) com antibióticos (penicilina e estreptomicina) e micostático (fungizona). A outra parte foi coletada em formol tamponado para exame histopatológico e hibridização "in situ".

Tratamento por Interferon

O tecido mantido em meio de cultura foi lavado em salina tamponada (PBS) pH 7.2 estéril. O material foi dividido e um dos fragmentos tratado com 20ul de 10^6 UI/ml de b-IFN 2b (Schering-Plough Ltda.) na concentração final de 2×10^5 UI/ml. Tanto o fragmento tratado como o controle foram incubados por 24 horas a 37°C .

Incorporação de radioisótopos

Os fragmentos (tratado e controle) foram submetidos a um pulso de 5ul de ^{35}S metionina com atividade de 5uCi/ul (200Ci/mmol) e incubados a 37°C durante 60 minutos. O meio de incorporação foi removido a 100ul de PBS foram adicionados. A seguir, foram macerados em potter, suspensos em 100ul de tampão de eletroforese, aquecidos a 90°C durante 5 minutos, precipitados por ácido tricloro acético (TCA) a 20% e processados para leitura da incorporação radioativa em cintilômetro.

Separação de proteínas

Vinte microlitros das amostras e de uma solução padrão de proteínas foram aplicados a eletroforese em gel de poliacrilamida a 12,5% para uma corrida de 6 horas a

15mA. A seguir, o gel foi fixado em TCA a 20% por 20 minutos, corado em partes iguais de Comassie Blue em metanol a 90% e ácido acético a 20% por duas horas, descorado em metanol a 70% e ácido acético a 20% por duas horas e seco em papel celofane.

Autorradiografia

Após a corrida, o gel seco foi exposto a um filme de raios-X Sakura (QH-S) a 70°C negativos por duas semanas. Após este período, o filme foi revelado por 5 minutos, fixado por 5 minutos e seco.

Hibridização do ADN viral

Quatro biópsias (três penianas e uma de carcinoma de pênis) foram submetidas à detecção do HPV por hibridização "in situ". Uma biópsia não teve material suficiente para a execução deste teste. Os fragmentos foram parafinados e os cortes resultantes foram desparafinados e desidratados. Após aplicação de proteinase K por 15 minutos a 37°C, a hibridização foi executada utilizando-se sondas biotiniladas dos tipos 6, 11, 16 e 18. As reações foram visualizadas por streptavidina-fosfatase alcalina utilizando-se BCIP e NBT como substrato.

Resultados

A contagem de incorporação de radioisótopos nas biópsias estudadas revelou síntese protéica do tecido infectado mantido em meio de cultura.

Das amostras tratadas por interferon, quatro (dois condilomas penianos, um vaginal e o carcinoma peniano) apresentaram redução de síntese protéica. Uma biópsia de condiloma peniano apresentou um leve aumento quando tratada pelo antiviral (**Biópsia 2 do Gráfico 1**).

Pela análise das amostras ao PAGE, várias proteínas foram detectadas. Confirmando os resultados da contagem de radioisótopos, nas biópsias que apresentaram redução de incorporação observamos a ausência de duas proteínas de peso molecular de cerca de 41 e 58Kd respectivamente. O tecido do carcinoma apresentou uma banda fraca de alto peso molecular quando tratado por IFN. A amostra que não teve alteração significativa no tratamento por IFN apresentou no gel, três proteínas de baixo peso molecular ausentes e indução de quatro proteínas de peso molecular 32, 42, 48 e 60 Kd.

A autorradiografia demonstrou síntese protéica na resposta ao tratamento com alteração no perfil de proteínas das amostras tratadas, confirmando os resultados observados ao PAGE.

Pela técnica de hibridização do ADN "in situ" verificamos que as biópsias 1 e 4, de condiloma de pê-

nis, estavam infectadas por HPV do tipo 6. A biópsia 2, também de condiloma peniano, mas que não apresentou alteração significativa de síntese protéica no tratamento com IFN, estava infectada por HPV dos tipos 6, 16 e 18. Na amostra de câncer de pênis, foi encontrado o tipo viral 16.

Discussão e conclusões

Considerando-se a dificuldade do ciclo biológico do papilomavirus ser observado "in vitro", pelo fato de não se multiplicar nos hospedeiros convencionais de laboratório, os resultados aqui apresentados demonstram que é possível a implantação de um sistema de fragmentos de tecidos infectados por HPV mantidos em meio de cultura de células como foi mostrado através da incorporação radioativa na síntese de proteínas das biópsias. Entretanto, ainda não podemos afirmar se esta síntese é proveniente da própria atividade celular ou se é uma atividade celular induzida pelo vírus, já que a verruga é uma proliferação celular descontrolada com intensa atividade protéica. Deve ser observado que a biópsia de carcinoma apresentou o mesmo padrão de incorporação de metionina das outras três biópsias^{1,3 e 4}, que eram provenientes de somente um tipo de lesão genital (verrugas) produzida por HPV. A redução de síntese protéica foi independente do tipo viral encontrado nas amostras, mas foi interessante notar que o tecido em que não houve alteração significativa de incorporação radioativa, mas apresentou maior indução de síntese protéica, estava infectado por infecção mista, com HPVs de baixo e alto risco.

Em relação ao tratamento com IFN, nossos resultados, apesar de iniciais, permitem que alguns dados sejam inferidos. A dose de IFN aplicada às amostras foi semelhante à administrada "in vivo" e ação do medicamento não alterou drasticamente as amostras tratadas. A atividade do IFN é expresso em Unidades Internacionais (UI) e são determinadas por comparação da atividade do b-IFN 2b com a atividade de um preparado de IFN de leucócitos humanos de referência internacional, estabelecido pela Organização Mundial de Saúde.

Apesar do pequeno número de amostras, observamos que o IFN altera o tecido infectado por HPV nas verrugas genitais, mas as respostas observadas são individuais, da mesma forma que acontece nos pacientes tratados por este antiviral. Na amostra de tecido canceroso, a alteração foi muito fraca, havendo necessidade de outros experimentos para confirmar esta resposta.

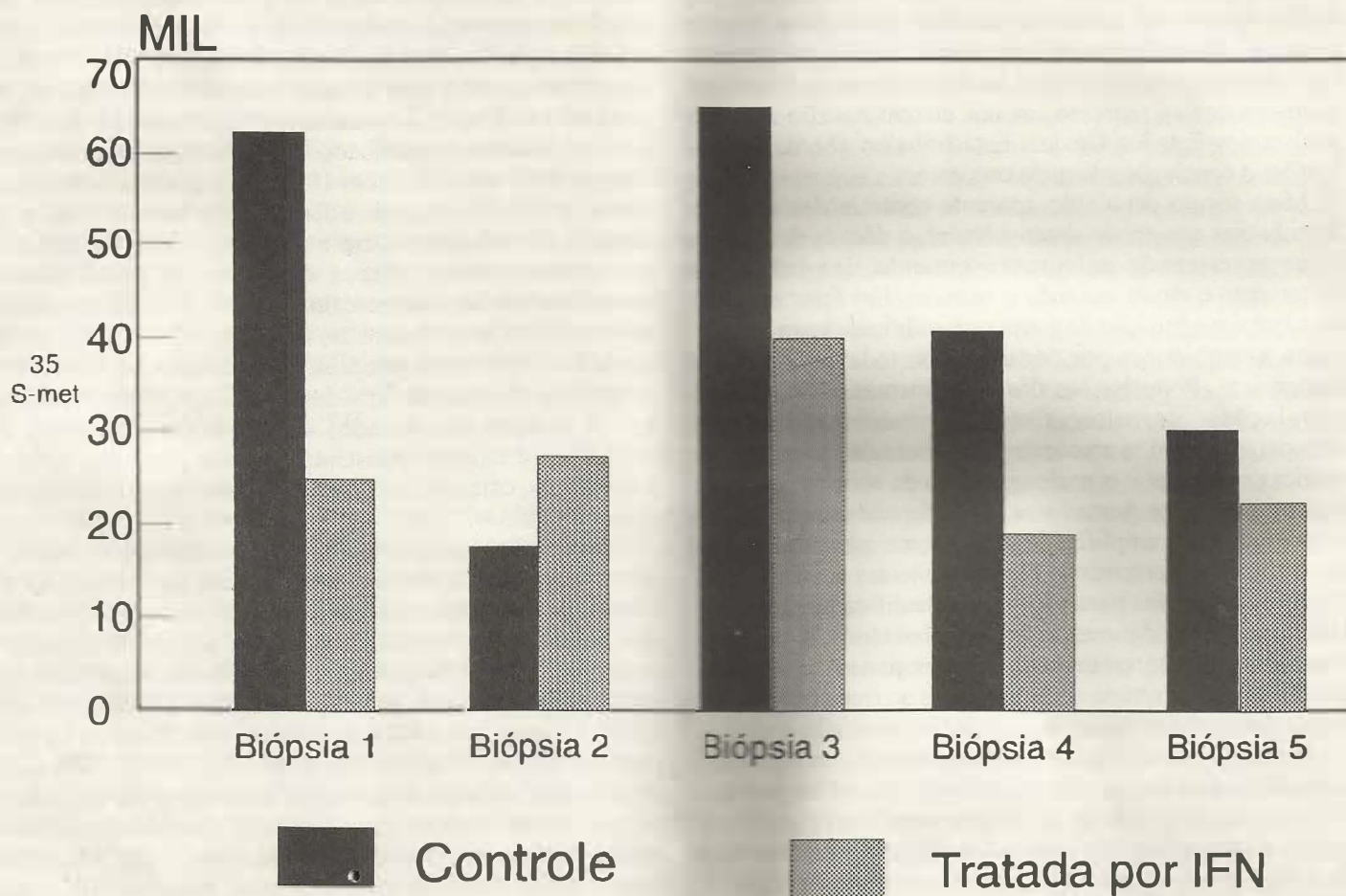
Concluindo, apesar do projeto estar ainda em fase inicial os resultados deste trabalho nos indicam a possibilidade de utilizar este sistema de manutenção do tecido "in vitro" no estudo da ação não só do interferon, mas também de outros antivirais na infecção po HPV.

Figura 1 – Ação do interferon em biópsias genitais de pacientes infectados por HPV.

Biópsias 1, 2 e 4 - condiloma peniano

Biópsia 3 - condiloma vaginal

Biópsia 5 - carcinoma peniano



Referências Bibliográficas

1. DUNHAN AM, McCARTNEY JC, McCANCE DJ, TAYLOR RW - Effect of perilesional infection of alpha-interferon on cervical intraepithelial neoplasia and associated human papillomavirus infection. *J R Soc Med* 83: 490-492, 1990. 2. KRAUSS SJ, STONE KM - Management of genital infection caused by human papillomavirus. *Rev Infect Dis* 12: 620-632, 1990. 3. DOUGLAS JM Jr, ERON LJ, JUDSON FN, ROGER M et al. - A randomized trial of combination therapy with intralesional interferon alpha 2b and podophyllin versus podophyllin alone for the therapy of anogenital warts. *J Infect Dis* 162: 52-59, 1990. 4. GALL SA, CONSTANTINE L, KOKOL D - Therapy of persistent human papillomavirus disease

with different interferons species. *Am J Obstet Gynecol* 164: 130-134, 1991. 5. YLISKOSKI M, SYRJANEN K, SYRJANEN S, SAARIKOSKI S, NETHERSELL A. - Systemic alpha-interferon (Wellferon) treatment of genital human papillomavirus (HPV) type 6, 11, 16 and 18 infections: double-blind placebo-controlled trial. *Gynecol Oncol*, 43: 55-60, 1991. 6. HOPEL RM, SANDBICHLER M, ZELGER BW, CONRAD FG, FRISCH PO - Adjuvant treatment of recalcitrant genitoanal warts with systemic recombinant interferon-alpha-2c. *Acta Derm Venereol*, 75: 383-386, 1992. 7. DIPAOLO JA, WOODWORTH CD, EVANS CH - Cytokines inhibit human papillomavirus transcription and enhance cell sensitivity to lymphocyte killing. 2nd Congress of papillomavirus in human pathology. Paris, France, 1994.

Bactérias Patogênicas com Múltipla Resistência a Antibióticos

Cícero Carlos de Freitas¹ e Alexandre Gil de Freitas².

Introdução

Ano passado, um pequeno grupo de cientistas, médicos e especialistas em saúde pública reuniram-se, durante 1 dia, na The Rockefeller University, em New York, para discutir a questão da acelerada difusão das bactérias patogênicas resistentes aos antibióticos e para decidir se as bactérias múlti-resistentes representam um efetivo desafio à saúde pública nos Estados Unidos. Este trabalho aborda as discussões e conclusões daquele encontro.

Meio século depois do aparente controle das doenças microbianas nos países desenvolvidos, a década de 90 vem se caracterizando pelo ressurgimento das infecções bacterianas e virais, em todo o mundo¹. Um fator decisivo para isto é a aquisição de genes que codificam para a resistência a antibióticos por, virtualmente, todas as bactérias patogênicas. Perturbações dos ecossistemas, aumento das populações de alto risco (em decorrência da imunossupressão), a crescente frequência das intervenções médicas invasivas e o prolongamento da sobrevivência de muitos pacientes portadores de enfermidades crônicas debilitantes têm amplificado o problema para dimensões gigantescas. Recentemente, cepas resistentes a todos os antibióticos liberados para uso foram identificadas entre isolados clínicos de algumas espécies de bactérias. A disseminação de tais bactérias múlti-resistentes aumentou, extraordinariamente, na última década, graças ao tremendo crescimento dos deslocamentos da população mundial.

A seleção de bactérias resistentes começou no início dos anos 40, com a introdução da primeira penicilina em uso clínico, e cresceu, durante os 50 anos seguintes, quando um grande número de antibióticos (com diferentes mecanismos de ação) foi colocado à disposição da antibioticoterapia. A estratégia da Indústria Farmacêutica tem sido ampliar o espectro antibacteriano de cada novo antibiótico e, assim, a introdução de enormes quantidades destas potentes drogas no meio ambiente, durante a terapia² e em dietas de animais³, tem desafiado o mundo dos procariontes em nosso planeta⁴.

A dimensão do problema:

1 - Patógenos nosocomiais

Durante a última década, as bactérias gram-positivas têm emergido, gradualmente, como as mais frequentes causas de doenças nosocomiais. Estes patógenos são de tratamento

particularmente difícil, em virtude de seu elevado potencial para desenvolver resistência às drogas. Cepas resistentes à meticilina já compreendem 60 a 90% dos isolados de estafilococos coagulase-negativos, a causa mais comum de infecções relacionadas a catéteres intravasculares e aparelhos de próteses^{5,6}. Nos grandes hospitais universitários, a proporção de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, entre os isolados de estafilococos nosocomiais, aumentou de 8% em 1986, para 40% em 1992⁷. *S. aureus* é a primeira causa de infecção de pele e feridas e de bacteremias, e a segunda das infecções do trato respiratório inferior, nas doenças nosocomiais⁷. Cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina, inicialmente confinadas aos grandes hospitais universitários, espalharam-se, no início dos anos 90, para unidades hospitalares menores, onde há uma incidência de resistência em cerca de 20% dos isolados, e para enfermarias⁷. A maioria dos isolados de *S. aureus* resistentes à meticilina é também resistente à maior parte dos outros antibióticos, carecendo, assim, do uso da vancomicina para combatê-los⁷.

Nos Estados Unidos, os enterococos assumiram a condição de terceira causa mais comum de infecções hospitalares (depois de *S. aureus* e *Escherichia coli*), tais como aquelas das feridas e do trato urinário, das septicemias e das endocardites^{7,8}. *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina (primeiro citado pelos Estados Unidos, Reino Unido e França, em 1987) foi detectado em diversos hospitais dos Estados Unidos, em 1989. Em 1993, 14% dos enterococos isolados de pacientes internados em unidades de tratamento intensivo eram resistente à vancomicina (aumento de cerca de 20 vezes, em relação a 1987), 88% das cepas eram também resistentes a beta-lactâmicos, aminoglicosídeos, fluorquinolonas, tetraciclina, cloranfenicol e teicoplanina. Dos 10.961 enterococos isolados de hospitais associados, que também tiveram a sensibilidade testada com vancomicina, cerca de 1.900 foram de infecções sistêmicas primárias e 323 dos pacientes (36,3%) morreram. A mortalidade entre pacientes com infecções sistêmicas provocadas por cepas sensíveis à vancomicina foi de 16,4%.

Infecções não curáveis, provocadas por *Pseudomonas aeruginosa* ou por *P. cepacia*, têm se tornado ocorrência, tragicamente frequente, em pacientes portadores de fibrose cística. *Acinetobacter*, um microrganismo de vida livre comum e colonizador da pele humana, que é resistente a todos agentes antibacterianos, exceto ao sulbactam, tem causado infecções fatais em pacientes internados em unidades de tratamento intensivo⁹. Novas beta-lactamases de largo espectro, codificadas por plasmídeos e capazes de inativar antibi-

¹ Departamento de Biologia Celular e Molecular, Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense (UFF)

² Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRRJ)

óticos (tais como cefazidima e imipenem) especialmente produzidos para combater bactérias gram-negativas produtoras de beta-lactamases, têm sido detectadas em isolados nosocomiais de *Klebsiella* e de *P. aeruginosa*¹⁰.

Mais de 40 milhões de hospitalizações são feitas anualmente nos Estados Unidos, onde cerca de 2 milhões de pacientes desenvolvem infecções nosocomiais, com 50 a 60% envolvendo bactérias resistentes. Em algumas unidades de tratamento intensivo, os pacientes têm 25 a 70% de chance de contrair uma infecção hospitalar por microrganismos resistentes. O número de mortes atribuídas às infecções hospitalares é estimado em 60.000 a 70.000 por ano^{11,12}.

Os patógenos resistentes a antibióticos contribuem para o altíssimo custo das internações hospitalares¹³. Alguns grandes hospitais dos Estados Unidos investem de 10 a 15% do orçamento de suas farmácias apenas com a vancomicina, para combater as infecções provocadas por estafilococos resistentes à meticilina e pelas (ainda suscetíveis) cepas de enterococos. As infecções hospitalares contribuem com uma despesa mínima de 3,5 bilhões de dólares por ano, no custo da saúde nos Estados Unidos^{14,15}.

2 - As infecções comunitárias

Embora a resistência a antibióticos tenha sido reconhecida como um problema relevante entre os patógenos adquiridos na comunidade, incluindo *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella* e *Shigella*, muito mais preocupante é o aparecimento de patógenos multi-resistentes nesta população, entre os quais, a *Mycobacterium tuberculosis* e o *Streptococcus pneumoniae*. De acordo com estimativa da Organização Mundial de Saúde, aproximadamente 1/3 da população mundial está infectado com a *M. tuberculosis* e, cada ano, a doença é desenvolvida por cerca de 8 milhões de pessoas, levando 3 milhões delas à morte. Depois de um nítido declínio, a incidência da tuberculose recrudescceu, a partir de 1985, nos Estados Unidos (18% de crescimento até 1992, com 41% de aumento entre as crianças). Cerca de 27.000 americanos desenvolvem a tuberculose a cada ano, com a doença matando em torno de 2.000 deles¹⁶.

Apesar de as infecções devidas às cepas usuais da *M. tuberculosis* apresentarem elevada taxa de cura, algumas cepas têm surgido em diversos países (inclusive nos Estados Unidos), com índice de letalidade de 40 a 60% em pacientes com imunidade normal e acima de 80% entre os imunossuprimidos. Uma cepa em particular (conhecida como W), que é resistente às drogas mais usadas no combate à tuberculose (isoniazida, rifampicina, estreptomicina e etambutol) e frequentemente também resistente à canamicina e à etionamida, foi identificada recentemente, em 100 casos, na cidade de New York. Epidemias de tuberculose, provocadas por cepas multi-resistentes, foram descritas em 35 estados¹⁶.

S. pneumoniae é a causa de diversas doenças com alto risco de vida. Nos Estados Unidos, a estimativa dessas doenças é de 6.000 casos de meningites, 500.000 de pneumonias, 55.000 de bacteriemias e cerca de 6 milhões de otites médias, causando um total de 40.000 mortes anualmente¹⁷. Esta mortalidade é calculada entre 3 e 5 milhões, no mundo inteiro. Os pacientes de maior risco são crianças jovens e idosos. Outros grupos de risco são os pacientes com disfunção esplênica e aqueles positivos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV). A introdução da penicilina na clínica, na década de 40, encontrou os pneumococos com alta (e uniforme) sensibilidade a este antibiótico e a penicilioterapia causou um substancial declínio no índice de mortalidade devido às doenças pneumocócicas, em todo o mundo. Entretanto, pneumococos penicilina-resistentes são, agora, patógenos universais¹⁸. Em clones multi-resistentes (aqueles com resistência à eritromicina, tetraciclina, cloranfenicol, penicilina e trimetoprim-sulfametoxazole), tratamento de infecções pneumocócicas, ainda que relativamente localizadas, como as otites médias, pode requerer hospitalização, diante da necessidade do uso de vancomicina por via parenteral¹⁹. Recentemente, resistência às cefalosporinas de terceira geração tem sido detectada em alguns isolados de pneumococos, nos Estados Unidos, na Espanha e na África do Sul^{20,21}.

Perspectiva para o futuro

1 - Difusão de genes de resistência e de clones resistentes

Três a quatro anos depois de a penicilina haver sido colocada em uso clínico (início da década de 40), começaram a aparecer isolados de *S. aureus* resistentes a este beta-lactâmico, através da aquisição de plasmídios com genes da beta-lactamase. Em contraste, somente 40 anos mais tarde (1983), este tipo de resistência foi identificado em *E. faecalis*. A primeira cepa de pneumococo resistente à penicilina foi detectada em 1967, numa distante aldeia de Papua, na Nova Guiné, época em que isolados clínicos de estreptococos do grupo A ainda não haviam sido descritos, apesar do intenso uso da penicilina (terapêutica e profilaticamente) contra esta bactéria.

Embora o tempo necessário à aquisição de determinantes genéticos da resistência possa variar amplamente, uma vez que isto ocorra, a progênese das células ancestrais resistentes e de seus genes de resistência tendem a se espalhar, com grande rapidez, entre as espécies. Cepas de *S. aureus* portadoras destes genes se espalharam nos Estados Unidos e também apareceram na América do Sul e na Europa, no começo dos anos 90²². Pneumococos resistentes à penicilina tornaram-se patógenos universais também no início desta década, em parte por causa do espalhamento geográfico de

clones múltiplos-resistentes, como foi demonstrado para o clone tipo capsular 23F, nos Estados Unidos, e um tipo 6B, na Islândia^{23,24}.

Entre os patógenos contemporâneos, resistência a uma droga específica é frequente, como parte de um conjunto de fatores de resistência, localizados em plasmídios ou em transposons. Portanto, a modificação do critério de uso de antibióticos não seria suficiente para acabar com a pressão seletiva, a menos que as drogas responsáveis por esta pressão fossem recolhidas das prateleiras. Com respeito a alguns dos mais importantes mecanismos de resistência, há pouca evidência envolvendo a instabilidade genética. Neste momento, nos Estados Unidos e na Europa, mais de 90% dos isolados de *S. aureus* são portadores de genes de beta-lactamases. A estabilidade de cepas de pneumococos múltiplos-resistentes, durante o cultivo (*in vitro*) em meios não seletivos, tem sido mantida após centenas de gerações²⁵.

2 - Resistência a antibióticos versus patogênica

Por causa da elevada incidência de bactérias múltiplos-resistentes em hospitais, particularmente nas unidades de tratamento intensivo, a maioria dos argumentos favorece a convicção de que patógenos resistentes são perigosos apenas para pacientes severamente doentes. Especula-se se a posse de genes codificadores de resistência contra um grande número de antibióticos não seria incompatível com a completa virulência da bactéria. Não há certeza quanto a isto, mas, cepas de estafilococos resistentes à metilina são tão capazes de produzir toxinas, quanto aquelas sensíveis ao antibiótico²⁶, e a frequência e o espectro das estafilococcias são aparentemente iguais nos dois tipos de cepas^{27,28}.

O espetacular e recente espalhamento de um clone de pneumococo múltiplos-resistente, na Islândia, num período de três anos, causando mais de 20% das pneumococcias e uma comparável proporção de casos de colonização, sugere a coexistência de resistência e virulência^{19,23}. Embora tenhamos poucas informações sobre as taxas de mortalidade, sabemos que, na África do Sul, a mortalidade devida à meningite pneumocócica em crianças é significativamente mais alta quando a cepa é resistente à penicilina, do que quando a doença é provocada por isolado suscetível ao antibiótico²⁹.

3 - Controle da infecção

A transmissão de patógenos resistentes pode ser bastante diminuída em um hospital, através de uma política intensiva de controle das infecções, que inclua uma rígida supervisão do uso de antibióticos³⁰, a restrição da antibioticoterapia a uma população bem definida de pacientes e o apoio do laboratório de microbiologia. O difícil, entretanto, é implantar essas medidas de controle nas unidades hospitalares, onde, na maioria das vezes, as comissões de controle de infecções

são interpretadas como entidades policiares e não como unidades indutoras da racionalização da antibioticoterapia.

O crescente uso de cirurgias invasivas, o caráter epidêmico da AIDS, o constante aumento do número de pacientes com outros tipos de imunossupressão e as péssimas condições sanitárias das comunidades pobres (principalmente dos aglomerados urbanos) têm aumentado as probabilidades de aquisição e de difusão dos agentes infecciosos. Devem ser considerados, neste contexto, o modo como se faz (mundialmente) o suprimento de alimentos e os fantásticos crescimentos de mobilidade e de interação das populações: mais de 100 milhões de pessoas vivem, concretamente, fora de seus países³¹.

A alta porcentagem de pais e mães trabalhando, resulta numa elevada concentração de crianças em creches, verdadeiros sítios de transmissão e amplificação de agentes infecciosos. Na Islândia, mais de 80% das crianças são educadas deste modo, fato que é aderido como um dos principais fatores epidemiológicos, na medida em que facilita a difusão de pneumococos múltiplos-resistentes¹⁹.

4 - Descoberta de novos agentes antibacterianos

Os participantes de um recente grupo de estudos, no National Institute of Health, fizeram um levantamento (por telefonema) sobre a descoberta de novos agentes antibióticos, entre os chefes dos departamentos que realizam pesquisas com agentes antimicrobianos, em grande parte das companhias farmacêuticas americanas e japonesas. Cerca de 50% dessas companhias haviam reduzido (ou temporariamente interrompido) os seus programas de pesquisa de novas drogas antibacterianas, há 5 ou 6 anos atrás, parcialmente, por causa de uma interpretação equivocada de que as infecções bacterianas já estavam completamente controladas³². Há, relativamente, poucas drogas, prontas para serem usadas em clínica, a não ser, enquanto algumas outras, embora promissoras, ainda exigem alguns anos de trabalho, para os testes de eficácia terapêutica e de toxicidade.

Outro fato, preocupante, nesta linha de crítica, é que os novos agentes serão usados, seletivamente, contra patógenos já múltiplos-resistentes. Esta prática possibilita que, eventualmente, resistência ao novo antibiótico possa ser desenvolvida em uma bactéria de alto risco (múltiplos-resistente). Por exemplo, 85 a 90% das cepas de estafilococos resistentes à ciprofloxacina são também resistentes à metilina.

5 - Ameaça à saúde pública, nos Estados Unidos

Em vez de perguntar se as bactérias múltiplos-resistentes a antibióticos são uma ameaça à saúde pública, talvez devêssemos perguntar em que estágio da investigação epidemiológica as agências de saúde pública deveriam in-

tervir, a fim de evitar uma crise em potencial. Os participantes do Grupo da The Rockefeller University acreditam que os dados epidemiológicos (brevemente analisados aqui) sugerem, fortemente, que este estágio já foi alcançado. A aquisição de resistência à vancomicina, por *S. aureus* resistentes à meticilina, ou por pneumococos resistentes daria origem a clones bacterianos altamente invasivos, que não seriam controlados pelos antibióticos disponíveis no momento. A transferência e a expressão de genes, que conferem resistência aos estafilococos àquele glicopeptídeo, já foram demonstradas em laboratório³³ e o seu aparecimento em cepas clínicas deve ser apenas uma questão de tempo. Do mesmo modo, sérias situações poderiam ser causadas, pela aquisição de plasmídios com genes codificadores de beta-lactamases, por estreptococos do grupo A.

Recomendações

1 – Alerta para o problema

Esforços especiais devem ser empreendidos, no sentido de chamar a atenção dos microbiologistas clínicos, das autoridades responsáveis pela saúde pública e dos médicos, para o problema da resistência aos antibióticos. É muito importante, também, que a questão da resistência aos antibióticos ocupe um lugar mais expressivo nos currículos de formação dos profissionais da Saúde.

2 – Aumento das verbas para a pesquisa básica

Os orçamentos das instituições financiadoras das pesquisas científicas vêm se caracterizando pela frequente redução das verbas, principalmente daquelas dirigidas à pesquisa básica. E esta não é uma questão específica dos países do 3º mundo, como bem destaca Cussel³⁴, ao enfatizar o problema a nível dos institutos nacionais de saúde dos Estados Unidos, onde os fundos para as pesquisas das doenças bacterianas têm sido motivo de cortes substanciais. Além disto, o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos exige um melhor entendimento dos mecanismos da resistência, que somente poderá ser alcançado se os investimentos na pesquisa básica crescerem, expressivamente, em relação àqueles que vêm sendo feitos nos últimos anos.

3 – Controle da resistência

Os membros dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC), em estudo recente, consideraram inadequados os recursos disponíveis para a montagem de sistemas de avaliação. O montante dos fundos federais, gastos para monitorar as resistências às drogas antibacterianas e antivirais, através do National Notifiable Disease Reporting System, em 1992, foi de 48.795 dóla-

res. Os pneumococos multi-resistentes, as cepas resistentes de estreptococos do grupo A e as cepas de todos os patógenos gram-positivos resistentes à vancomicina deveriam ser notificados aos CDC. Foi sugerido que as organizações mantenedoras da Saúde ou as ligas de saúde fossem discutidas, quanto a seus objetivos específicos. Os órgãos responsáveis pelo controle da Saúde têm a obrigação de prevenir a emergência de patógenos microbianos que não possam ser controlados pelos meios de tratamento existentes em clínica. Uma importante contribuição neste sentido seria a montagem de um sistema nacional de avaliação do perfil da resistência bacteriana aos antibióticos, de fácil acesso aos profissionais da Saúde.

4 – Uso experimental de novos agentes antibacterianos

A disponibilidade de uma lista de agentes antimicrobianos em desenvolvimento nas companhias farmacêuticas e o fácil acesso a essas drogas, para uso em situações de emergência, são medidas importantes para o progresso da antibioticoterapia. Embora esses agentes ainda não tenham sido aprovados pelos órgãos competentes, para uso em clínica, alguns, com limitados efeitos colaterais e com indiscutível benefício terapêutico, vêm sendo usados, com relativo sucesso, no controle de determinadas doenças, como acontece com certos anticancerígenos. Drogas, em fase de testes *in vitro* ou em animais de laboratório, com efetiva atividade contra patógenos multi-resistentes, deveriam ser liberadas para uso em situações clinicamente complexas, como, por exemplo, no caso de infecções provocadas por cepas de estafilococos resistentes à meticilina, que desenvolvam resistência à vancomicina.

Conclusões

O aparecimento e a difusão de patógenos resistentes aos agentes terapêuticos são problemas ambientais, tão relevantes quanto todos os demais que ameaçam a espécie humana no final do Século 20. O uso inadequado e abusivo dos antimicrobianos na prática clínica, acompanhado das enormes quantidades de antimicrobianos empregadas na agricultura, nos lagos de criação de peixes e na dieta dos animais de abate, favorece a seleção de microrganismos resistentes, tanto nos países do 3º mundo, quando nas nações desenvolvidas. Há necessidade, portanto, de um controle mais rígido na venda e no uso de agentes terapêuticos e de uma política mais científica e menos comercial da Indústria Farmacêutica, que deve priorizar a produção de drogas com limitado espectro de ação. Um controle com essas dimensões exige o alinhamento de propósitos entre a Pesquisa Científica, a Indústria Farmacêutica e a Comunidade Clínica.

Referências

1. LEDERBERG, J, SHOPE RE, OAKS SC Jr, eds. *Emerging infections: microbial threats to health in the United States*. Washington, DC: National Academy Press, 1992. 2. COLNF, O'CONNOR RW. Estimating worldwide current antibiotic usage: report of Task Force I. *Rev. Infect. Dis.*, 9 Suppl 3: S232-S243, 1987. 3. DUPONT HL, STEELE JH. Use of antimicrobial agents in animal feed: implications for human health. *Rev. Infect. Dis.*, 9: 447-460, 1987. 4. The microbial wars. *Science*, 257: 1016-1074, 1992. 5. TENOVER FC. Novel and emerging mechanisms of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens. *Am. J. Med.*, 91: Suppl 3B: 3B-76S-3B-81S, 1991. 6. WENZEL RP, NETTLEMAN MD, JONES RN, PFALLER MA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: implications for the 1990s and effective control measures. *Am. J. Med.*, 91 Suppl 3B: 3B-221S-3B-227S, 1991. 7. EMORI TG, GAYNES RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin. Microbiol. Rev.*, 6: 428-442, 1993. 8. HANDWERGER S, RAUCHER B, ALTARA D et al. Nosocomial outbreak due to *Enterococcus faecium* highly resistant to vancomycin, penicillin, and gentamicin. *Clin. Infect. Dis.*, 16: 750-755, 1993. 9. URBAN C, COE E, MARIANO N et al. Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype *antiratus*. *J. Infect. Dis.*, 167: 448-451, 1993. 10. JACOB GA, MEDEIROS AA. More extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 35: 1697-1704, 1991. 11. WENZEL RP. The mortality of hospital-acquired bloodstream infections: need for a new vital statistic? *Int. J. Epidemiol.*, 17: 225-227, 1988. 12. LEU H-S, KAISER DL, MORI M, WOOLSON RF, WENZEL RP. Hospital-acquired pneumonia: attributable mortality and morbidity. *Am. J. Epidemiol.*, 129: 1258-1267, 1989. 13. MCGOWAN JE Jr. Antibiotic resistance in hospital bacteria: current patterns, modes for appearance or spread, and impact. *Rev. Med. Microbiol.*, 2: 161-169, 1991. 14. Public health focus: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 41: 783-787, 1992. 15. PHELPS CE. Bug/drug resistance: sometimes less is more. *Med. Care*, 27: 194-203, 1989. 16. BLOOM BR, MURRAY CJL. Tuberculosis: commentary on a re-emergent killer. *Science*, 257: 1055-1064, 1992. 17. USTRIAN R. Some observations on the pneumococcus and on the current status of pneumococcal disease and its prevention. *Rev. Infect. Dis.*, 3 Suppl 1: S1-S17, 1991. 18. HANSMAN D, DEWITT L, MILES H, RILEY I. Pneumococci relatively insensitive to penicillin in Australia and New Guinea. *Med. J. Aust.*, 2: 353-356, 1974. 19. KRISTINSON KG, HJALMARSDOTTIR MA, STEINGRIMSSON O. Increasing penicillin resistance in pneumococci in Iceland. *Lancet*, 339: 1606-1607,

1992. 20. BRADLEY JS, CONNOR JD. Ceftriaxone failure in meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* with reduced susceptibility to beta-lactam antibiotics. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 10: 871-873, 1991. 21. SLOAS MM, BARRETT PJ et al. Cephalosporin treatment in penicillin and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 11: 662-666, 1992. 22. MURRAY BE. The life and times of the Enterococcus. *Clin. Microbiol. Rev.*, 3: 46-65, 1990. 23. MUNOZ R, MUSSER JM, et al. Geographic distribution of penicillin-resistant clones of *Streptococcus pneumoniae*: characterization by penicillin-binding protein profile, surface protein A typing, and multilocus enzyme analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 15: 112-118, 1992. 24. SOARES S, KRISTINSSON KG, MUSSER JM, TOMASZ A. Evidence for the introduction of multiresistant clone of serotype 6B *Streptococcus pneumoniae* from Spain to Iceland in the 1980s. *J. Infect. Dis.*, 168: 158-162, 1993. 25. JABES D, NACHMAN S, TOMASZ A. Penicillin-binding protein families: evidence for the clonal nature of penicillin resistance in clinical isolates of pneumococci. *J. Infect. Dis.*, 159: 16-25, 1989. 26. COLEMAN DC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: molecular epidemiology and expression of virulence determinants. In: CAFFERKEY MT, ed. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: clinical management and laboratory aspects*. New York: Marcel Dekker, 37-56, 1992. 27. HERSHOW RC, KHAYR WF, SMITH N. A comparison of clinical virulence of nosocomial acquired methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infections in a university hospital. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 13: 587-593, 1992. 28. MUDER RR, BRENNEN C, WAGENER MM, et al. Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility. *Am. Intern. Med.*, 114: 107-112, 1991. 29. FIEDLAND IR, KLUGMAN KP. Recurrent penicillin-resistant pneumococcal meningitis after chloramphenicol therapy. *Pediatr. Infect. Dis.*, 10: 705-707, 1991. 30. KARANFIL LV, MUPHY M, JOSEPHSON A, et al. A cluster of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in an intensive care unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 13: 195-200, 1992. 31. Migration: the human crisis of age. *US News & World Report* July 19: 16, 1993. 32. SHALES D, LEVY S, ARCHER G. Antimicrobial resistance new directions. *ASM News*, 57: 455-458, 1991. 33. NOBLE WC, VIRANI Z, CREE RGA. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol. Lett.*, 72: 195-198, 1992. 34. CUSSELL GH. ASM launches effort to ensure funding for infectious disease research. *ASM News*, 60: 90-91, 1994. 35. KUNIN CM. Resistance to antimicrobial drugs - a worldwide calamity. *Am. Intern. Med.*, 118: 557-561, 1993.

DST

Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis

Instruções aos Autores

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

Dr. Mauro Romero Leal Passos
DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis
Caixa Postal 500
20001 - Rio de Janeiro - RJ

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

Estrutura do Artigo

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

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

Tabelas e ilustrações - devem ser enumeradas em arábico e preparadas, inclusive legendas, ilustrações não são aceitas em negativo. Fotos

colônias serão cobradas do autor. No verso de cada uma das ilustrações devem constar as palavras "para cima" e "para baixo" e o número referente das figuras.

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

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

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

Endereço dos autores: endereço postal exato e completo do autor sênior, ou mais de um, se necessário.

Unitermos: em inglês e português, de acordo com publicação-padrão do index Medicus.

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

Infecção por Cytomegalovirus em pacientes HIV positivos do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ

Sérgio Lisbôa Machado¹; Thaís Lisbôa Machado²; Fernando Portela Câmara³; Raimundo Diogo Machado⁴

Resumo

Esta pesquisa teve como objetivo determinar a incidência de infecção produzida pelo Cytomegalovirus (CMV), em pacientes com sorologia positiva para o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), bem como verificar se havia diferença no comportamento da infecção citomegálica de grupos de pessoas portadoras do CMV e do HIV.

O estudo foi realizado em 499 pacientes admitidos no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF - UFRJ), para o diagnóstico de HIV. Estes foram selecionados de um grupo de 1385 indivíduos, no Laboratório de Diagnóstico Especiais.

Dos pacientes selecionados procederam-se os testes sorológicos de Fixação do Complemento (FC), imunofluorescência indireta (IFI), ELISA e Western blot (wb), para a avaliação de anticorpos para o HIV.

Os achados sugerem que o CMV pode agir como cofator para a progressão da infecção do HIV, dada a análise estatística realizada com a separação dos pacientes por faixa etária, por sexo e vírus dos quais eram portadores. Além do mais estes mesmos resultados demonstraram que a faixa etária mais acometida pelos HIV/CMV inclui pacientes de ambos os sexos com 20 a 24 anos de idade, tendo a partir daí uma diminuição gradual na frequência de pessoas acometidas para os dois tipos de vírus.

Unitermos:

Cytomegalovirus
Vírus da Imunodeficiência adquirida
Sorodiagnóstico

Summary

The aim of this study was the determination of the incidence of CMV infection in the serum positive of 499 patients as well as investigate if there were any differences between the CMV and HIV serum positive groups.

This work was performed using the complement fixation (FC), "Enzyme-linked immuno-sorbent assay" (ELISA), indirect immunofluorescence (IFI) tests in order to detect CMV antibodies. To detect HIV antibodies, the ELISA, IFI and Western blot (wb) were used.

¹ e ²: Alunos de Pós-Graduação do Instituto de Microbiologia da UFRJ

³ e ⁴: Professores do Instituto de Microbiologia do Departamento de Virologia da UFRJ.

The results obtained suggest that the CMV may act as a co-factor in AIDS progression from the analysis done with the patients separated by age, sex and virus they were infected by. Furthermore these results have shown that most of those patients with HIV/CMV infection were between 20 to 24 years old, and from this age groups on there was a gradual decrease in the number of persons infected.

Key words:

Cytomegalovirus
Immunodeficiency Virus
Serodiagnostic

Introdução

A infecção pelo Cytomegalovirus (CMV) é bastante significativa nas pessoas imunodeprimidas, sendo demonstrada uma alta taxa de soropositividade para este vírus em indivíduos com risco de adquirirem o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV).

Devido à frequência desta soropositividade em indivíduos com o HIV pensou-se que o CMV fosse apenas algum agente etiológico sem significação^{14, 19, 26, 33}. Homossexuais portadores do HIV, com ou sem síndrome da imunodeficiência humana (SIDA) possuem altos níveis de anticorpos para o CMV, assim como indivíduos deste mesmo grupo sem a infecção pelo HIV. Populações de alto risco para a infecção do HIV como usuários de drogas e hemofílicos, também, apresentam anticorpos para o CMV, entretanto, estes níveis são menores do que naqueles indivíduos de grupos semelhantes sem a infecção pelo HIV^{2, 14, 11}. Quando se comparam grupos de pessoas imunodeprimidas HIV negativas com grupo de pacientes portadores de HIV, observa-se que nestes últimos a taxa de anticorpos para o CMV é mais elevada^{2, 3, 4, 15, 19, 33, 36}. Estes dados mostram claramente que o CMV tem importância clínica nos pacientes HIV positivos.

Na maioria dos indivíduos infectados pelo CMV, detecta-se este vírus nos túbulos proximais circunjacentes da área cortical na alça de Henle, e nos túbulos coletores dos rins^{25, 30, 33}. A infecção renal prolongada pode levar o paciente a desenvolver distúrbios renais variáveis. Cabe ressaltar que nos transplantes renais a disfunção pode ser imediata, invariavelmente levando o processo à rejeição. Os pulmões também são atingidos pelo CMV, porém, seu envolvimento ocorre mais em pacientes idosos ou pessoas que sofreram transplante de medula óssea^{2, 8, 20, 28, 37}.

O sistema nervoso central é outro órgão alvo do CMV,

sendo mais frequentemente afetado nos aidéticos^{12, 17, 26, 35}. Também nos aidéticos o CMV acomete o trato gastrointestinal mais comumente^{17, 37}. Nestes pacientes nos locais mais atingidos são o colo, o esôfago, o reto e o intestino delgado^{2, 10, 16}. As lesões podem variar de pequenas ulcerações, até grandes lesões necrosantes⁹. Observa-se ainda coinfeção com outros agentes e o vírus pode estar presente em outras lesões como no sarcoma de Kaposi e lesões produzidas pelo Herpes simplex. Diarréias profusas colite aparecem com certa frequência^{2, 7, 8, 9, 16}.

Dado importante é que no aidético é comum o CMV pode provocar lesões cutâneas, sendo possível confirmar sua etiologia com estudos citológicos, imunológicos, hibridação "in situ" (HS), "polimerase chain reaction" (PCR), a partir de biópsia de pele⁵. Mais raramente as lesões cutâneas podem ter participação simultânea no CMV e do Herpes simplex^{29, 30}.

O objetivo deste trabalho foi determinar a prevalência da infecção citomegálica em pacientes infectados pelo HIV. Poucos estudos, neste sentido, têm sido realizado em nosso País. Este fato nos levou a realizar esta pesquisa, visto que os dados de autores brasileiros sobre o CMV em aidéticos são raros. Em outros países, encontram-se numerosos dados sobre os agentes virais oportunistas em aidéticos^{12, 18, 31, 32, 33}, entretanto estes não podem ser tomados como termos de comparação, vez que a nossa realidade econômica e social difere bastante daquelas onde a maioria dos trabalhos foi realizada. Conforme dados do Ministério da Saúde do Brasil, referentes ao período de 1985 e 1987, o CMV foi notificado em apenas 4,5% dos pacientes com AIDS²³. Estes dados não significam porém, que a infecção pelo CMV tenha uma baixa prevalência, mas resultam dos poucos estudos sobre este vírus e outros agentes virais que infectam aidéticos. Incluiu-se nesta pesquisa um levantamento sorológico em pacientes infectados pelo HIV e/ou CMV.

Material e Métodos

Em uma primeira etapa foram selecionados 1385 pacientes, ao longo do período de janeiro de 1992 a dezembro de 1993. Todos estes pacientes foram atendidos no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ. Deste total forma selecionados 499 pacientes que apresentaram sorologia positiva para o HIV e/ou CMV. Os outros 873 pacientes foram excluídos por se mostrarem soronegativos, incluindo 13 pacientes com soropositividade duvidosa.

O material empregado constituiu-se de amostras de soros, que foram estocadas a -20°C até à realização confirmação do resultado inicial do teste. Cabe-se ressaltar que só se incluíram nesta pesquisa os pacientes que na primeira triagem tiveram títulos anticorpos da classe IgM para o CMV.

Métodos

Com os soros foram pesquisados os anticorpos para CMV usando-se para isto os testes de fixação do Complemento (FC), ELISA e Imunofluorescência indireta (IFI), e para o HIV empregaram-se os testes de ELISA, IFI e Western blot (wb), este último só se usou quando as reações de ELISA e IFI indireta para o HIV eram duvidosas. Para a realização destes testes obedeceram-se às metodologias descritas na literatura^{25, 30} e a técnica recomendada pelos fabricantes dos "kits" usados. Embora o teste de FC não tenha tido bom desempenho, foi empregado para o CMV apenas como termo de comparação entre a IFI e o ELISA.

Análise Estatística

Para a análise estatística dos dados obtidos no estudo dos pacientes foi usado o teste t de Student (Campos, H, 6). Empregou-se, também o teste de Kruskal-wallis, para que se fosse observada a diferença na frequência entre os grupos de pacientes dos sexos masculino e feminino analisados (Campos, H, 6). Para a verificação da ocorrência e coincidência na distribuição dos diferentes dados apurados empregou-se o teste de Mann-Whitney (Campos, H, 6).

Resultados

A Tabela I, apresenta a distribuição destes pacientes quanto ao sexo e em relação aos testes sorológicos para HIV e/ou CMV. Para se entender melhor este quadro, pode-se observar a Figura 1 que apresenta a distribuição dos pacientes estudados de acordo com os resultados obtidos para a pesquisa do HIV e CMV. Os números à esquerda apresentados na Tabela representam a quantidade de pacientes e, os números à direita mostram as frequências obtidas em relação ao grupo estudado.

Com o intuito de verificar a prevalência entre os grupos dos sexos masculino e feminino, montamos, para a população masculina, a Tabela I e as Figuras 2, 3 e 4 enquanto que, para a população feminina, temos os resultados apresentados na Tabela III e nas Figuras 5, 6 e 7.

Tanto para o grupo masculino quanto para o feminino, dividimos a população estudada por faixas etárias a fim de se observar em que intervalo de idade de cada grupo ocorria a infecção pelo CMV e pelo HIV.

Na Tabela II a população masculina está separada de acordo com as faixas etárias e com os resultados obtidos nos testes realizados. Deste modo, temos a população dividida em 3 grupos à saber: o que apresentou apenas anticorpos para o HIV (HIV+); o que apresentou sorologia positiva para o CMV (CMV+). Pode-se observar neste quadro que não temos 367 pacientes estudados e sim 360, isto, se deve ao fato de não terem computados os sete pacientes do grupo masculino cuja, sorologia para o HIV foi duvidosa (Figura 1).

As Figuras 2, 3 e 4 ilustram os resultados fornecidos pela Tabela II. Desta forma, fica mais fácil de se visualizar a progressão da infecção para cada um dos agentes de acordo com as faixas etárias. Pela Tabela II observa-se que a população soropositiva para o HIV, embora pequena, apresenta um número maior de soropositivos nas faixas entre 30 e 34 anos de idade com a prevalência de 31,3% e na faixa de 35 aos 39 anos de idade com a prevalência de 37,5%.

Procedendo-se a análise do grupo com resultados positivos apenas para CMV, verificamos que as faixas etárias mais acometidas estão entre os 20 e 24 anos (com prevalência de 31,4%) e entre os 25 aos 29 anos (com prevalência de 26,1%), seguida da faixa dos 30 aos 34 anos cuja prevalência se apresentou de 13,7%. A partir da faixa etária dos 35/39 anos, notamos um declínio da positividade. O quadro fica mais claro quando se observa a Figura 3.

Ao se analisar o grupo HIV+/CMV+, verificamos uma repetição dos dados do grupo CMV+, onde se observa a maior incidência do HIV e CMV nas faixas compreendidas entre os 20-24 anos com prevalência de 38,8%; 25-29 anos com prevalência de 19,7% e, surpreendentemente, um pequeno aumento na faixa dos 30-34 anos cuja prevalência foi de 23,0%. A partir da faixa situada entre os 35-39 anos, do mesmo modo que na população CMV+ masculina, ocorreu um decréscimo no número de indivíduos contaminados pelo HIV e CMV. Estes dados estão ilustrados na Figura 4.

Os resultados obtidos com o estudo da população feminina estão apresentados na Tabela III, seguindo o mesmo esquema montado para a Tabela II. Mais uma vez, o grupo soropositivo para o HIV é pequeno, porém, pode observar-se que há um predomínio da população da faixa etária dos 30-34 anos. Este resultado é melhor observado na Figura 5.

Analisando a população feminina com infecção apenas pelo CMV, verificamos que as faixas etárias onde a infecção teve maior incidência abrangem os grupos de 20-24 anos, 25-29 anos, 30-34 anos e 35-39 anos com as prevalências de 29,5%, 23,1%, 19,2% e 15,4%, respectivamente. Estes dados estão representados na Figura 6. No entanto, ao se observarem os dados da população feminina infectada pelo HIV e CMV, verifica-se maior incidência em apenas 3 faixas etárias. A primeira delas, está situada entre os 20 aos 24 anos, com a prevalência de 33,3% segundo, temos as faixas etárias dos 25-29 anos e 30-34 anos com as frequências de 18,5% e 20,4%, respectivamente. Estes dados estão apresentados também na Figura 7.

Na Tabela IV os resultados obtidos estão dispostos em 3 colunas. Na primeira coluna, encontramos os resultados de toda população masculina, positiva para o HIV e CMV dividida por faixas etárias, contendo o número de indivíduos em cada uma destas faixas com as respectivas prevalências. O mesmo esquema foi adotado para a segunda coluna, no entanto, esta representa os dados da população feminina,

cuja a pesquisa foi positiva para o HIV e CMV. A terceira coluna apresenta os dados da população total soropositiva estudada, incluindo nos sub-totais obtidos a população feminina e masculina).

Temos então como a faixa etária mais acometida pelo CMV e HIV a população masculina dos 20-24 anos com 124 indivíduos e o percentual de 33,8%, a seguir temos a faixa entre os 25-29 anos com 80 pessoas estudadas representando 21,8% da população pesquisada. Muito próximo desta faixa, está o grupo de 30-34 anos com 71 pacientes e um percentual de 19,3%, o que não chega a ser uma grande diferença. Observa-se que a partir dos 35 anos, há uma queda gradual no número de casos. Ainda na análise do grupo masculino, observamos que a população estudada dos zero até os 19 anos quase não apresenta indivíduos soropositivos tanto para o HIV quanto para o CMV. Estes dados estão representados na Figura 8.

A coluna com os resultados da população feminina na Tabela IV apresenta resultados próximos dos encontrados na população masculina. Observa-se que a faixa mais atingida está entre 20-24 anos com 45 pacientes, representando 31,0% para HIV e/ou CMV. Em seguida temos as faixas de 25-29 anos e 30-34 anos com 30 pacientes soropositivos em cada uma, o que totaliza 20,7% da população feminina soropositiva para cada uma das faixas. A partir dos 35 anos de idade, observamos uma redução do número de pacientes soropositivos, temos assim, na faixa dos 35-39 anos, 20 pacientes soropositivos o que corresponde à frequência de 13,8%. Por último, temos as faixas dos 40-44 anos e dos 45-49 anos com 9 pacientes correspondendo à 6,2% e 2 pacientes correspondendo à 1,4%, respectivamente. Estes dados estão ilustrados na Figura 9.

Na última coluna da Tabela IV, temos os dados de toda população soropositiva estudada. Mais uma vez, a faixa etária compreendida entre os 20-24 anos, é a que teve maior frequência de pacientes soropositivos, com 33,0% do total estudado, a partir daí, segue-se a faixa dos 25-29 anos com um percentual de 21,5%, 30-34 anos com 19,7% e 35-39 anos com 11,1% de todo grupo soropositivo. Observa-se mais uma vez, com era de se esperar, uma queda na frequência de casos da população estudada nas três últimas faixas. Estes dados estão ilustrados com evidência na Figura 10.

Na análise estatística, verificamos que a distribuição das idades em 3 grupos quanto ao sexo masculino e feminino é significativa entre o grupo HIV+ e CMV+ ou HIV+/CMV+ mas não o é entre os grupos HIV+/CMV+ e HIV+/CMV+ da população feminina (diferenças localizadas pelo teste de Kruskal-Wallis).

Analisando-se o grupo masculino pelo Teste t (Campos, H, 13), verificou-se que a média das idades referentes ao grupo HIV+ é significativamente diferente dos grupos CMV+

($p < 0,01$) e HIV+/CMV+ ($p < 0,001$) (Tabela V).

Realizando uso do Teste t para a população feminina foi verificado que as médias referentes aos grupos HIV+, CMV+ e HIV+/CMV+ não são significativamente diferentes (Tabela VI).

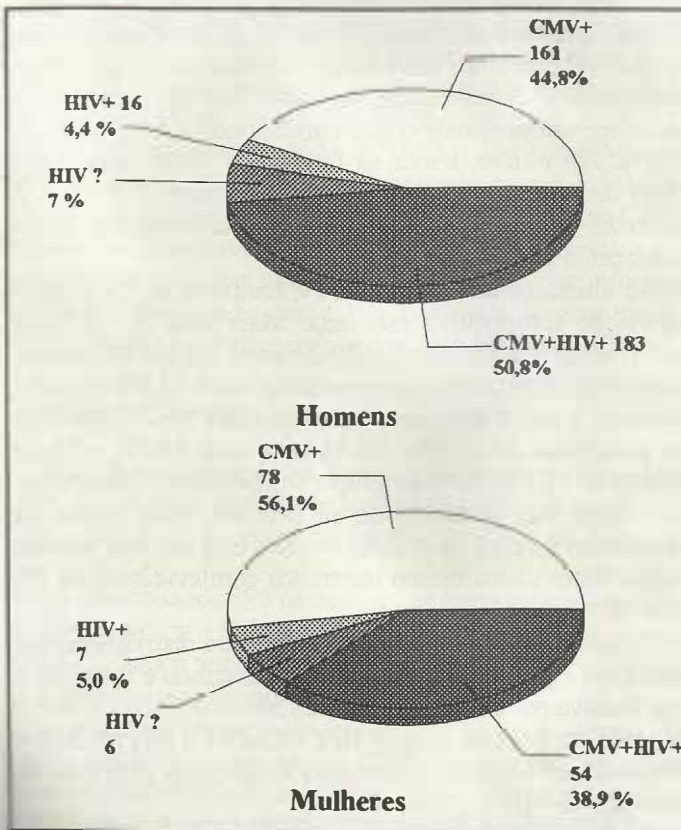
Com relação à população total, a média das idades entre os sexos de cada grupo de portadores de anticorpos para HIV, CMV e HIV/CH, não há diferença significativa entre cada grupo pelo Teste t (Tabela VII).

Tabela I
Distribuição dos pacientes por sexo em relação aos resultados dos testes sorológicos

TESTES	Homens	Mulheres	Total
HIV+	16 (4,4 %)	7 (5,0 %)	23 (4,6 %)
CMV+	161 (44,8 %)	78 (56,1 %)	239 (47,9 %)
HIV e CMV+	183 (50,8 %)	54 (38,9 %)	237 (47,5 %)
TOTAIS	360 (100,0 %)	139 (100,0 %)	499 (100,0 %)

Figura 1

Distribuição dos Pacientes por Doenças e Sexo



Legenda: HIV? = resultados duvidosos, estes pacientes não entraram no estudo.

Tabela II

População masculina soropositiva distribuída por faixas etárias de acordo com os resultados sorológicos

FAIXA ETÁRIA	HIV+	CMV+	HIV+/CMV+
0-4		1 (0,6 %)	1 (0,5 %)
5-9			
10-14	1 (6,3 %)		
15-19		10 (6,2 %)	6 (3,3 %)
20-24		51 (31,4 %)	71 (38,8 %)
25-29	2 (12,5 %)	42 (26,1 %)	36 (19,7 %)
30-34	5 (31,3 %)	22 (13,7 %)	42 (23,0 %)
35-39	6 (37,5 %)	17 (10,6 %)	13 (7,1 %)
40-44	2 (12,5 %)	9 (5,6 %)	10 (5,5 %)
45-49		8 (5,0 %)	3 (1,6 %)
50-54		1 (0,6 %)	1 (0,5 %)
TOTAIS	16	161	183

HIV+ = Sorologia positiva para HIV
 CMV+ = Sorologia positiva para CMV
 HIV+/CMV+ = Sorologia positiva para HIV e sorologia e/ou CMV

Figura 2
Distribuição Etária dos Pacientes HIV (+) Masculinos Estudados

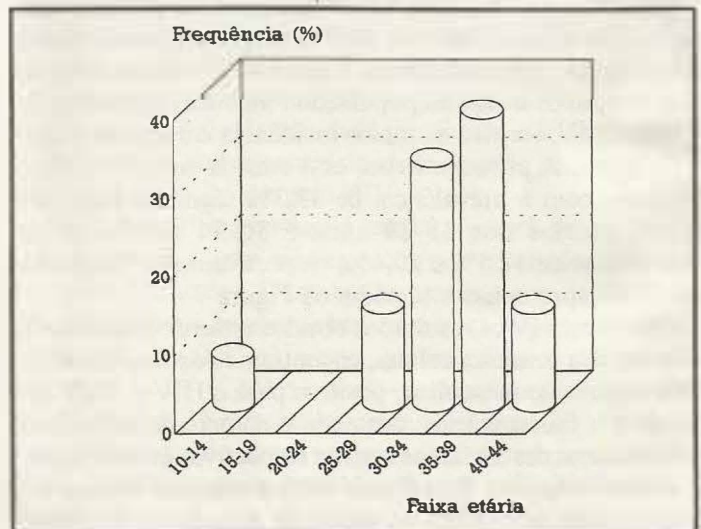


Figura 3
Distribuição Etária dos Pacientes CMV (+) Masculinos Estudados

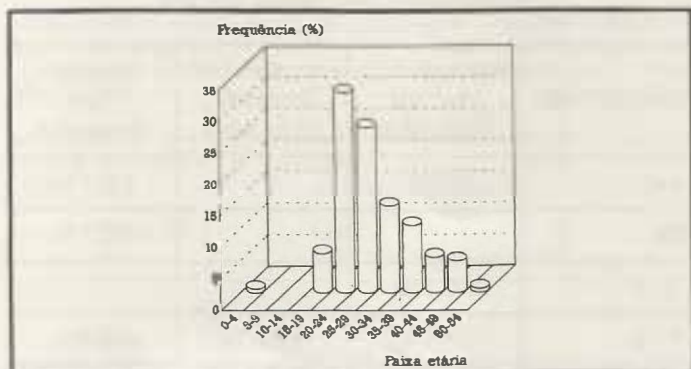


Figura 4
Distribuição Etária dos Pacientes HIV (+) e CMV (+) Masculinos Estudados

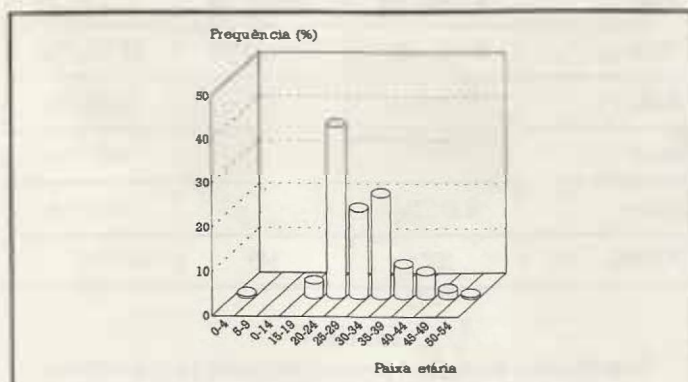


Tabela III
População feminina soropositiva distribuída por faixas etárias de acordo com os resultados sorológicos

FAIXA ETÁRIA	HIV+	CMV+	HIV+/CMV+
0-4			
5-9			
10-14			
15-19		5 (6,4 %)	4 (7,4 %)
20-24	1 (14,3 %)	23 (29,5 %)	18 (33,3 %)
25-29	2 (28,6 %)	18 (23,1 %)	10 (18,5 %)
30-34	3 (42,8 %)	15 (19,2 %)	11 (20,4 %)
35-39	1 (14,3 %)	12 (15,4 %)	5 (9,3 %)
40-44		4 (5,1 %)	5 (9,3 %)
45-49		1 (1,3 %)	1 (1,9 %)
50-54			
TOTAIS	7	78	54

HIV+ = Sorologia positiva para HIV
 CMV+ = Sorologia positiva para CMV
 HIV+/CMV+ = Sorologia positiva para HIV e/ou CMV

Figura 5
Distribuição Etária dos Pacientes HIV (+) Femininos Estudados

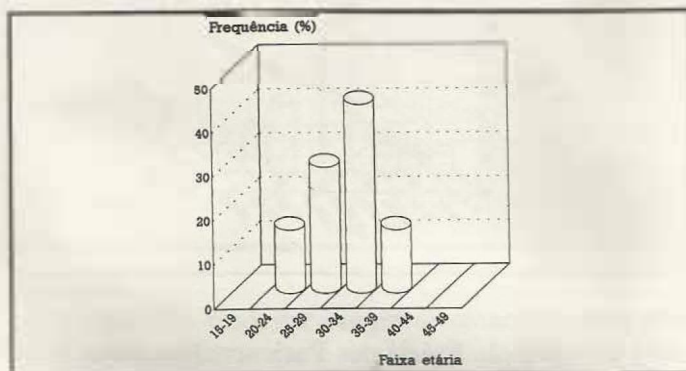


Figura 6
Distribuição Etária dos Pacientes CMV (+) Femininos Estudados



Figura 7
Distribuição Etária dos Pacientes HIV (+) e CMV (+) Femininos Estudados

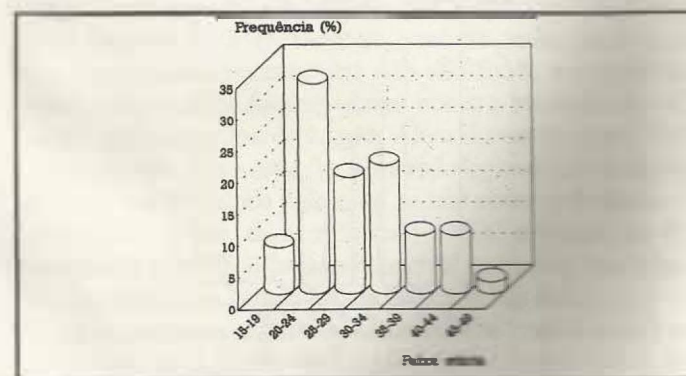


Figura 8
Distribuição Etária dos Pacientes Masculinos Soropositivos para CMV e/ou HIV

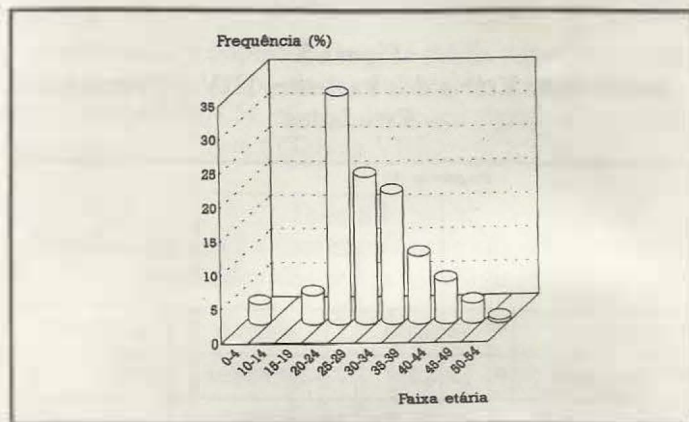


Figura 9
Distribuição Etária dos Pacientes Femininos Soropositivos para CMV e/ou HIV

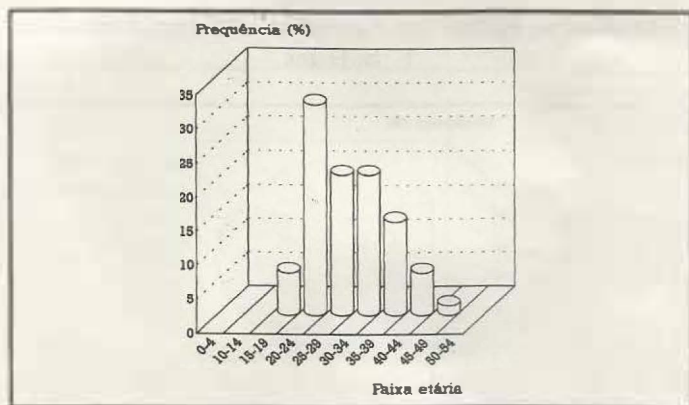


Figura 10
Distribuição Etária de Todos os Pacientes Soropositivos para CMV e/ou HIV Estudados

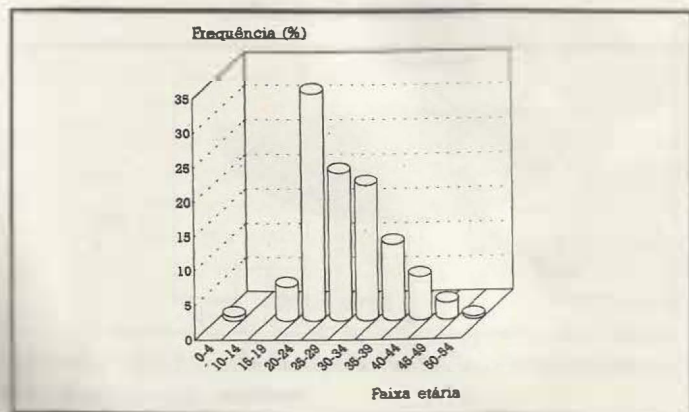


Tabela IV
Resultados obtidos para a população estudada de acordo com a sorologia dados distribuídos por faixas etárias

FAIXA ETÁRIA	População Total Masculina Soropositiva	População Total Feminina Soropositiva	População Total Soropositiva
0-4	2 (0,5 %)		2 (0,4 %)
5-9			1 (0,2 %)
10-14	1 (0,3 %)		
15-19	16 (4,4 %)	9 (6,2 %)	25 (4,9 %)
20-24	124 (33,8 %)	45 (31,0 %)	169 (33,0 %)
25-29	80 (21,8 %)	30 (20,7 %)	110 (21,5 %)
30-34	71 (19,3 %)	30 (20,7 %)	101 (19,7 %)
35-39	37 (10,1 %)	20 (13,8 %)	57 (11,1 %)
40-44	23 (6,3 %)	9 (6,2 %)	32 (6,3 %)
45-49	11 (3,0 %)	2 (1,4 %)	13 (2,5 %)
50-54	2 (0,5 %)		2 (0,4 %)
TOTAIS	367	145	512

Tabela V
Resultados do teste t para a população masculina

Diferença	Resultado
HIV+ e CMV+	t = 2,94 s = 175 p < 0,01
HIV + e HIV+/CMV+	t = 3,79 s = 200 p < 0,001
CMV+ e HIV+/CMV+	t = 1,05 s = 345 Não Significativo

Tabela VI
Resultados do teste t para a população feminina

Diferença	Resultado
HIV+ e CMV+	t = 0,67 s = 83 Não Significativo
HIV + e HIV+/CMV+	t = 0,34 s = 59 Não Significativo
CMV+ e HIV+/CMV+	t = 0,68 s = 130 Não Significativo

Tabela VII
Resultados do teste t para a população feminina e masculina

Diferença	Resultado
HIV+ e CMV+	t = 1,35 s = 21 Não Significativo
HIV + e HIV+/CMV+	t = 0,04 s = 237 Não Significativo
CMV+ e HIV+/CMV+	t = 1,50 s = 238 Não Significativo

Figura 11
Distribuição dos Pacientes Estudados
Janeiro 1992/Dezembro 1993

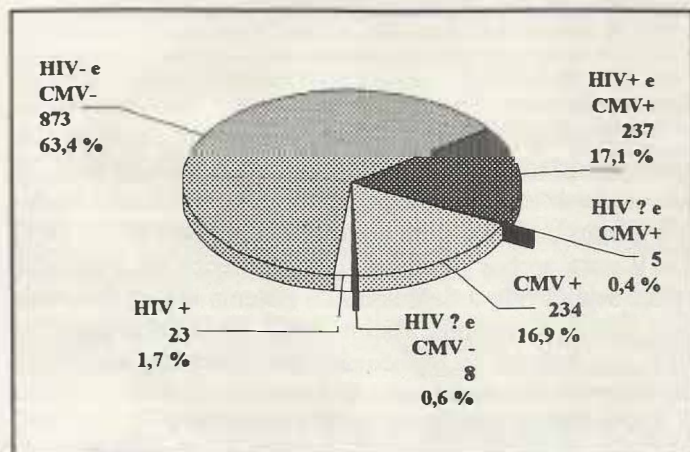


Figura 12
Distribuição Etária dos Pacientes Soropositivos
Masculinus Estudados

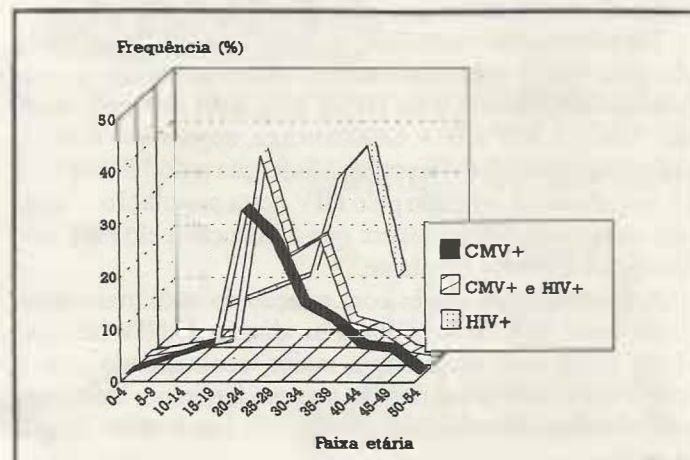
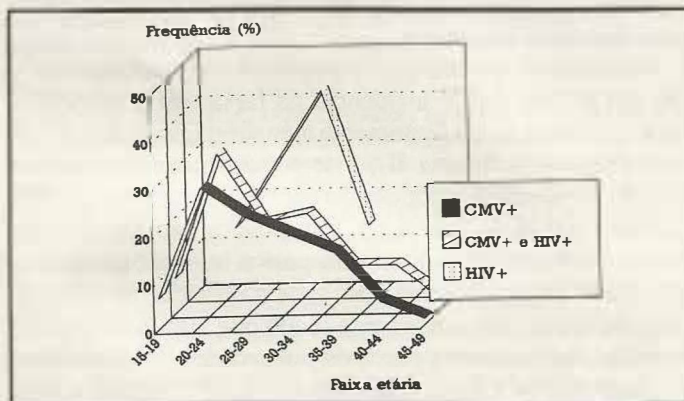


Figura 13
Distribuição Etária dos Pacientes Soropositivos
Femininos Estudados



Discussão

Este trabalho, como dito anteriormente nos objetivos procurou mostrar a prevalência da infecção do CMV em pacientes infectados pelo HIV. No entanto, acabamos também verificando a prevalência do CMV na população que não estava infectada pelo HIV. O motivo de inserirmos tal dado, é que verificamos que a população infectada pelo CMV possui percentuais muito próximos aos da população HIV+/CMV+ (Figura 11) dentro de todo o grupo estudado e, portanto, nada desprezível.

Os resultados obtidos para a população que possui marcadores para o CMV, vem apenas a corroborar com o trabalho de outros pesquisadores em que é relatada uma alta incidência do CMV entre a população^{1, 2, 4, 7, 14, 15, 16, 21, 22, 24, 31, 36}. Evidentemente que esta taxa de pessoas com marcadores para o CMV, varia de acordo com o grupo estudado em relação ao sexo e, como a maioria dos trabalhos mostra de acordo com a condição sócio-econômica das pessoas estudadas^{16, 21, 36}.

Embora o percentual para a população com marcadores para o CMV pareça elevado, com 34,4% de todo o grupo estudado (Figura 11), se comparado com os resultados obtidos por White et al., 1989³⁶ por outro lado, chega a ser menor frente os resultados obtidos por Talpers & Liu, 1986³¹ e por Pannuti, 1983²⁴. Deve-se lembrar então, mais uma vez, que as taxas encontradas não são fixas, necessitando serem considerados fatores vários como a condição social, idade e sexo do grupo estudado. Além disso, devemos também levar em consideração a metodologia empregada em cada um dos trabalhos pelo qual se tem como referência. O motivo disto é que, de acordo com o "kit" aplicada ou desenvolvido durante o estudo é normal encontrarmos algumas diferenças na sensibilidade em cada um deles.

Ao separarmos a população de acordo com o sexo e os marcadores para CMV, HIV e HIV/CMV, buscávamos

rificar se haviam diferença entre os grupos masculino e feminino quanto ao número de pessoas infectadas (Figura 11). A partir daí então, decidimos verificar as faixas etárias que cada um destes agentes costumava aparecer e, em que idade estes são mais frequentes.

Foi então observado que na população masculina o CMV tem um pico de maior incidência na faixa etária dos 20-24 anos e, começa a cair lentamente a partir da faixa dos 25-29 anos (Figura 3, Tabela II), este mesmo quadro se repete quando verificamos a população com anticorpos para o HIV e CMV (Figura 4, Tabela II). Estes dados são semelhantes aos dados descritos na literatura para a infecção produzida pelo CMV onde se afirma que, após a infância, as taxas de infecção aumentam lentamente sendo que esta taxa se eleva de modo significativo a partir da puberdade^{2,16}. No entanto, ao observarmos a faixa etária em que o HIV começa a acometer o grupo masculino, nota-se que ela está situada numa faixa mais elevada, com o pico tendo início na faixa dos 30-34 anos, e, se estendendo até a faixa dos 35-39 anos para então, a partir daí, começar a cair (Figura 2, Tabela II). Na Figura 12, temos um quadro comparativo onde estão ilustrados os picos da infecção pelo CMV e HIV.

No grupo feminino obtiveram-se resultados parecidos com os da população masculina onde também, encontrava-se maior frequência do CMV e do HIV/CMV na faixa etária compreendida entre os 20 aos 24 anos e, posteriormente, uma queda gradual com o aumento da faixa etária. Mais uma vez também, observamos que o grupo em que foram encontrados apenas os marcadores para o HIV, apresentava a maior incidência que ocorreu na faixa dos 30-34 anos (Tabela III, Figuras 5, 14).

A diferença na incidência do HIV e do CMV ou HIV/CMV observada na faixa etária indicada, talvez seja devido ao CMV agir como um promotor que facilita a entrada e a replicação do HIV no organismo hospedeiro, aliás, esta questão já havia sido levantada por Webster et al., 1989³⁹.

Ao agruparmos a população masculina soropositiva para o CMV e/ou HIV, e separando pelas faixas etárias, buscamos mais uma vez verificar aquela em que estes dois agentes virais tem maior incidência confirmando então apenas o que já tem sido relatado por outros pesquisadores^{1, 2, 11, 34}. Verificamos que a incidência destes agentes na infância (faixa de zero a 4 anos) é muito baixa frente a população de adolescentes e adultos^{2, 16}, e que, a infecção tem maior incidência a partir do momento que em geral se tem início as relações sexuais (em geral na puberdade)^{19, 35}, conforme podem ser observados na Figura 7 e na Tabela IV).

Como o grupo feminino estudado foi pequeno, não é possível fazer qualquer observação quanto a faixa etária relativa à infância. No entanto, foi possível verificar mais uma vez que a população feminina segue a mes-

ma distribuição da população masculina onde o início da infecção por um destes agentes, está aparentemente coincidente com o início da adolescência (Figura 9, Tabela IV).

A fim de demonstrar o que ocorre em toda a população soropositiva estudada, lançamos mão dos dados totais colhidos por faixa etária e reunidos em um único gráfico (Figura 10), que apenas confirma os dados apresentados para a população masculina e feminina. Estes achados estão de acordo com o trabalho da Ho, 1990¹⁹ e as demais citações na literatura científica^{2, 31, 36}.

A análise estatística dos resultados obtidos revelou que os dados da população masculina foram significativos (Tabela V). Com relação à população feminina não foram revelados dados significativos, talvez porque o número destes pacientes tenha sido pequeno ou mesmo porque os achados tenham sido bastante homogêneos nas faixas compreendidas entre 20 e 35 anos de idade (Tabelas VI e VII).

Conclusão

Os resultados obtidos demonstram que a incidência de pessoas portadoras de marcadores para o HIV foi de 1,7% e, a média de idades é sempre maior que a média das idades nos grupos portadores de marcadores para o CMV e HIV/CMV para ambos os sexos. Esta diferença de resultados talvez seja devido à depressão do sistema imune facilitada pelo CMV, permitindo assim a manifestação precoce do HIV, em termos de replicação, manifestação clínica da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA).

Os pacientes portadores de HIV com CMV foi de 17,1% ou seja, 10 vezes maior que a incidência de portadores de HIV isoladamente e, semelhantes à incidência de portadores de CMV isoladamente que foi de 16,9%.

Aproximadamente metade da população estudada para o marcador CMV estava coinfecada com o HIV, porém, isoladamente, o HIV ocorre em baixa frequência e em uma média de idades maior que os grupos anteriores.

Na população masculina, a idade de começo da infecção pelo HIV é significativamente maior que a do começo da infecção pelo CMV ou HIV/CMV. Esta distorção entre HIV/CMV, CMV e HIV isoladamente, sugere que a infecção prévia pelo CMV favorece a infecção pelo HIV. A baixa frequência da infecção pelo HIV nesta população, e também uma idade maior, sugere que a infecção pelo HIV isoladamente é menos frequente.

A diferença nas idades com relação ao sexo masculino, sendo muito significativa que a incidência de HIV isoladamente atinja uma faixa etária maior, contrastando com a menor significância em relação ao sexo feminino, indicando que o contágio heterossexual é mais difícil no homem do que na mulher.

Referências Bibliográficas

1. Alford, C.A., 1985. Cytomegalovirus infection. *Ala. J. Med. Sci.*, 22: 169-189.
2. Alford, C.A. & Britt, W.J., 1990. Cytomegalovirus. In: Fieldes, B.N.; Knipe, D.M. *Virology*. Second Ed. Raven Press Ltd. New York. Ch 70, pg. 1981-2010.
3. Bailey, J.A. & Brown Jr., L.S., 1990. Serologic investigation in a New York City cohort of parenteral drug users. *J. Med. Assoc.*, 82(6): 405-508.
4. Benson, J.D. & Huang, E.S., 1990. Recent progress in cytomegalovirus research. *Virus Genes*, 3(3): 63-276.
5. Bournerias, L.; Boisnic, S.; Patey, O.; Deny, P.; Gharakhanian, S.; Duflo, B. & Gentilini, B., 1989. Unusual cutaneous cytomegalovirus involvement in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. Dermatol.*, 125(9): 1243-1246.
6. Campos, H., 1983. Estatística experimental não paramétrica 4ª Ed. São Paulo, Departamento de Matemática e Estatística, ESALQ, UPS.
7. Carvalho, R.P.S.; Pannuti, C.S.; Amato Neto, V.; Oselka, G.W. & Angelo, M.J.O., 1976. Estudo soro-epidemiológico da infecção pelo citomegalovirus em São Paulo, Brasil. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 18: 1-5.
8. Dieterich, D.T. & Rahmin, M., 1991. Cytomegalovirus colitis in AIDS: Presentation in 44 patients and a review of the literature. *J. Acquired Immune Defic. Syndromes* 4 (i Suppl.): S29-S35.
9. Dolgin, S.E.; Larsen, J.G.; Shah, K.D. & David, E., 1990. CMV enteritis causing hemorrhage and obstruction in an infant with AIDS. *J. Pediatr. Surg.*, 25(6): 696-698.
10. Dunn, D.L.; Gruessner, R.W.G.; Tzardis, P.J.; Nakkeh, R.I.; Sutherland, D.E.R. & Njarian, J.S., 1990. Pancreatic allograft loss secondary to periallograft gastrointestinal cytomegalovirus ulceration. *Transplant Proc.*, 22(2): 678-678.
11. Frenkel, L.D.; Gaur, S.; Tsolia, M.; Scudder, R.; Howell, R. & Kesarwala, H., 1990. Cytomegalovirus infection in the children with AIDS. *Rev. Infect. Dis.*, 12 (7 Suppl.): S820-S826.
12. Fuller, G.N.; Jakobs, J.M. & Gulloff, R.J., 1989. Association of painful peripheral neuropathy in AIDS with cytomegalovirus infection. *Lancet*, 2(8689): 927-940.
13. Gerna, G.; Pares, M.; Percivalle, E.; Zipeto, D.; Sillini, E.; Barrbarini, G. & Millanesi, G., 1990. Human cytomegalovirus viraemia in HIV-1-seropositive patients at various clinical stages of infection. *AIDS*, 4(10): 1027-1031.
14. Gold, E. & Nankervis, G.A., 1976. Cytomegalovirus. In: Evans, A.S. Ed. *Viral infections of humans: epidemiology and control*. Plenum Press. New York. Pg. 143-161.
15. Grundy, J.E., 1990. Virologic and pathogenetic aspects cytomegalovirus infection. *Rev. Infect. Dis.*, 12(7 Suppl.): S711-S719.
16. Ho, M., 1990. Epidemiology of cytomegalovirus infections. *Rev. Infect. Dis.*, 12(7 Suppl.): S701-S710.
17. Kotler, D.P., 1991. Cytomegalovirus colitis and wasting. *J. Acquired Immune Defic. Syndromes*, 4 (i Suppl.): S36-S41.
18. Landry, M.L. & Hsiung, G.D., 1992. Primary Isolation of Viruses. In: Specter, S.; Lancz, G. *Clinical Virology Manual* 2nd ed. Elsevier Science Publishing Company Inc. New York. N.Y. Ch. 3, pg. 43-69.
19. Lazzaroto, T.; Guan, M.X.; Furlini, G.; Re, M.C.; Ripalti, A.; Landini, M.P. & la Placca, M., 1990. Relationship between human immunodeficiency virus antigenemia and cytomegalovirus infection. *Microbiológica*, 13(1): 61-65.
20. Lustig, E.S.; Nebel, A.E., 1981. *Cutivo de Tecidos, um manual pratico*. Centro Panamericano de Zoonosis. Rio de Janeiro. RJ.
21. Masur, H., 1992. Introduction. *The Am. J. of Med.*, 92(Suppl. 2A): 2A-1S-2A-2S.
22. Merigan, T.C. & Resta, S., 1990. Cytomegalovirus: Where have we been and where are we going? *Rev. Infect. Dis.*, 12 (7 Suppl.): S693-S700.
23. Ministério da Saúde. 1990. Boletim Epidemiológico. Semana Epidemiológica. 32 a 36. Agosto de 1990.
24. Pannuti, C.S., 1983. Infecção congênita pelo citomegalovirus. Estudo em dois hospitais públicos no município de São Paulo. São Paulo (Tese de Doutorado - Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo).
25. Reynolds, D.W.; Stagno, S. & Alford, C.A. 1979. Laboratory diagnosis of cytomegalovirus infections. In: Lennette, E.H.; Schmidt, N.J. *Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial Infections*. Fifth Ed. Am. Public Health Assoc. Washington D.C. Ch. 13, ppg. 399-439.
26. Said, G.; Lacroix, C.; Chemouilli, P.; Goeau, C.G.; Roullet, E.; Pensud, D.; de Broucker, T.; Meduri, G. & Vicent, D., 1991. Cytomegalovirus neuropathy in acquired immunodeficiency syndrome: A clinical and pathological study. *Ann. Neurol.*, 29(2): 139-146.
27. Schultz, D.A. & Chandler, G., 1991. Cytomegalovirus testing: Antibody determination and virus cultures with recommendations of use. *J. Clin. Lab. Anal.* 5(1): 69-73.
28. Smith, K.J.; Skelton III, H.G.; James, W.D. & Angrit, P., 1991. Concurrent epidermal involvement of cytomegalovirus and herpes simplex virus in two HIV-infected patients. *J. An. Acad. Dermatol.*, 25(3): 500-506.
29. Strickler, J.G.; Manivel, J.C.; Copenhagen, C.M. & Kubice, V.L., 1990. Comparison of in situ hybridization and immunohistochemistry detection of cytomegalovirus and herpes simplex virus. *Hum. Pathol.*, 21(4): 443-446.
30. Suassuna, J.H.R., 1986. Infecções pro citomegalovirus associadas ao transplante renal. Tese de mestrado Centro Biomédico da UERJ.
31. Talpers, S.S. & Liu, C., 1986. Cytomegalovirus infections: a review. *Kans Med.*, 87: 201-206.
32. Tomita, T.; Chigs, M.; Lenahan, M. & Balachandran, N., 1989. Identification of cytomegalovirus infection in acquired immunodeficiency syndrome. *Virchows Archiv. A. Pathol. Anat.* 416: 497-503.
33. Turchi, M.D.; Pannuti, C.S.; Sumita, L.M.; Vilas Boas, L.S.; Weinberg, A.; Stavale, J.N.; Borges, A.F.A.; Colarine, D.C.; dos Santos, H.V.B. & Kitadai, S.S., 1991. Infecção pelo citomegalovirus em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS): Relações clínico-viroológicas e anatomopatológicas. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. 33(4): 243-250.
34. Webster, A. 1991. Cytomegalovirus as a possible cofactor in HIV disease progression. *J. Acquired Immune Defic. Syndromes*, 4 (i Suppl.): S47-S52.
35. Webster, A.; Lee, C.A.; Cook, D.G.; Grundy, J.E. & Emery, V.C.; Kernoff, P.B.A.; Griffiths, P.D. 1989. Cytomegalovirus infection and progression to AIDS. *Lancet*. 2(10): 681.
36. White, N.H.; Yow, M.D.; Demmler, G.J.; Norton, H.J.; Hoyle, J.; Pinckard, K.; Mishaw, C. & Pokorny, S., 1989. Prevalence of Cytomegalovirus Antibody in Subjects Between the Ages of 6 and 22 Years. *J. Infect. Dis.* 159(6): 1013-1017.
37. Winston, D.J.; Ho, W.G. & Champlin, R.E., 1990. Cytomegalovirus infections after allogeneic bone marrow transplantation. *Rev. Infect. Dis.* 12 (7 Suppl.): S776-S792.

ALDEIA

Revistas Médicas Setorizadas

ALDEIA

Revistas Médicas Setorizadas

Digitação - Diagramação

Editoração Eletrônica - Arte final - Edição

Teses - Monografias
Livros - Jornais - Revistas

Rua Cardoso de Moraes, 399 - Sobrado- Bonsucesso
CEP 21032-000 - Rio de Janeiro - RJ - Tel.: (Fax) 280-2639

Sugestões para leitura

Current Publications

Selected titles from recent reports published worldwide are arranged in the following sections:

Human papillomavirus infection
Cervical cytology and colposcopy
Other sexually transmitted diseases
Microbiology and Immunology
Dermatology
Miscellaneous

Human papillomavirus infection

Natural history of cervical human papillomavirus infection with human papillomaviruses.

EAB MORRISON. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 172.

Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women.

A HILDESHAM, MH SCHIFFMAN, PE GRAVIT, *et al.* *J Infect Dis* 1994; 169: 235.

Role of human immunodeficiency virus infection in the pathogenesis of human papillomavirus-associated cervical neoplasia.

L BRAUN. *Am J Pathol* 1994; 144: 209.

Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women.

M Y OKOYAMA, J TSUTSUMI, A PATER, MM PATER. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 205.

Anal human papillomavirus infection and squamous neoplasia in patients with invasive vulvar cancer.

OA OGUNBIYI, JH SCHOLEFIELD, G ROMBERTSON, JHF SMITH, F SHARP, K ROGERS. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 212.

Human papillomavirus type 18 and intraepithelial lesions of the cervix.

CM McLACHLIN, JE TATE, JC ZITZ, EE SHEETS, CP CRUM. *Am J Pathol* 1994; 144: 141.

Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of highgrade cervical intraepithelial neoplasia.

J CUZICK, G TERRY, L HO, T HOLLONGWORTH, M ANDERSON. *Br J Cancer* 1994; 69: 167.

Cell abnormalities associated with human papillomavirus-induced squamous intraepithelial cervical lesions - multivariate data analysis.

V MAYELO, P GARAUD, L RENJARD, *et al.* *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 13.

Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil.

J ELUFNETO, M BOOTH, N MUNOZ, FX BOSCH, CILM MEIJER, JMM WALBOOMERS. *Br J Cancer* 1994; 69: 114.

Sexually transmitted agents and cervical neoplasia in Columbia and Spain.

S DESANJOSE, N MINOZ, FX BOSCH, *et al.* *Int J Cancer* 1994; 56: 358.

Analysis of lower genital tract lesions clinical suspicion for condylemina using in situ hybridisation and the polymerase chain reation for the detection of human papillomavirus.

JC FELIX, TC WRIGHT. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 39.

Depletion of Langerhans cells in cervical HPV infection is associated with replication of the virus.

M LEHTINEN, I RANTALA, A TOIVONEN, *et al.* *APMIS* 1993; 101: 833.

Oncogenic human papillomaviruses are rarely associated with squamous cell carcinoma of the bladder: evaluation by differential polymerase chain reaction.

KE MALONEY, JS WIENER, PJ WALTEHR. *J Urol* 1994; 151: 360.

Prevalence of human papillomavirus DNA in cutaneous neoplasms from renal allograft recipients supports a possible viral role in tumour promotion.

LA STARK, MJ ARENDS, KM McLAREN, *et al.* *Br J Cancer* 1994; 69: 222.

Buschke-Loewenstein tumour infiltrating pelvic organs. A GRASSEGGER, R HOPFL, H HUSSI, K WICKE, P FRITSCH. *Br J Dermatol* 1994; 130: 221.

Analysis of HLA-DR expressions on keratinocytes in cervical neoplasia.

N COLEMAN, MA STANLEY. *Int J Cancer* 1994; 56: 314.

Parathyroid hormone-related protein and human papillomavirus in gynecological tumors.

SL MACKENZIE, MT GILLESPIE, JP SCURRY, RS PLANNER, TJ MARTIN, JA DANKS. *Int J Cancer* 1994; 56: 324.

Antibody response to a synthetic peptide derived from the human papillomavirus type 6/11 L2 protein in recurrent respiratory papillomatosis: correlation between Southern blot hybridisation, polymerase chain reaction and serology.

R TACHEZY, E HANSIKOVA, J VALVODA, *et al.* *J Med Virol* 1994; 42: 52.

Human papillomavirus type-18 E6* messenger RNA in primary tumours and pelvic lymph nodes of Hungarian patients with squamous cervical cancer.

J CZEGLEDY, M EVANDER, Z HERNADI, L GERGELY, G WADELL. *Int J Cancer* 1994; 56: 182.

Human papillomavirus 18-immortalised endocervical cells with in vitro cytokeratin expression characteristics of adenocarcinomas.

M YOKOYAMA, K TSUTSUMIL A PATER, MM PATER. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 197.

Integration of human papillomavirus type 6a DNA in a tonsillar carcinoma: chromosomal localisation and nucleotide sequence of the genomic target region.

T KAHN, E TURAZZA, R OJEDA, *et al.* *Cancer Res* 1994; 54: 1305.

Human herpesvirus 6 infects cervical epithelial cells and transactivates human papillomavirus gene expression.

M CHEN, N POPESCU, C WOODWORTH, *et al.* *J Virol* 1994; 68: 1173.

Delayed-type hypersensitivity response to human papillomavirus type 16 E6 protein in a mouse model.

MA CHAMBERS, SN STACEY, JR ARRAND, MA STANLEY. *J Gen Virol* 1994; 75: 165.

Immune response to human papillomavirus type 16 E6 gene in a live vaccinia vector.

L GAO, B CHAIN, C SINCLAIR, *et al.* *J Gen Virol* 1994; 75: 157.

Functional oligomerisation of purified human papillomavirus types 16 and 6b E7 proteins expressed in *Escherichia coli*.

M CHINAMI, S SASAKI, N HACHITA, *et al.* *J Gen Virol* 1994; 75: 277.

Elevated wild-type p53 protein levels in human epithelial cell lines immortalised by the human papillomavirus type 16 E7 gene.

GW DEMERS, CL HALBERT, DA GALLOWAY. *Virology* 1994; 198: 169.

Elevated expression and activity of mitotic regulatory proteins in human papillomavirus immortalised keratinocytes.

KE STEINMANN, XF PEI, H STOPPLER, R SCHLEGEL. *Oncogene* 1994; 9: 387.

Interaction of human papillomavirus type 16 capsid proteins with HPV DNA requires an intact L2 N-terminal sequence.

J ZHOU, XY SUN, K LOUIS, I-H FRAZER. *J Virol* 1994; 68: 619.

Human papillomavirus type 11 E2 proteins repress the homologous E6 promoter by interfering with the binding of host transcription factors to adjacent elements.

G DONG, TR BROKER, LT CHOW. *J Virol* 1994; 68: 1115.

Scanning the structure and antigenicity of HPV-16 E6 and E7 oncoproteins using anti-peptide antibodies.

SN STACEY, C BKLUND, D JORDAN, *et al.* *Oncogene* 1994; 9: 635.

Cationic liposomes mediated delivery of antisense oligonucleotides targeted to HPV 16 E7 mRNA in CaSki cells.

K LAPPALAINEN, A URTTI, I JAASKELAINEN, K SYRANEN, S SYRJANEN. *Antiviral Res* 1994; 23: 119.

Cervical cytology and colposcopy

To screen or not to screen for cervical cancer.

M HAKAMA. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 2218.

Screening for cervical cancer-should the routine be challenged?

B MODAN. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 2320.

The adequacy of the Papanicolaou smear.

TJ COLGAN. *Can Med Assoc J* 1994; 150: 25.

Cervicovaginal smear, true or false?

RM DAVILA. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 1.

Cervical cancer screening in Canadian native women-adequacy of the Papanicolaou smear.

TG HISLOP, PR BND, M DESCHAMPS, HF CLARKE, JM SMITH, VTY NG. *Acta Cytol* 1994; 38: 29.

Review of negative Papanicolaou tests-is the retrospective 5-year review necessary?

KA ALLEN, S ZALESKI, MB COHEN. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 19.

Herpesvirus mimics - a potential pitfall in endocervical brush specimens.

SB STOWELL, CM WILEY, CN POWERS. *Acta Cytol* 1994; 38: 43.

Cytokeratin expression and acetowhite change in cervical epithelium.

P MADDOX, A SZAREWSKI, J DYSON, J CUZICK. *J Clin Pathol* 1994; 47: 15.

Other sexually transmitted diseases

Development of a polymerase chain reaction assay for the detection of Haemophilus ducreyi.

SR JOHNSON, DH MARTIN, C CAMMARATA, SA MORSE. *Sex Transm Dis* 1994; 21: 13.

Enzyme immunoassays for the detection of anti-Haemophilus ducreyi serum IgA, IgG and IgM antibodies.

EL ROGGEN, G HOOFD, E VANDYCK, P PIOT. *Sex Transm Dis* 1994; 21: 36.

Microbiology and Immunology

Local epidermal viral infections: comparative aspects of vaccinia virus, herpes simplex virus and human papillomavirus in man and of virus in sheep.

DL YIRRELL, M NORVAL, HW REID. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1994; 8: 1.

Dermatology

Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosus et atrophicus of the vulva: a double-blind, placebo-controlled study.

MT BOUSEMA, U ROMPPANEN, JM GEIGER, et al. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 25.

Contact allergy to corticosteroids: the results of a two-centre study.

A DOOMSGOOSSENS, MMHM MEINARDI, JD BOS, H DEGREEF. *Br J Dermatol* 1994; 130: 42.

Primary melanoma of the cervix - a case report.

H FLEMING, P MEIN. *Acta Cytol* 1994; 38: 65.

Miscellaneous

Reactive arthritis: incidence, triggering agents and clinical presentation.

TK KVIEN, A GLENNAS, K MELBY, et al. *J Rheumatol* 1994; 21: 115.

Prevalence of Epstein-Barr virus in the cervix.

Y TAYLOR, WT MELVIN, HF SEWELL, G FLANNELLY, F WALKER. *J Clin Pathol* 1994; 47: 92.

Vulvar vestibulitis syndrome: an exploratory case-control study.

S BAZIN, C BOUCHARD, J BRISSON, C MORIN, A MEISELS, M FORTIER. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 47.

Cervical polyp: evaluation of current treatment.

A GOLAN, A BER, I WOLMAN, MP DAVID. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37: 56.

The Alcock syndrome: temporary penile insensitivity due to compression of the pudendal nerve within the Alcock canal.

F OBERPENNING, S ROTH, DB LEUSMANN, H VANAHLEN, L HERTIE. *J Urol* 1994; 151: 423.

Recurrent episodes of acute scrotum with ischemic testicular necrosis in a patient with familial Mediterranean fever.

A LIVNEH, I MADGAR, P LANGEVTTZ, D ZEMER. *J Urol* 1994; 151: 431.

Pancreatitis presenting with unilateral scrotal pain and swelling.

B ISGAR, RJ BLUNT, AP WOLINSKI. *Br J Surg* 1994; 81: 101.

Female genital mutilation (female circumcision).

JA JORDAN. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 94.

Further to "the further fate of the foreskin" - update on the natural history of the foreskin.

JE WRIGHT. *Med J Australia* 1994; 160: 134.