

Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) e outras DSTs no ciclo gravídico- puerperal

As transformações sociais, culturais, políticas e econômicas do mundo contemporâneo repercutem na prevalência e incidência das doenças sexualmente transmissíveis (DST). Com o advento e a liberação de métodos anticoncepcionais, assim como a urbanização, migração e industrialização crescentes, tem-se observado mudanças de hábitos e costumes sexuais influenciando sobremaneira estas taxas. Apesar do avanço tecnológico e científico propiciando diagnósticos mais precisos e maior efetividade terapêutica, as DST ainda representam grave problema de saúde pública em todo o mundo⁴⁰.

No que concerne a gravidez e ao puerpério, deve ser lembrado que a gestante continua com vida sexual ativa e, conseqüentemente, a terapêutica deve envolver o(s) parceiro(s) sexual(is). De acordo com Moniff¹²², durante a gestação ocorrem importantes modificações no sistema imunológico fazendo com que, neste período, o risco para adquirir uma DST esteja aumentado. Estas infecções constituem sério risco para o binômio materno-fetal e podem apresentar repercussões sobre o desenvolvimento do feto, resultando em abortamento, morte fetal intra-útero, malformações congênitas, trabalho de parto pré-termo e recém-nascidos (RN) com infecções congênitas⁷².

Durante o puerpério, com o retorno à atividade sexual, destaca-se a possível invasão tissular nos tecidos genitais submetidos à hipotrofia própria do período puerperal e a passagem do agente etiológico de uma DST ao RN através do leite. Outro detalhe relevante é que a vigilância sobre as DST não deve se ater apenas à primeira consulta pré-natal, mas de modo dinâmico, deve ser exercida até o puerpério¹⁰⁰.

A relação sexual pode ser responsável pela transmissão e propagação de inúmeras doenças infecto-contagiosas que estão expostas no quadro 1.

Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (HIV 1)

A assistência obstétrica às gestantes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) vêm impondo contínuos desafios aos obstetras, neonatologistas e infectologistas⁴⁰. Os principais objetivos desta assistência são reduzir os agravos maternos naturalmente ligados ao processo gestacional e a transmissão vertical (TV) do vírus responsável por esta síndrome¹⁰⁰.

No início da epidemia a proporção de casos entre homens/mulheres no Brasil era de 40/1, chegando a 2/1 em 2001^{88-89-90,113}. O aumento do número de mulheres contaminadas pelo HIV foi predominante entre as mulheres em idade reprodutiva, sendo esperado o aumento do número de casos de TV desse vírus, responsável por 95% dos casos de aids pediátrica em todo o mundo¹¹⁸. Estes dados reforçam a necessidade de uma atenção diferenciada para as mulheres, notadamente entre aquelas com possibilidade de engravidar⁵¹. Mais ainda, estes esforços devem se prolongar até o puerpério, evitando a ocorrência de novas gestações não programadas.

ETIOLOGIA

O HIV-1 é um retrovírus da subfamília Lentivírus, isolado na França por Barré-Sinoussi et al. em 1983¹⁰. Apresenta envelope lipídico bilaminar originado da célula hospedeira que contém glicoproteínas (gp) próprias do vírus, denominadas gp120 e gp41, as quais emergem da superfície viral e são importantes no processo de infecção celular, ligando-se ao receptor CD4 e aos receptores secundários das células alvo (CCR-5 e CXCR-4)⁶⁹. Imediatamente abaixo do envelope está o nucleocapsídeo viral onde estão as proteínas (p) p17 e p18. Dentro do nucleocapsídeo encontra-se o core viral, onde se isola a p24. No interior do core observam-se duas cadeias de RNA que constituem o material genético do HIV, as proteínas p7 e p9 e a transcriptase reversa³⁸. Estas estruturas estão esquematizadas na figura 1.

Sabe-se que todas as proteínas estruturais do HIV-1 são codificadas por seus três genes: o *group antigen (gag)*, o *polymerase (pol)* e o *envelope (env)*. O gene *gag* codifica as proteínas da estrutura interna do vírus, o gene *pol* codifica a transcriptase reversa e o gene *env* é o responsável pela codificação das proteínas do envelope viral. No entanto, para que ocorra a expressão funcional do vírus são necessárias a presença e ação de fatores reguladores (inibidores ou facilitadores), também codificados pelo genoma viral. Já foram descritos seis fatores reguladores (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpu* e *vpr*) que coordenam a infectividade, mutação e replicação do HIV^{154, 170}. Na figura 2 está esquematizado o genoma do HIV.

MECANISMO DE INFECÇÃO E REPLICAÇÃO VIRAL

O HIV-1 apresenta tropismo seletivo pelos linfócitos T-auxiliares, nos quais existem receptores específicos para o vírus, denominados CD₄. A fisiopatologia da síndrome se fundamenta na redução do número de linfócitos T-CD₄, elementos básicos do sistema imunológico humano^{78-79,101}.

A gp120 promove a interação do vírus com o receptor linfocitário CD₄ e a gp41 apresenta importante influência na fusão do vírus com a membrana celular do hospedeiro, utilizando os receptores secundários do HIV-1, chamados *β-chemokine receptors* (principalmente o CCR5 e o CXCR4)¹. Através dos receptores secundários completa-se o processo de entrada do material genômico do vírus no linfócito ou no macrófago, estabelecendo-se a infecção⁶⁹. Em 1996, Zhang et al.¹⁷³ demonstraram que a utilização dos receptores secundários depende mais do fenótipo viral do que do subtipo viral envolvido.

Após a penetração do vírus na célula ocorre a liberação do RNA viral no citoplasma da célula hospedeira. Na seqüência, a transcriptase reversa age sobre o molde do RNA viral originando o DNA pró-viral, capaz de incorporar-se ao DNA da célula infectada e criando condições de replicar seu próprio código genético. Ao serem liberadas através da membrana citoplasmática, as novas partículas virais adquirem os componentes para formar seu envelope¹⁰¹.

TRANSMISSÃO DO HIV-1

São várias as formas de transmissão do HIV-1, estudadas em três grandes grupos. O primeiro considera a transmissão sexual (homossexual, heterossexual e bissexual); o segundo, a exposição parenteral ou de mucosas a sangue/hemoderivados, instrumentos e tecidos contaminados pelo vírus; e o terceiro representado pela transmissão vertical por via transplacentária, durante o parto ou através da amamentação.

DIAGNÓSTICO

a) Clínico

O diagnóstico clínico da gestante portadora do HIV através da anamnese e do exame físico, apresenta limitações⁴⁰. Na realidade, só quando a paciente começa a exibir sinais da síndrome (emagrecimento, adenomegalia persistente, diarreia, entre outros) a anamnese colabora para o diagnóstico⁵¹. Portanto, no período assintomático da infecção, não é possível inferir nem presumir seu diagnóstico.

Quadro de linfadenopatia generalizada e persistente e perda de peso caracterizam o início da fase sintomática da doença. As manifestações clínicas mais comuns em pacientes em estágio mais avançado da infecção (aids) são lideradas por emagrecimento intenso, presença de infecções oportunistas e diarreia. Mesmo nos estágios avançados da doença recomenda-se a confirmação laboratorial do diagnóstico³⁵.

b) Laboratorial

As técnicas imuno-enzimáticas (*Enzyme-Linked Immunoassay* - ELISA), evoluíram de 1ª para 3ª geração, melhorando tanto a sensibilidade quanto à especificidade e são as mais utilizadas para o diagnóstico inicial da infecção pelo HIV-1. Por tratar-se de um diagnóstico cujas implicações psicológicas e sociais são extremamente sérias, deve-se ter o cuidado de aferir a positividade desta reação em duas amostras sanguíneas distintas¹⁰⁰.

Para confirmação diagnóstica da infecção, utilizam-se técnicas de especificidade mais elevada e o Western-blot constitui o exame sorológico confirmatório mais utilizado em todo o mundo. De maneira geral, se a reação detecta anticorpos contra a gp41 e a p24, ela é considerada positiva⁵².

Os exames que detectam diretamente o HIV-1 ou suas partículas ainda apresentam custo operacional elevado e complexidade técnica, sendo indicados apenas em algumas situações, entre elas o diagnóstico precoce da infecção, Western-blot com resultado indeterminado e infecção perinatal. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) utiliza-se a *Polymerase Chain Reaction* (PCR)^{13, 52, 127, 147}.

A disponibilidade do teste rápido nas maternidades significa expressivo avanço assistencial possibilitando a administração de zidovudina (AZT) endovenosa à mãe e início precoce desta medicação para o neonato⁵⁵.

O acometimento gradativo e progressivo do sistema imunológico pelo HIV-1 faz com que a infecção se traduza clínica e laboratorialmente por fases, conforme divulgado pelos *Centers for Diseases Control and Prevention (CDC)*²⁷ e resumida no quadro 2. O reconhecimento dessas fases é importante para obstetras e pediatras, visto que o prognóstico materno e fetal é diferente entre elas⁵².

FATORES QUE INFLUENCIAM A TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV-1

Nos países industrializados, os percentuais de TV observados no início da epidemia eram de 25%. Felizmente, na atualidade sofreram importante redução para menos de 5%^{121,163}.

No Brasil, o estímulo ao rastreamento sistemático da infecção pelo HIV-1 com o exame sorológico disponível para todas as gestantes, e a implementação de medidas pré-natais, obstétricas e pós-natais diferenciadas, permitiu que os percentuais de TV desse vírus apresentassem redução de 35% para menos de 8%^{126,161}.

A) FATORES MATERNOS

1. Carga viral

Dentre os fatores maternos associados ao aumento da TV do HIV-1 destacam-se as situações que representam carga viral sistêmica elevada, como na fase aguda e na fase avançada da infecção (aids). Nas fases mais avançadas da infecção, além do aumento da carga viral ocorre também a redução dos anticorpos neutralizantes e dos linfócitos T-CD4, todos relacionados, direta ou indiretamente, com a deterioração do quadro clínico materno^{67, 110,137}.

A carga viral é o fator preditivo mais importante de transmissão perinatal desse vírus^{24, 65}, entretanto, apesar de existir associação direta entre os valores da carga viral e a probabilidade de ocorrência da TV do HIV-1, ela não é absoluta. Não existem valores de carga viral tão elevados que sejam suficientes para predizer TV na totalidade dos casos, assim como não existem valores abaixo dos quais esta transmissão nunca ocorra⁴⁰. O que se sabe até o momento é que com carga viral abaixo de 1000 cópias/ml, a TV do HIV-1 apresenta frequência extremamente baixa⁸⁴.

2. Infecções genitais

Na atualidade, tem sido dispensada ênfase especial à possibilidade de que algumas infecções genitais possam induzir a produção de quimiocitocinas que atuam tanto alterando a permeabilidade placentária ao vírus e linfócitos infectados, quanto na indução da replicação do HIV-1. Em 2003, Duarte et al.³⁹ demonstraram que, *in vitro*, a *Neisseria gonorrhoeae* aumentava a replicação do HIV-1 em até 133 vezes. Em sequência, demonstraram que a *Prevotella bivia* e *Lactobacillus* não produtores de peróxido de hidrogênio (H₂O₂), também aumentavam a replicação do HIV-1, ao passo que o *Lactobacillus crispatus* inibia a replicação desse vírus⁹⁹. Também foi demonstrado que o sorotipo D da *Chlamydia trachomatis* aumenta a velocidade de replicação desse retrovírus, ao passo que o sorotipo L não apresenta esta característica⁵³.

Estudos de observação epidemiológica têm indicado que gestantes infectadas pelo HIV-1 e portadoras de vaginose bacteriana apresentam maiores taxas de TV desse vírus¹⁶⁰. Como na vaginose bacteriana há uma notável redução do *Lactobacillus crispatus* produtor de H₂O₂, o principal lactobacilo da flora vaginal normal, evoca-se este parâmetro como responsável pelo incremento da TV do HIV-1⁹⁹.

3. Deficiência de Vitamina A

Alguns estudos têm demonstrado que a deficiência da vitamina A no soro materno aumenta a taxa de TV do HIV-1^{80, 152}, embora haja outros apresentando dados discordantes^{22, 68}.

4. Múltiplos parceiros sexuais

Múltiplos parceiros sexuais e relações sexuais não protegidas com preservativos têm sido associadas com aumento da transmissão perinatal do HIV-1^{20,109}. A razão para esta associação ainda não está clara, mas especula-se que diferentes proteínas do sêmen possam atuar sobre o sistema imune e aumentar a carga viral. Adicionalmente, admite-se que a ruptura das membranas corioamnióticas que ocorre secundariamente a trauma ou inflamação, também eleva o risco de TV do HIV-1⁷.

5. Uso de drogas ilícitas por via endovenosa

São freqüentes os relatos na literatura demonstrando associação entre uso materno de drogas ilícitas por via endovenosa e TV do HIV-1^{21, 103,142}. Também já se documentou a associação entre o tabagismo materno com a ruptura prematura das membranas e com aumento da transmissão perinatal do HIV-1²³.

B) FATORES OBSTÉTRICOS

Segundo Minkoff et al.¹¹⁵, após quatro horas de ruptura das membranas as taxas de TV do HIV-1 sofrem importante elevação. Na prática, acredita-se que a ruptura das membranas seja um fator predisponente para a TV do HIV-1, devendo-se postergar ao máximo sua execução durante o trabalho de parto.

As manobras invasivas da cavidade amniótica (amniocentese) ou da circulação fetal (cordocentese) estão contra-indicadas em gestantes infectadas pelo HIV-1¹⁶¹.

Apesar de questionar-se o efeito da lavagem do canal de parto na redução efetiva da TV do HIV-1^{105, 155}, sabe-se que ela reduz essa complicação em casos de ruptura das membranas com mais de quatro horas de evolução¹². Como não é possível prever qual paciente apresentará ruptura de membranas cujo trabalho de parto exceda este tempo, alguns serviços adotam esta conduta^{76, 100}. Segundo Gaillard et al.⁷⁴ a lavagem com clorhexidine a 0,4% associa-se com redução da transmissão perinatal desse vírus.

Nos últimos anos, os resultados de dois importantes relatos da literatura indicaram interação positiva entre o AZT e a cesárea no sentido de redução da TV do HIV-1¹⁰⁴. A seguir, em avaliação meta-analítica de 15 trabalhos científicos, o *International Perinatal HIV Group*¹⁶² concluiu que entre mulheres americanas e europeias, a TV do HIV-1 observada em crianças nascidas de cesárea eletiva foi menor em comparação com aquelas nascidas de partos vaginais, notadamente naqueles realizados em mulheres com elevada carga viral¹⁵⁸. A possibilidade de microtransfusões de sangue materno para a circulação fetal durante as contrações uterinas, aliada aos dados epidemiológicos indicando redução da TV do HIV-1 em pacientes submetidas à cesárea eletiva forneceram subsídios para o American College of Obstetrics and Gynecologists (ACOG)⁴ adotarem a política de oferecerem a cesárea eletiva a todas as parturientes infectadas por esse vírus, independente da carga viral e de maior risco para complicações infecciosas¹³⁹.

C) FATORES ANEXIAIS

Sustentando a hipótese da transmissão placentária do HIV-1, está a sua detecção no líquido amniótico¹²³, e em timo, baço, pulmão e cérebros de fetos abortados eletivamente^{63, 85, 92,107}. Estudando produtos de aborto utilizando técnicas de biologia molecular, Mano & Cherman¹⁰⁶ concluíram que a TV desse vírus nos trimestres iniciais da gravidez é baixa^{18,119}.

A integridade física da placenta não é suficiente para evitar a infecção pelo HIV-1 visto que algumas células expressam o receptor CD4⁹⁸, embora a infecção por este vírus possa ocorrer nesse tecido mesmo na ausência de expressão do CD4^{112,172}. Recentemente, demonstrou-se que a expressão dos receptores CCR5 no tecido placentário também facilita a TV deste vírus¹¹¹.

Sabe-se que a contaminação fetal pelo HIV-1 pode ocorrer tanto pela passagem do vírus através da placenta, veiculado pelo linfócito materno, portanto, sem infectá-la, como secundariamente a placentite viral^{5, 31, 93,167}. Entretanto, não existem lesões histopatológicas placentárias que sejam patognomônicas da infecção pelo HIV-1¹⁴⁸.

D) FATORES FETAIS

Algumas variáveis constitucionais do feto/RN são consideradas como fatores de risco para a TV do HIV-1. Entre eles a integridade da pele, resposta imune celular e a presença constitucional de genes que irão expressar os receptores secundários do HIV-1^{69, 102,130}. Talvez a resposta imune deficiente do RN representada por reduzida atividade celular citotóxica também tenha papel significativo sobre o aumento das taxas de TV desse vírus¹⁴⁴.

O padrão genético de certas células fetais as definem como mais ou menos susceptíveis a infecção por esse vírus, a exemplo da mutação homozigótica no gene que expressa o CCR5. A presença dessa mutação no feto tem sido associada com proteção contra a TV do HIV-1¹¹⁷.

A correlação entre prematuridade espontânea e infecção pelo HIV-1 já foi confirmada por vários autores⁷⁶⁻⁷⁷. Além do estado crítico de saúde destas mulheres, infecções genitais freqüentemente se somam no desencadeamento do trabalho de parto pré-termo. No HCFMRP-USP, a taxa de prematuridade entre gestantes infectadas, mas assintomáticas, não foi estatisticamente diferente do grupo controle. Por outro lado, em mães com aids os percentuais de prematuridade chegaram a 70%.

E) FATORES VIRAIS

A taxa de replicação do HIV-1, sua capacidade de induzir a formação de sincício e seu tropismo por macrófagos tanto em fetos como em RN são variáveis que se associam com percentuais aumentados de TV desse vírus¹⁴⁴.

Apesar de alguns dados conflitantes, parece que tanto as taxas de transmissão vertical do HIV-1 quanto os mecanismos envolvidos nessa transmissão podem ser influenciados pela elevada variação genética que esse vírus apresenta¹¹⁷.

F) FATORES PÓS-NATAIS

Considera-se que a amamentação natural seja o principal mecanismo de TV do HIV-1 no período pós-natal¹⁶⁸. Hoje não há mais dúvidas da presença do vírus neste fluido, responsável por 14% dos casos de TV do HIV-1 nesta fase do ciclo grávido-puerperal. Quando a fase aguda da infecção materna ocorre durante o período de amamentação, o risco de TV por essa via é extremamente elevado, chegando a 29%⁵⁹. Estes dados reforçam a idéia de que o cuidado com a TV não encerra com o parto, mas continua no período puerperal.

Pesquisas desenvolvidas na África indicaram que a presença de lesões erosivas na região aréolo-mamilar e de mastite com aumento da concentração de sódio e da carga viral no leite, incrementam as taxas de transmissão pós-natal do HIV-1¹⁵¹.

ESTRATÉGIAS QUE REDUZEM TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV-1

a) Identificação de Gestantes Portadoras do HIV-1

Atualmente parece haver consenso no sentido de globalizar a identificação sorológica das gestantes contaminadas pelo HIV-1. Essa medida permite atendimento pré-natal diferenciado a estas mulheres e adoção de uma série de medidas que seguramente resultam em benefícios maternos e perinatais¹⁰⁰. A utilização de questionários estruturados na tentativa de identificar gestantes infectadas ou expostas ao risco de infecção pelo HIV-1, por melhor que sejam, apresentam falhas que os inviabilizam⁹.⁹⁶ No HCFMRP-USP, a caracterização do risco em puerperas, realizado através de questionário estruturado e do exame físico apresentou sensibilidade de apenas 54,5%⁵⁶. Hoje, não há dúvidas de que o rastreamento desta infecção em gestantes apresenta relação custo/benefício com vantagens⁶⁰. No entanto, a anamnese é útil quando consegue detectar uma situação ou comportamento que envolve algum risco de exposição ao vírus, tanto nas pacientes contaminadas como naquelas soronegativas. Nas

duas situações é imperativo orientar o afastamento (ou controle) dessas situações de risco, evitando a re-exposição ao vírus e a fase aguda da infecção durante a gravidez ou puerpério⁴⁰.

b) Planejamento familiar

Atualmente, os objetivos para identificação das mulheres portadoras do HIV-1 são abrangentes e contemplam, entre outras questões, o adiamento de futura gestação, assistência obstétrica diferenciada, profilaxia da TV e o planejamento familiar posterior¹¹⁶. No entanto, no HCFMRP-USP a repetição da gravidez em mulheres portadoras do vírus ocorreu em 14,1% delas, mostrando que a decisão de engravidar muitas vezes independe da condição de serem infectadas e das orientações fornecidas.

c) Diagnóstico e tratamento de infecções genitais

Todas as informações disponíveis na literatura indicam que a detecção e controle de outras infecções genitais no período gestacional, promovendo o retorno da normalidade biológica no meio vaginal, é fator de excepcional importância na redução da carga viral do HIV-1 neste local. Em 2003, Tuomala et al.¹⁶⁶ confirmaram que a TV do HIV-1 está relacionada à carga viral no conteúdo vaginal. Estes reafirmam a necessidade de adoção de estratégias adicionais no sentido de reduzir a carga viral neste sítio, a exemplo do controle das infecções genitais que aumentam a replicação do HIV-1. Portanto, o controle das infecções vaginais em gestantes assumiu caráter prioritário na assistência pré-natal do Setor de Moléstias Infecto-Contagiosas em Ginecologia e Obstetrícia (SEMIGO) do HCFMRP-USP⁴⁵.

d) Adequada assistência pré-natal

A despeito da importância das estratégias que contemplam a adoção de medidas gerais na redução da TV do HIV-1, o maior impacto foi obtido com o uso profilático do AZT, com base nos resultados do PACTG 076³². Vários estudos posteriores confirmaram os achados deste estudo^{28, 120}. Atualmente, considera-se que a não utilização deste medicamento no pré-natal, durante o trabalho de parto e ao RN seja um dos fatores mais importantes na falha do controle da transmissão perinatal do HIV-1. Sua capacidade de reduzir a TV em 68% e a comprovação de ser o único anti-retroviral que apresenta boa atividade no tecido placentário, sustentam esta orientação¹³². Os benefícios adicionais do uso combinado de medicações antiretrovirais na redução da TV do HIV-1 vêm estimulando gradativamente a sua utilização em todo o mundo⁵⁸.

Durante o pré-natal e o parto evita-se qualquer medida propedêutica invasiva em gestantes portadoras do HIV-1. Havendo necessidade imperativa de invasão âmnic (a exemplo da isoimunização Rh e da drenagem de polihidrânio), a utilização de 2 mg/kg de peso materno de AZT endovenoso três horas antes da punção pode reduzir o risco de TV deste vírus⁴⁷.

Sabe-se que a morbidade da cesárea é mais comum e mais severa em pacientes contaminadas pelo HIV-1 do que naquelas imunologicamente normais⁷¹. Frente a todos estes dados, deve-se

considerar que os potenciais efeitos protetores da cesárea em relação à TV do HIV-1 levando-se em conta todos os riscos advindos dessa medida. Para De Muylder³⁷ além de ser uma intervenção onerosa e invasiva, a cesárea está associada à elevação das taxas de morbimortalidade pós-operatória e complicações respiratórias neonatais. Avaliando as complicações puerperais em mulheres contaminadas pelo HIV-1 atendidas no SEMIGO do HCFMRP-USP, verificou-se que a endometrite foi 7,8 vezes mais freqüente em mulheres submetidas à cesárea em relação ao parto normal. No entanto, são inquestionáveis as evidências da redução da TV do HIV-1 com a cesárea eletiva. Tomando como base todos os conhecimentos advindos da experiência mundial embasada em resultados, a indicação de cesárea eletiva para as pacientes portadoras deste vírus no HCFMRP-USP, considera:

- a) Gestante fora de trabalho de parto,
- b) Membranas corioamnióticas íntegras,
- c) Gestação acima de 38 semanas e,
- d) carga viral acima de 1000 cópias/ml⁴⁵.

Os resultados obtidos no HCFMRP-USP definiram que a amamentação natural para estes RN deve ser evitada¹⁶¹.

Assistência pré-natal às gestantes portadoras do HIV-1

a) Primeira consulta

- Anamnese e exame físico criteriosos para identificação precoce de anemia, edema, linfadenopatia, sinais de uso de drogas ilícitas por via endovenosa, candidíase oral, outras infecções transmitidas sexualmente e infecção das vias aéreas superiores.
- O exame físico obstétrico não difere do habitual, aferindo pressão arterial, altura uterina/circunferência abdominal e batimentos cardíacos fetais.
- Exames laboratoriais do pré-natal: hemograma, tipo sanguíneo e fator Rh, parasitológico de fezes, alfafetoproteína, teste de tolerância à glicose simplificado, urina tipo I, VDRL, citologia cérvico-vaginal dupla, função hepática (transaminases, gama-GT, bilirrubinas), creatinina, urocultura, pesquisa para o gonococo, clamídia, micoplasma, citomegalovírus, hepatite do tipo B, C e toxoplasmose⁴⁵. A quantificação dos marcadores celulares (CD₄/CD8) e da carga viral, permitem uma aferição mais adequada da progressão da doença e dos efeitos da terapia anti-retroviral. Face ao custo elevado destes exames, preconiza-se que este tipo de assistência pré-natal seja prestado em instituições ou centros especializados.
- Após a 14ª semana de gestação está indicado o uso da zidovudina como droga profilática para reduzir a TV do HIV-1, devendo ser instituída tão logo as provas laboratoriais de função hepática

autorizem o seu início. Para gestantes assintomáticas e com carga viral abaixo de 10.000 cópias/ml, a Coordenação do Programa de DST/AIDS do Ministério da Saúde do Brasil indica apenas profilaxia da TV do HIV-1 com AZT (600 mg/dia via oral, divididas em duas ou três tomadas)¹¹⁴. Nos Estados Unidos da América, o limite de carga viral para indicar apenas profilaxia da TV é de 1000 cópias/ml²⁸, acima desta cifra indicam profilaxia com múltiplas drogas, geralmente AZT, lamivudina (3TC) e nelfinavir. Não há dúvida que a TV é menor com o esquema americano, mas não se conhece o efeito da interrupção destes esquemas antiretrovirais no puerpério. Se a gravidez ocorrer na vigência de terapia tríplice não se aconselha a suspender o tratamento por causa da gravidez, apenas adequá-lo. Se a zidovudina não faz parte do esquema utilizado, sugere-se introduzi-la.

- Tratamento imediato das infecções oportunistas, pois são responsáveis pelo elevado obituário destas mulheres. A complicação mais frequente é a pneumonia por *Pneumocystis carinii*, e a profilaxia com sulfametoxazol/trimetropin está indicada toda vez que o número de CD₄ for menor que 200 células/mm³¹¹⁴.
- Observação efeitos colaterais maternos e perinatais associados ao uso de anti-retrovirais. Em nosso meio El Beitune et al.^{64,65} demonstraram que os antiretrovirais inibidores da protease elevam a glicemia materna, provocando diabetes gestacional em 12% dos casos. Observou-se também elevação da fração LDL do colesterol⁶¹.
- Orientação holística de gestantes contaminadas pelo HIV-1 no pré-natal precoce. Além das orientações comuns do pré-natal (dieta adequada, suplementação de ferro e ácido fólico, uso de meias elásticas, uso sistemático de filtro solar e de hidratantes para evitar estrias), estas mulheres requerem informações adicionais. Essas orientações atingem melhores seus objetivos se forem prestadas em linguagem simples, enfocando desde a informação do diagnóstico, prognóstico, risco de TV, efeitos deletérios de drogas ilícitas por via endovenosa e das outras DST, uso do preservativo para evitar exposição repetitiva ao HIV-1, tipo de aleitamento e anticoncepção futura. Estas informações devem ser prestadas, preferencialmente, por equipe multidisciplinar treinada para este objetivo (tocoginecologista, pediatra, infectologista, enfermeira, assistente social e psicólogo), evitando informações contraditórias. O aspecto holístico do atendimento é primordial, aumentando as chances da paciente recuperar a auto-estima, enfrentando melhor seu problema de saúde e promovendo elevadas taxas de adesão às orientações e tratamentos propostos. Aquelas diagnosticadas no momento do parto vivenciam intensas crises emocionais, algumas de difícil controle⁵¹.

b) Seguimento pré-natal

- Deve ser realizado no ambulatório de Gestação de alto risco, com avaliações ecográficas somáticas e funcionais incluindo perfil biofísico e dopplervelocimetria. Os retornos são

agendados mensalmente no início da gestação até o final do segundo trimestre, passando a quinzenal até a 32^a-35^a semanas, e a cada semana até o final da gravidez. A partir da 28^a-32^a semanas de gestação orienta-se a realização mensal do perfil biofísico, dopplervelocimetria e cardiotocografia. Estão formalmente contra-indicados os procedimentos invasivos para avaliação da maturidade e vitalidade fetal (cordocentese e amniocentese)¹⁶¹.

- Os exames físico geral e especial seguem os passos rotineiros de um retorno pré-natal avaliando, entre outros parâmetros, a ausculta pulmonar, ganho de peso, (edema e pressão arterial), acrescentando apenas a palpação das cadeias ganglionares periféricas. O exame especular, a citologia cérvico-vaginal e o toque deverão ser repetidos trimestralmente.
- Solicitar carga viral e contagem das células CD4 e CD8 a cada trimestre. A reação sorológica contra toxoplasmose, VDRL, hepatites B e C só deverão ser repetidas nas pacientes com sorologia negativa⁴⁵.
- O hemograma com contagem de plaquetas e as provas de função hepática/renal são prioritários para o controle de uso da zidovudina e devem ser aferidos mensalmente ou a cada dois meses.

Assistência ao parto da paciente portadora do HIV-1

- Lavagem do canal vaginal é preconizada logo após firmar o diagnóstico de trabalho de parto na mulher contaminada pelo HIV-1, com o intuito de remover todas as secreções maternas desse local. A substância utilizada pode ser o polivinilpirrolidona-iodo, o clorhexidine ou o cloreto de benzalcônio⁷⁴.
- Neste período, a zidovudina deve ser administrada por via endovenosa na dose de 2 mg/Kg de peso, seguido de infusão contínua na dose de 1 mg/Kg de peso de peso/hora até o parto^{12, 28, 114}.
- Medidas obstétricas invasivas para avaliação do bem estar fetal como a cardiotocografia interna e aferição do pH sanguíneo fetal através de micro-punção estão contra-indicadas na gestante contaminada pelo HIV-1. Quanto ao melhor tipo de parto para as mulheres contaminadas por este vírus é difícil compatibilizar uma técnica que reduza a TV do vírus, apresente relação custo/benefício aceitável e seja de baixa morbidade materna, principalmente infecciosa. Resumindo, pode-se dizer que para o feto o melhor é a cesárea e para a mãe o melhor é o parto vaginal. Optando-se por parto vaginal, uma avaliação obstétrica judiciosa decidirá sobre a necessidade de episiotomia. Havendo necessidade é melhor que seja realizada em tempo hábil permitindo uma hemostasia criteriosa. No momento de expulsão fetal a episiotomia deve ser protegida por compressas embebidas na solução utilizada para degermação vaginal, visando reduzir o contato do feto/RN com sangue materno. O cordão umbilical deve ser clampado rapidamente e o RN deve ter suas vias aéreas limpas de forma extremamente suave e delicada.
- Para gestantes contaminadas pelo HIV-1 na fase assintomática da infecção, a antibioticoprofilaxia está indicada em casos de cesárea, fórceps ou curagem. Naquelas sintomáticas (aids) orienta-se tal medida também em casos de parto normal. As drogas

indicadas são as cefalosporinas de primeira geração, preferindo-se a cefazolina (2,0g endovenoso, em dose única).

Assistência pós-natal da paciente portadora do HIV-1

- Alojamento conjunto, o RN fica junto da mãe, orientando-a para evitar o contato de seus lóquios com a criança.
- A paciente é orientada a não amamentar recebendo os esclarecimentos acerca do aleitamento artificial seguro. A inibição da lactação pode ser efetivada com a utilização de cabergolina 1,0 mg, via oral, em dose única. Para pacientes com aderência ao enfaixamento contínuo, os resultados são bons, porém em regiões quentes a aderência ao enfaixamento é baixa. Apesar de apresentar restrições, a bromoergocriptina (2,5mg, via oral, 2 vezes/dia 5 dias) pode ser utilizada. O uso de estrogênios em doses elevadas é contra-indicado por aumentar o risco de trombose venosa no período puerperal.
- A zidovudina está indicada para o RN por seis semanas, na dose de 2 mg/kg/dia via oral. O esquema completo do uso dessa medicação durante a gravidez, parto e período neonatal indiscutivelmente diminui a taxa de TV do HIV-1. Entretanto, a utilização dessa droga em RN cujas mães não tiveram a oportunidade de seu uso, também está indicada, utilizando o mesmo esquema posológico⁴⁵.
- Completa-se a assistência puerperal de mulheres infectadas pelo HIV-1 com as orientações anticoncepcionais, adequando-se o melhor método para a situação, mas sempre priorizando eficácia e promovendo aderência às medidas propostas.

É importante destacar que, independente do método escolhido (temporário ou definitivo), o casal deverá utilizar o condom para impedir a transmissão sexual do HIV-1 ou evitar exposições repetitivas ao vírus, fator associado com progressão da doença. Anticoncepção definitiva através da laqueadura tubárea constitui-se no melhor método para prevenir a TV do HIV-1, mas entre mulheres jovens a taxa de concordância com este método é baixa. No entanto, para as pacientes que optam pela anticoncepção definitiva, obedecendo aos padrões éticos de sua indicação, as dificuldades burocráticas e/ou financeiras para sua execução devem ser combatidas⁴⁰.

PROGNÓSTICO DA GESTAÇÃO

Considerando o prognóstico da gestação de acordo com as fases da infecção HIV-1, nota-se que para as gestantes na fase assintomática, não existe consenso. No entanto, nos estágios mais avançados da infecção parece não haver dúvidas de que este prognóstico esteja, de alguma forma, comprometido. Além dos estágios clínicos e duração da infecção, pondera-se que outros fatores possam influenciar negativamente sobre os resultados perinatais, entre eles a assistência pré-natal deficiente, desnutrição, uso de drogas ilícitas por via endovenosa e outras infecções associadas.

Em estudo realizado no HCFMRP-USP, observou-se que a taxa de abortamento clinicamente evidenciado em mulheres contaminadas com o HIV foi de 13,6%, contrastando com 5,7% observado em

um grupo de gestantes considerado normais nesse mesmo serviço⁸⁷. As diferenças foram estatisticamente significativas independentes da fase clínica da infecção materna. Entretanto, em alguns casos é difícil aferir se houve interrupção intencional da gravidez ou se o aborto foi espontâneo.

No HCFMRP-USP a taxa de morte fetal chegou a 4,8%. Independentemente do estadió clínico da infecção materna, ela foi no mínimo 1,5 vezes maior que a taxa referida para a população obstétrica geral do mesmo serviço. Certamente o grau de hipóxia intra-útero nessas gestações é considerável, traduzindo-se clinicamente tanto através da morte fetal como dos baixos índices de APGAR, principalmente nos RN de mães com aids (Apgar < 7 no 1º minuto 53,3%, no 5º minuto 20,0%). No entanto, apenas a infecção pelo HIV-1 não justifica prognóstico tão comprometido, mas talvez a associação de algumas condições clínicas destas mães explique as elevadas taxas de hipóxia fetal e neonatal. De qualquer modo vale alertar a obstetras e neonatologistas que estas crianças são de alto risco para desenvolverem hipóxia perinatal⁸⁷.

A correlação entre prematuridade e infecção HIV-1 já foi confirmada por vários autores^{44, 129}, referindo que, além do estado crítico de saúde destas mulheres, infecções genitais freqüentemente se somam no desencadeamento do trabalho de parto pré-termo. No HCFMRP-USP, a taxa de prematuridade entre gestantes contaminadas, mas assintomáticas, não foi estatisticamente diferente do grupo controle. Por outro lado, em mães com aids os percentuais de prematuridade chegaram a 70%.

A impossibilidade de prever com segurança qual gestante transmitirá o HIV-1 ao seu filho, faz crescer a pressão social que favorece ao aborto. Entretanto, a ilegalidade dessa medida em nosso país e a chance de grande parte dessas crianças não se contaminarem, constituem sérios fatores impeditivos da interrupção formal dessas gestações. Apesar de nossas crenças, o aborto deve ser discutido com uma base ampla de fundamentos científicos, éticos, sociais, legais e humanísticos.

Na realidade a estratégia mais adequada para reduzir a TV do HIV-1 entre mulheres já contaminadas é investir na anticoncepção, priorizando eficácia e promovendo aderência às medidas propostas. É justo, moral e ético orientar estas mulheres no sentido de adiarem projetos de futuras gestações, assim como é incorreta a proibição sistemática da gravidez.

HEPATITE POR VÍRUS B

A hepatite por vírus B (HVB) é causada por um DNA vírus da família Hepadnaviridae e passou a ter notificação compulsória, no Brasil, a partir de 1997. Esta infecção viral evolui para cura na maioria dos adultos contaminados, porém pode apresentar evolução desfavorável com desenvolvimento de hepatite crônica, cirrose ou hepatocarcinoma.

As principais vias de transmissão são a parenteral, a sexual e a vertical. Segundo Alter em 1990³, a transmissão heterossexual é responsável por 25% dos casos de HVB, dado relevante na disseminação desse vírus¹³⁶.

Do ponto de vista epidemiológico a infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) apresenta elevada incidência no período de vida reprodutiva, fato de grande interesse pela possibilidade de TV deste vírus. A importância desta via de transmissão do VHB deve-se ao fato de 70 a 90% dos RN contaminados tornarem-se permanentemente infectados pelo VHB. Na atualidade, considera-se que a principal causa de carcinoma hepatocelular no futuro seja a TV do VHB. Entre os adultos contaminados pelo VHB a possibilidade de eliminar este vírus chega a 90%. No HCFMRP-USP, a frequência do antígeno de superfície do VHB (HBsAg) em gestantes é de 0,95%⁵⁷. O risco da TV varia de acordo com a fase da infecção. Nas pacientes com infecção aguda no final da gravidez este risco chega a 71%¹⁶⁴. No caso das pacientes portadoras crônicas do VHB, aceita-se que o risco de TV seja de 8%, porém a informação de que a gestante é portadora do antígeno “e” (HBeAg) é importante porque nestes casos o risco de transmissão vertical atinge 80-90%.

Frente à importância destes dados, observa-se claramente a necessidade de evitar e/ou controlar a TV do VHB, evento mais frequente na fase final da gestação em especial nas cinco últimas semanas e no momento do parto.

DIAGNÓSTICO

a) Clínico: O diagnóstico da infecção aguda pelo VHB se baseia em dados clínicos e deve ser lembrado que o período de incubação varia de 4 a 6 meses¹⁴¹.

As manifestações clínicas da HVB são lideradas por icterícia, desconforto abdominal, mal estar, náuseas, vômitos e anorexia. Do ponto de vista epidemiológico é importante estar atento para as formas subclínicas que geralmente passam despercebidas e limitam sobremaneira o valor da anamnese em caracterizar grupos de risco para essa infecção^{57, 141}.

b) Laboratorial: a HBV aguda caracteriza-se por aumento das enzimas hepáticas (transaminases, fosfatase alcalina, gama-glutamiltransferase) e o aparecimento de alguns marcadores específicos da infecção. Durante a fase de expressão clínica da HBV, espera-se que os exames laboratoriais confirmem os seguintes marcadores: antígeno de superfície do vírus B (HBsAg), antígeno “e” (HBeAg), e os anticorpos anti-HBcAg e o anti-HBeAg. O anti-HBsAg é expresso tardiamente, geralmente 6 meses após a fase de manifestações clínicas em pacientes com prognóstico favorável, representando a história natural da doença com evolução para cura. Do ponto de vista laboratorial a HBV crônica caracteriza-se pela positividade do HBsAg e Anti-HBcAg. A persistência do HBeAg indica replicação viral e nem sempre significa hepatite crônica ativa. Estes marcadores sorológicos e seu comportamento durante a gravidez estão expostos na figura 3.

No diagnóstico diferencial devem ser lembradas as outras hepatites virais, a hepatite por intoxicação exógena (herbicidas e medicamentos) e a colestase intra-hepática da gestação.

TRATAMENTO

Não existe tratamento específico para HVB durante a gestação, orientando apenas medidas de suporte como repouso, hidratação e dieta de acordo com as preferências da paciente. Recomenda-se não ingerir bebidas alcoólicas e a prescrição de antiemético pode ser necessária.

Se a grávida não portadora do VHB é exposta a um risco efetivo de contaminação por esse vírus está indicada a imunoterapia que pode ser dividida em passiva e ativa. A imunização passiva consiste na administração de gamaglobulina humana específica, na dose de 0,06 ml /Kg de peso e a imunização ativa refere-se a vacinação. A vacina e a imunoglobulina específica devem ser administradas com seringas distintas em grupo musculares diferentes. Não existem contra-indicações ao uso de imunoterapia passiva e ativa contra o VHB durante a gravidez²⁹, desde que seja utilizada vacina fabricada com técnicas de DNA recombinante. Entretanto, orienta-se não considerar este período como de eleição para se iniciar um programa vacinal caso não haja indicação imperiosa, por mais seguro que se apresente.

Não se comprovou que a cesárea possa reduzir a TV do VHB, por isso a via de parto, nestes casos, obedece a critérios obstétricos. Os procedimentos usuais para o parto vaginal são os mesmos, e a episiotomia deve ser realizada apenas em casos cuja indicação seja indiscutível. Nesta situação a episiotomia deve ser protegida com compressa umedecida em polivinilpirrolidona-iodo (PVP-I), evitando o contato do sangue materno com o feto, principalmente a cavidade bucal e nasal.

Considerando a profilaxia da TV do VHB, o RN deve receber imunoterapia ativa (vacina) e passiva (gamaglobulina humana específica contra o VHB), de preferência nas primeiras 12 horas de vida¹⁵⁰. O esquema vacinal deve continuar, programando-se a 2ª dose para o 1º mês de vida e 3ª dose no 6º mês de vida.

No HCFMRP-USP o rastreio sorológico do VHB faz parte da rotina pré-natal. As recomendações para as pacientes portadoras do VHB (HBsAg reagente) são:

- Via de parto respeita critérios obstétricos, ou seja, a cesárea não diminui o risco de TV,
- Devem ser solicitadas as sorologias dos outros filhos e do parceiro. Os marcadores sorológicos solicitados são o HBsAg e o Anti-HBcAg. No caso de qualquer um destes dois marcadores serem reagentes não se administra vacina. Se os dois marcadores sorológicos forem negativos orienta-se a vacinação. Os parceiros sexuais de portadoras do VHB (HBsAg positivo) devem utilizar o preservativo pelo menos até a positividade do Anti-HBsAg após a vacinação,
- O RN de mãe portadora do HBsAg deve receber gamaglobulina humana específica contra o VHB e a vacina em grupos musculares diferentes iniciando este esquema nas primeiras doze horas de vida. A eficiência desta combinação confere proteção da TV ao RN de 98% e
- A amamentação é liberada para estas crianças.

INFECÇÃO PELO PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV)

O *Human papillomavirus* (HPV), é um DNA vírus com mais de 120 subtipos já descritos, dos quais aproximadamente 45 acometem a região genital^{75, 81}.

Os subtipos do HPV foram divididos em de baixo risco oncogênico e de alto risco oncogênico. Entre os de baixo risco, os subtipos 6, 11, 42, 43 e 44 têm sido freqüentemente demonstrados em lesões verrucosas genitais, lesões de baixo grau do colo uterino (neoplasia intra-epitelial grau I ou NIC I) e papiloma de laringe em crianças¹⁵⁰ e os subtipos 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 e 82 são considerados de alto risco oncogênico sendo comprovada a presença de DNA do HPV em 99,7% do cânceres cervicais¹⁴⁰. O HPV 16 está presente em 50% dos cânceres de colo uterino e os HPV 18, 31 e 45 em outros 30%^{17, 26, 124}.

De acordo com as manifestações clínicas, o HPV pode causar infecção clínica, subclínica e latente. As verrugas genitais caracterizam a infecção clínica pelo HPV, observando-se lesões de aspecto papilar, únicas ou múltiplas que emergem de base única, localizando-se na vulva, períneo, vagina, colo do útero, região peri-anal e meato uretral. O exame ginecológico, na maioria das vezes, é suficiente para formular a hipótese diagnóstica. Os subtipos virais que freqüentemente causam estas lesões são o 6 e 11 e recomenda-se o tratamento pelo fato desta lesão apresentar alta transmissibilidade embora não apresente risco de malignização⁴⁸. Na figura 4 observam-se lesões clínicas induzidas pelo HPV.

A infecção subclínica pelo HPV necessita de exames complementares ao exame clínico para ser diagnosticada (Figura 5). Os critérios diagnósticos empregados para detecção desta infecção pelo HPV são o exame cito-patológico, a colposcopia, o exame anátomo-patológico ou técnicas de biologia molecular. A oncogenicidade varia com o subtipo envolvido e com fatores intrínsecos do hospedeiro como o sistema imunológico.

A infecção latente pelo HPV caracteriza-se pela ausência de lesão clínica ou subclínica, isto é, o diagnóstico só é possível utilizando-se técnicas de biologia molecular como a reação em cadeia da polimerase e a captura de híbridos entre outras. Se não há lesão, não há possibilidade de malignidade e acredita-se que não ocorra, ou que seja desprezível, a transmissibilidade. Portanto, a pesquisa do HPV utilizando técnicas de biologia molecular em pacientes sem lesão clínica ou subclínica só tem indicação em protocolos de pesquisa⁴⁵.

A prevalência da infecção pelo HPV varia de acordo com a população estudada e com a técnica diagnóstica utilizada, mas estima-se que 75% da população sexualmente ativa entre em contato com um ou mais tipos de HPV durante a vida reprodutiva. Durante a gravidez os dados sobre a prevalência também são muito variáveis, inviabilizando comparações referentes a essa infecção em gestantes.

A principal forma de transmissão do HPV é pelo ato sexual, acreditando-se que seja responsável por 98% das formas de propagação deste vírus. Ressalta-se, porém, que esta não é a única forma de transmissão desse microrganismo¹⁴⁶.

Algumas modificações e adaptações no organismo materno que ocorrem durante a gravidez podem facilitar o aparecimento e a exacerbação das manifestações da infecção pelo HPV, o que está de acordo com nossa observação clínica⁴⁵. Acredita-se que o diagnóstico da infecção clínica pelo HPV no período gestacional possa ser facilitado e, freqüentemente, observa-se regressão destas lesões no puerpério. A preocupação de que lesões de alto grau da cérvix (neoplasias intra-epiteliais graus II e III ou NIC II e NIC III), possam evoluir para carcinoma invasor durante a gestação se não forem tratadas no período gestacional não tem encontrado respaldo na literatura. Atualmente o consenso é de que estas lesões devam ser acompanhadas durante o período gestacional com citologia e colposcopia a cada 8 ou 12 semanas, reavaliando-se o caso em torno da 12ª semana do puerpério e, se a lesão se mantiver, indique-se o tratamento. Hoje não há dúvidas de que o sistema imune desempenha importante papel no aparecimento, crescimento e recidiva das lesões do HPV, assim com em sua regressão espontânea⁸¹.

Do ponto de vista obstétrico ressalta-se a possibilidade de transmissão vertical do HPV, que pode ocorrer por via hematogênica transplacentária, por via ascendente ou na passagem pelo canal do parto, podendo causar a complicação mais temida no binômio HPV/gestação, a papilomatose de laringe^{33, 156}. Segundo Monif em 1992¹¹⁵, o percentual mínimo de crianças expostas ao HPV que se contaminaram em relação ao número elevado de crianças expostas que não se contaminaram, deve ser considerado para qualificar a TV do HPV como de baixa efetividade na disseminação desse vírus.

Complicações como abortamento, ruptura prematura das membranas, restrição de crescimento intra-uterino, prematuridade e corioamnionite são uma realidade, mas parecem depender mais das outras condições associadas ao HPV do que ao próprio vírus⁴⁵.

A constatação de HPV-DNA no líquido amniótico e a contaminação em casos de cesárea com membranas íntegras sugerem a transmissão transplacentária¹⁵³. Alguns estudos têm avaliado a detecção do HPV-DNA no aspirado gástrico do RN, porém este achado não confirma a contaminação exclusiva no canal de parto. Por estes motivos acredita-se que a cesárea não proteja todas as crianças da TV²⁹.

DIAGNÓSTICO

Informações epidemiológicas como parceria sexual múltipla, outras infecções genitais, hábitos higiênicos inadequados e passados de lesões condilomatosas, são valiosas para sustentação da hipótese diagnóstica de infecções pelo HPV⁴⁵. O relato de lesão verrucosa nos genitais, associada ou não de prurido ou corrimento associa-se ao diagnóstico dessa virose. O diagnóstico das lesões clínicas, em geral, dispensa exames confirmatórios.

Considera-se que a citologia cervico-vaginal e a colposcopia sejam imprescindíveis neste atendimento. A confirmação da infecção subclínica, assim como o grau da lesão causada pelo HPV são obtidos pelo exame anátomo-patológico. Os achados colposcópicos são extremamente variados e podem indicar lesões de baixo ou alto grau. Na citologia, o aspecto mais característico da infecção HPV é a coilocitose⁸⁶.

Sabe-se que as técnicas de biologia molecular apresentam boa sensibilidade e especificidade, possibilitando identificar vários subtipos do HPV. Dentre essas técnicas as mais utilizadas são a PCR e a hibridização pelo método da captura do antígeno^{70, 145}. Entretanto, sua utilização durante a gravidez não contribui para mudança da conduta terapêutica neste período específico.

TRATAMENTO

Antes de qualquer medida terapêutica para as lesões do HPV durante a gestação é importante o controle das infecções associadas. Como regra básica, durante a gravidez prefere-se os tratamentos físicos que destroem a lesão. Entre eles pode ser utilizado a eletrocauterização, criocauterização, LASER de CO₂ e métodos cirúrgicos^{45, 138}. A limitação do ácido tricloroacético se deve principalmente ao fato das lesões na gravidez apresentarem maior número e tamanho sendo necessárias inúmeras aplicações sempre realizadas pelo médico. Para Duarte⁴⁵, não existe na literatura respaldo para utilização deste método, com segurança, durante a gravidez.

Sobre a excisão cirúrgica, sabe-se que pode complicar com perda sanguínea excessiva devendo sempre ser realizada em sala cirúrgica, mas não é contra-indicada neste período.

Os métodos quimioterápicos e imunoterápicos são contra-indicados durante a gravidez, pois são embriotóxicos (podofilina, bleomicina e o 5-fluorouracil). Por interferirem com as funções hepáticas, da medula óssea e do sistema imune materno e fetal, as drogas imunostimulantes também não são indicadas no período gestacional.

Em lesões extensas, cuja terapêutica pode resultar em mutilações vulvares, é prudente aguardar o período puerperal para tratamento. Nesse período observa-se notável redução das lesões, facilitando a abordagem e reduzindo o risco de deformidades genitais decorrentes dessa intervenção.

No HCFMRP-USP todas as gestantes com lesões clínicas do HPV são tratadas com vaporização ou excisão utilizando-se o LASER de CO₂. Até o momento não foram observadas complicações em decorrência deste tipo de terapia no ciclo grávido puerperal e as taxas de recidivas das lesões têm sido muito baixas^{45, 138}.

O embasamento derivado da observação sistematizada tornou majoritária a orientação de parto normal para resolver as gestações de mulheres portadoras do HPV, conduta orientada também pelo CDC²⁹. Entretanto, a cesárea estará indicada, nos casos em que as lesões obstruam o canal de parto.

Além do quadro distócico em questão, as taxas de laceração aumentam, conseqüentemente elevando o risco de hemorragias⁴⁵.

HERPES GENITAL

Em aproximadamente 95% dos casos a infecção herpética genital é causada pelo *Herpes simplex vírus type 2* (HSV-2). O percentual restante é atribuído ao HSV-1. O HSV é um DNA vírus com envoltório lipídico da célula acometida, o que altera sobremaneira as reações sorológicas e limita o diagnóstico por essa metodologia⁸³.

A transmissão do HSV-2 se faz pelo ato sexual e por TV (transplacentária e contaminação no canal de parto). A possibilidade de haver a infecção primária do HSV-2 de forma assintomática dificulta precisar o período de incubação desse microrganismo nas lesões genitais³⁴. Com esta ressalva, refere-se que para as contaminações horizontais que resultam em casos sintomáticos, o período de incubação é de 6 dias em média⁸. Por não haver metodologia disponível em nosso meio para detectar estes casos, de forma prática, considera-se como primo-infecção o primeiro episódio clinicamente evidenciado, com diagnóstico médico ou referido pela paciente. Como recorrência consideram-se os episódios posteriores. O esquema demonstrado na figura 6 ilustra as dificuldades diagnósticas.

Apesar das discordâncias, cita-se que o HSV-2 pode causar aborto, microcefalia, restrição de crescimento intra-uterino, óbito fetal, herpes congênito e herpes neonatal. Apesar da possibilidade de transmissão transplacentária, a forma mais freqüente de contaminação destes fetos é ascendente ou pela passagem no canal de parto, causando herpes neonatal, complicação de elevada morbimortalidade. As lesões mais freqüentes são na pele, mas as mais graves são nos olhos, rins, intestinos e meningoencéfalo¹⁷¹.

Sabe-se que a freqüência da TV desse microrganismo (transplacentária, ascendente ou no canal de parto) é maior quando a primo-infecção ocorre durante a gestação comparando-se com casos de recorrência, visto que existe relativa proteção fetal propiciada pelos anticorpos nestes casos, mas não isenção do risco^{19, 64}. Felizmente, em nosso meio, a infecção herpética primária não é frequente em mulheres na idade reprodutiva.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de herpes genital geralmente é clínico, visto que a cronologia e o tipo das lesões é bastante sugestivo. Em pacientes híginas do ponto de vista imunológico, existe uma cronologia para o aparecimento das lesões herpéticas que é: prurido, dor, vesícula, erosão/úlceras e formação de crosta. O fenômeno doloroso que acompanha a crise é significativo e se acomete uretra e/ou bexiga, pode haver retenção urinária. As lesões genitais decorrentes da primo-infecção costumam ser acompanhadas de febrícula, mal estar e sintomas urinários. Em pacientes imunodeprimidas a evolução para ulcerações

extensas nos genitais é rápida e a paciente pode nem perceber os estágios iniciais das lesões. De forma geral, nos episódios de recorrência a paciente já refere o diagnóstico prévio de herpes genital⁴⁵.

No exame físico evidenciam-se lesões nos genitais, geralmente no mesmo estágio de evolução. São extremamente dolorosas, dificultando o exame completo e o raspado para exame citológico. Sugere-se examinar toda a região vulvar, vaginal, cervical e perianal delimitando topograficamente o acometimento.

Nos casos sintomáticos, os exames laboratoriais são importantes para o auxílio no diagnóstico diferencial das úlceras genitais. No caso de avaliação na fase de vesícula, é possível o exame do conteúdo destas em microscopia eletrônica onde se visualizam as partículas virais. Apesar da alta especificidade desta técnica, a limitação é que a maioria das pacientes chega na fase de úlcera. O exame citológico corado do raspado da lesão ulcerada para evidenciar as células de Tzank é o exame complementar mais utilizado para o diagnóstico da infecção pelo herpes vírus (Figura 7). Havendo dúvidas, sempre se deve biopsiar a lesão ulcerada, sugerindo ao patologista, além do exame histopatológico comum a reação de imunoperoxidase. Cultivo viral é oneroso e vem sendo substituído pela PCR¹⁴. O teste sorológico disponível em nosso meio (IgG) não importa para o diagnóstico, servindo apenas para avaliações epidemiológicas¹³³.

TRATAMENTO

Normalmente os resultados terapêuticos do HSV-2 são desanimadores, pois não existe medicação que possibilite a cura da paciente. Na melhor das hipóteses, as terapias vigentes reduzem o período sintomático da doença e conseguem aumentar o intervalo entre as crises. Na crise é frequente a necessidade de analgésicos/antiinflamatórios sistêmicos. Na gravidez, se os fenômenos inflamatórios não são intensos, prefere-se a analgesia com paracetamol. Havendo pronunciada reação inflamatória, estão liberados os anti-inflamatórios sistêmicos não hormonais. Nas grandes ulcerações orienta-se limpeza com permanganato de potássio a 1/20000, quatro vezes ao dia.

Para o tratamento específico do HSV-2 durante a gravidez, a medicação mais utilizada é o aciclovir. Embora os resultados obtidos até o momento com o uso de famciclovir e valaciclovir durante a gravidez não tenham detectado nenhum problema⁹⁴, ainda não existem dados suficientes para indicá-los formalmente nesse período. O aciclovir existe na forma de creme, via oral e endovenosa. O tratamento com aciclovir por via oral é o mais utilizado, porém em lesões mais extensas utiliza-se o tratamento via endovenosa. Para o aciclovir via oral, por questões de tolerância, prefere-se a dose de 200 mg cinco vezes ao dia, por 7 a 10 dias. Outro esquema é usar essa droga na dose de 400 mg, três vezes ao dia, por igual período de tempo. Para o tratamento endovenoso (freqüentemente necessário em gestantes portadoras de aids), a dose indicada é 5-10 mg/kg de peso, três vezes ao dia, por 7 a 10 dias. Gestantes com lesões disseminadas por herpes vírus apresentam indicação precisa do aciclovir endovenoso⁶.

Os dados disponíveis sobre terapia supressiva ainda não permitem indicá-la amplamente durante a gravidez, visto suas limitações^{15, 29}. Os trabalhos de Scott et al¹⁴⁹ e de Watts et al¹⁶⁹ não detectaram nenhuma melhora do prognóstico perinatal com esta medida.

RESOLUÇÃO DA GRAVIDEZ

Para pacientes sem lesões herpéticas genitais ativas, a conduta atual é de parto vaginal. Entretanto, na presença de lesões herpéticas ativas as opiniões são discordantes. Esta indefinição e a falta de exames que possam afirmar com segurança se a lesão é primária ou não, resulta em discordância quanto à conduta obstétrica na presença de lesões ativas do HSV-2 que podem não significar lesão primária (figura 6). Segundo Kinghorn⁹⁵, esta situação poderia ser solucionada com triagem universal da infecção prévia e a soroconversão durante a gravidez.

Como todas as condutas conhecidas até o momento derivam de experiências pessoais, limitadas e não controladas devidamente, não é possível traçar um plano para a via de parto que seja isento de críticas. Um princípio lógico é não expor o feto/recém-nascido ao risco de infecção, nem impor à mãe uma cesárea obstetricamente desnecessária que definitivamente não beneficia seu filho^{29, 40, 45, 73}. O critério tem sido a presença de lesões genitais de etiologia herpética e o tempo decorrido entre a ruptura das membranas até a internação da gestante. Nos casos de lesões genitais presentes e membranas íntegras ou rotas até 4 horas, indica-se a cesárea para resolução da gravidez. Se a paciente que apresenta lesões genitais ativas refere ruptura das membranas há mais de 4 horas, a cesárea não protege o feto, sendo, portanto, desnecessária. Nas pacientes com história de herpes genital, mas sem lesões genitais desta etiologia no momento da resolução da gravidez, a via de parto obedecerá a critérios obstétricos. Acredita-se que essa polêmica só será resolvida com estudos prospectivos e controlados.

CLAMIDIÁSE GENITAL

Desde o início dos anos setenta, alguns sorotipos da *Chlamydia trachomatis* vêm sendo reconhecidos como um patógeno genital responsável por uma série de síndromes clínicas, com quadros clínicos muito próximos daqueles causados pela *Neisseria gonorrhoeae*²⁹. Sem dúvidas, estas duas infecções apresentam algumas características comuns, certamente suscitando e fomentando dúvidas diagnósticas e etiológicas. Ambas são veiculadas e transmitidas durante o ato sexual, infectam primariamente apenas epitélios não estratificados e, na mulher, ascendem aos genitais internos provocando infecção endometrial, nas tubas uterinas e na cavidade peritoneal¹⁹.

Dificuldades de acesso aos meios diagnósticos da *Chlamydia trachomatis* fazem com que o tratamento das doenças ginecológicas causadas por este microrganismo seja realizado, na maioria absoluta das vezes, sem a confirmação etiológica. Nestas situações, torna-se óbvio deduzir que também é impossível fazer o controle de tratamento. Sem o diagnóstico etiológico da clamidíase genital também

não será possível fazer a abordagem correta do parceiro, falhando em um dos preceitos básicos para o controle das DST-B.

Outro detalhe importante na clamidíase genital é o grande número de infecções assintomáticas, podendo chegar a 70% da população. Este fato demanda a instituição de programas de rastreio populacional e tratamento das pessoas infectadas para prevenir a doença inflamatória pélvica, prenhez ectópica, infertilidade e infecções perinatais. Nos Estados Unidos da América (EUA), o rastreio anual é orientado para todas as mulheres com menos de 26 anos, mulheres em qualquer idade expostas a risco de infectarem-se, e nas gestantes. Para as mulheres com mais de 26 anos sustenta-se o rastreio para aquelas expostas a risco de infectarem-se sexualmente, a exemplo das mulheres com parceria sexual múltipla ou que tenham mudado a parceria sexual. Segundo o grupo que organizou estas orientações, para mulheres nessa faixa etária e não expostas a risco conhecido o rastreio não se sustenta³⁰. Estes benefícios já foram comprovados, reduzindo a prevalência da infecção e as taxas de doença inflamatória pélvica²⁰.

Como as complicações da infecção clamidiana genital são infinitamente mais numerosas e mais graves entre as mulheres, cabe aos tocoginecologistas o capitaneamento desta luta em prol da instituição do rastreio da infecção junto aos agentes gestores do nosso sistema de saúde.

Epidemiologia

A infecção clamidiana genital tem distribuição cosmopolita, infectando mulheres tanto nos países industrializados quanto naqueles em desenvolvimento, trazendo importantes prejuízos para a saúde física e mental dessas mulheres e custos financeiros vultuosos para todos os sistemas de saúde em todo o mundo³¹.

Nos EUA, a infecção clamidiana é a mais notificada dentre todas as infecções sexualmente transmitidas. As taxas mais elevadas foram observadas entre mulheres adolescentes (5%-14%) e adultas jovens (3%-12%)¹⁹.

No Brasil, as taxas de prevalência da clamidíase genital variam de acordo com a região onde foram realizadas as pesquisas e as técnicas utilizadas. Segundo informação extraída de Passos et al.³² a prevalência dessa afecção em nosso país variou entre 0,6% (Programa de Saúde da Família em Porto Alegre, utilizando PCR) e 20,2% (Pacientes sem doenças do aparelho genital, em São Paulo, dosando IgG com imunofluorescência direta). Para Simões et al.³³, utilizando anticorpos fluorescentes para detecção de *Chlamydia trachomatis* no conteúdo vaginal de gestantes, a prevalência da infecção não ultrapassou 2,1%. Entre presidiárias, utilizando método imunoenzimático (ELISA) para dosar IgG, Miranda et al.³⁴ observaram taxa de soroprevalência de 11,0%. No HCFMRP-USP, utilizando PCR, a prevalência entre gestantes foi de 4,8%. Como visto, falta uniformidade em relação às casuísticas e métodos de

detecção. Nesta situação, continuamos sem uma taxa que possa refletir a prevalência da infecção clamidiana genital feminina no Brasil.

Sorotipos da *Chlamydia trachomatis*

Existem pelo menos 15 diferentes sorotipos da *Chlamydia trachomatis* já descritos, identificados por letras do alfabeto²⁹. No quadro 1, estão listados alguns detalhes sobre as diferenças fisiopatológicas dos sorotipos deste microrganismo. Para a infecção em pauta, interessam os sorotipos que vão de **D** até **K**.

Sorotipos	Órgãos acometidos	Doença associada
A, B, B _a , C	Conjuntiva ocular	Conjuntivite
D até K	Uretra	Uretrite
	Glândula de Bartholin	Batholinite
	Colo uterino	Cervicite, metaplasia
	Tuba uteina	Doença inflamatória pélvica
	Cavidade abominal	Peritonite
	Cápsula hepática	Perihepatite
	Articulações	Síndrome de Reiter
L ₁ , L ₂ , L ₃	Sistema linfático	Linfogranuloma venéreo

Quadro 1. Sorotipos da *Chlamydia trachomatis*, órgãos acometidos e doenças associadas em mulheres.

Agente etiológico e formas de replicação

Segundo a classificação filogenética, a *Chlamydia trachomatis* agente etiológico da clamídiase genital pertence à ordem [Chlamydiales](#), família *Chlamydiaceae*, gênero *Chlamydia* e espécie *trachomatis*³⁵.

Apesar de possuírem ácidos nucléicos e alguns sistemas enzimáticos, a *Chlamydia trachomatis* não consegue produzir energia para seu metabolismo (ATP)³¹. Acredita-se que esta dependência metabólica tenha implicações negativas sobre a capacidade da clamídia de promover resposta imune eficiente, explicando as re-infecções freqüentes e as provas imunológicas inconstantes, praticamente inviabilizando o diagnóstico sorológico e a produção de vacinas.

Considerada uma bactéria imóvel, a *Chlamydia trachomatis* apresenta ciclo de desenvolvimento bifásico e replicação por fissão simples dentro da célula infectada, formando inclusões citoplasmáticas características. Dentro deste ciclo ocorrem duas formas bem distintas: os corpúsculos elementares (CE) e os corpúsculos reticulares (CR). Os CE representam a forma infecciosa, penetram no endossoma da célula depois de penetrar através de receptores na superfície da célula epitelial suscetível à clamídia. Após sua entrada na célula, se transforma em CR e, em aproximadamente oito horas, começa a replicação por divisão binária, completando-se o ciclo dentro da célula acometida. O CR é maior em tamanho e mais rico em RNA, considerado a forma metabólica e não-infecciosa da clamídia. Em 24 a 72 horas o CR retorna à forma de CE, formando vacúolos contendo até 1000 partículas de CE. Quando estes vacúolos substituem quase todo o citoplasma da célula hospedeira, ocorre lise da mesma e liberação de CE infectantes para o meio extracelular, dando início a um novo ciclo de infecção³⁵. Este é um dos mecanismos mais diferenciados de replicação que existe na natureza, facilitando o estabelecimento da cronicidade nesta infecção. Com este mecanismo de replicação intracelular existe troca de material com a célula infectada, criando dificuldades para o sistema imune reconhecê-la como corpo estranho posteriormente¹⁹.

Apesar de ser antigênicamente complexa (o que facilita seu equilíbrio com o hospedeiro) os dois antígenos mais relacionados ao diagnóstico e à patogênese da infecção pela *Chlamydia trachomatis* são o antígeno lipopolissacarídico (LPS) e o antígeno da *major outer membrane protein* (Momp). O LPS é mais encontrado no CR, responsável pela mediação fisiopatogênica do microrganismo. Por sua vez, os antígenos da Momp são espécie-específicos, sendo utilizados para a sorotipagem e diferenciação entre os vários sorotipos clamidianos³¹.

Formas de transmissão e período de incubação

A transmissão da *Chlamydia trachomatis* se faz de várias maneiras, mas para o tocoginecologista importam as transmissões sexuais, as contaminações através do canal de parto e a controversa infecção ovular ascendente. Em todas as formas de infecção esse microrganismo acomete epitélios não estratificados. A hipótese de que a infecção clamídiana aumenta a ocorrência de aborto não é aceita sem ressalvas³⁶.

Devido ao elevado percentual de mulheres assintomáticas não é possível afirmar com segurança qual é o período de incubação da *Chlamydia trachomatis* nas infecções genitais²⁹.

Fisiopatologia

A infecção genital feminina por *Chlamydia trachomatis* apresenta sintomas primários em aproximadamente 30% dos casos, sendo assintomática na maioria dos eventos infectivos (70%). Este elevado percentual de infecções assintomáticas dá a falsa impressão que ela não provoca danos orgânicos no tecido infectado. Esta é uma habilidade funcional deste grupo bacteriano, estabelecendo um parasitismo crônico que não mata a célula agudamente, permitindo sua eternização dentro do hospedeiro, mas deixando as suas marcas no epitélio acometido³⁷. No entanto, funcionando como uma primeira onda de invasão bacteriana, a *Chlamydia trachomatis* reduz o potencial de defesa dos tecidos acometidos deixando-os fragilizados frente à segunda onda de invasão bacteriana, frequentemente por germes anaeróbios (Gram negativos ou positivos). Com esta segunda onda é estabelecido a reagudização do quadro clínico, principalmente no acometimento tubáreo e nos casos de peritonite. Por este motivo as infecções sabidamente clamidianas inicialmente se tornam polimicrobianas, demandando tratamento antimicrobiano de espectro ampliado, geralmente com mais de uma droga^{19,20}.

Diagnóstico

As manifestações clínicas da clamídiase genital variam desde quadros assintomáticos até pelvipertonite. Devido a essa inespecificidade sintomatológica, o diagnóstico clínico é dificultado. No exame especular, a presença de ectocervicite sangrante (clamídiase fragiliza o epitélio) apresenta boa associação com o diagnóstico dessa infecção³², no que pese sua inespecificidade. No entanto, somente os exames laboratoriais podem, de forma definitiva, confirmar o diagnóstico. A citologia cervico-vaginal quando positiva é confiável, mas resultado negativo não invalida a possibilidade diagnóstica. Em termos práticos, a sorologia é inconstante e não oferece a especificidade necessária para este diagnóstico, servindo apenas para inquéritos soropidemiológicos. Atualmente, com um preço mais acessível, a PCR vem paulatinamente substituindo tanto a cultura em células de McCoy como a utilização de anticorpos monoclonais para o diagnóstico laboratorial desse microrganismo. Outra opção bastante promissora é a utilização da captura híbrida II²³.

A despeito das relações de custo/benefício serem favoráveis ao rastreamento da infecção clamidiana entre mulheres abaixo de 26 anos com vida sexual ativa, mulheres sob risco de infecção clamidiana em qualquer idade e de gestantes²⁰ sua implantação de forma ampliada no serviço público de saúde brasileiro ainda não é uma realidade.

Complicações

Várias são as complicações que a *Chlamydia trachomatis* pode acarretar para a mulher, mesmo sendo uma infecção assintomática. Os prejuízos para o processo reprodutivo vão desde a concepção até o período neonatal. No colo, a presença de muco purulento pode ser hostil à ascensão do espermatozóide (muco cervical inadequado), endométrio (endometrite aguda e crônica) e trompas (salpingite, obstrução, abscesso e deformidades anatômicas, predispondo à prenhez ectópica).

Como já foi dito, existem controvérsias sobre a responsabilidade da *Chlamydia trachomatis* como causa de aborto³⁶, corioamnionite e ruptura prolongada das membranas. Entretanto, existe unanimidade de que o diagnóstico e o tratamento ante-parto podem efetivamente reduzir indiscutíveis complicações temidas e relativamente freqüentes, tanto maternas (endometrite pós-parto) quanto perinatais (prematuridade, conjuntivite, pneumonia intersticial atípica, bronquite e otite média)^{37,38,39,40}.

A capacidade da *Chlamydia trachomatis* aumentar a replicação do HIV, pode explicar porque pacientes com esta infecção se infectam e transmitem o HIV com maior frequência¹⁷.

Tratamento

Para o tratamento da infecção cervical por *Chlamydia trachomatis* a droga de eleição é a doxiciclina (100mg, via oral, duas vezes ao dia, por sete dias) ou a azitromicina (1g, via oral, em dose única). Esquemas opcionais incluem a eritromicina (500mg, via oral, quatro vezes ao dia por sete dias), ofloxacina (400mg, via oral duas vezes ao dia, por sete dias)^{3,19}. Para as formas complicadas da infecção clamidiana a melhor opção terapêutica ainda é a doxiciclina (100mg, via oral, duas vezes ao dia, por 14 dias)

Durante a gravidez, os CDC¹⁹ recomendam a utilização de azitromicina (1,0 grama/dia, via oral, dose única) ou amoxicilina (500mg, via oral, três vezes ao dia, por 7 dias). A eritromicina (500mg, quatro vezes ao dia, por 7 dias) é considerada como alternativa, apesar de boa eficácia e custo relativamente baixo. Seu problema liga-se ao tempo prolongado de tratamento e elevadas taxas de não adesão decorrente de seus efeitos gastro-intestinais¹⁹. Outra opção terapêutica é o tianfenicol (1,5 gramas/dia, via oral, por sete dias).

Para o recém-nascido de mãe infectada o uso do colírio de eritromicina está formalmente indicado, entretanto, não previne pneumonia. Em alguns serviços esse colírio é usado de forma ampliada em recém-nascidos, evitando tanto a conjuntivite clamidiana quanto a gonocócica.

No tratamento do parceiro os melhores resultados são obtidos quando se combinam efetividade farmacológica e adesão à terapia. Por estes motivos os melhores resultados são obtidos com a azitromicina (1g, via oral, em dose única)¹⁹.

Tratamento baseado na abordagem sindrômica

Segundo o Programa Nacional de DST/Aids (MS-Brasil), nos casos de corrimento uretral (forte suspeita de gonorréia ou clamidíase) em que não há condições para se fazer o diagnóstico etiológico, pergunta-se da possibilidade de realizar pelo menos o esfregaço deste material e examiná-lo com a coloração de Gram. Se o Gram for positivo, a terapia deve focar a gonorréia, utilizando os medicamentos já citados. Se o Gram for negativo, tratar como se fosse clamidíase. Deve ser lembrado que o Gram oferece bons resultados nos esfregaços uretrais.

Face aos resultados falhos da coloração de Gram nos esfregaços endocervicais, os casos de endocervicites serão melhor conduzidos efetivando o tratamento concomitante da gonorréia e da clamidíase. Este é um dos pontos de maior vulnerabilidade da abordagem sindrômica para as endocervicites, muitas vezes induzindo tratamentos desnecessários. Esta é uma decisão difícil para o profissional médico, não tratar ou tratar em demasia.

Um dos pontos fortes da abordagem sindrômica para as DST-B é a indução do raciocínio global sobre a paciente. Em qualquer situação seus fluxogramas indicam a possibilidade de concomitância entre estas doenças e terminam apontando a necessidade de aconselhamento, oferecimento de sorologias (anti-HIV, hepatites B e C, VDRL), orientações para vacinação contra hepatite B, ênfase à adesão terapêutica, notificação, convocação de parceiros e estímulo para comparecimento aos retornos. Deve ficar claro que a abordagem etiológica não exclui estes “benefícios”. Ao contrário, adotando-os de forma sistemática, a abordagem etiológica se completa.

CANCRO MOLE

O cancro mole é causado pelo *Haemophilus ducreyi* (HD), bacilo gram-negativo, imóvel e não esporulado. Apresenta período de incubação curto de dois a cinco dias. Esse microorganismo dissemina-se basicamente pelo ato sexual, apresentando maior prevalência entre pessoas com vários parceiros sexuais e/ou precários hábitos de higiene¹⁴³.

Aproximadamente 10% das pacientes com cancro mole também são infectadas pelo *Treponema pallidum*⁵⁰. Em pacientes imunodeprimidas o diagnóstico diferencial com herpes genital na fase erosiva é bastante difícil.

Durante a gestação, o cancro mole não apresenta risco direto para o feto ou RN, e complicações como ruptura prematura das membranas e trabalho de parto pré-termo dependem mais da associação com gonococo, estreptococo do grupo B, clamídia e vaginose bacteriana^{30, 159}.

A gestante com diagnóstico de cancro mole não deve ter indicação de cesárea, salvo nos casos de lesões extensas com risco lacerações e sangramentos. A limitação que a dor pode trazer ao trabalho de parto pode ser minimizada com analgesia precoce⁵⁰.

DIAGNÓSTICO

a) Clínico: baseia-se nos dados epidemiológicos, na história clínica e nas características da lesão. O HD provoca ulcerações dolorosas com bordos amolecidos e material purulento no fundo e paredes das lesões. As úlceras sofrem coalescência e formam extensas lesões ulceradas extremamente dolorosas. Na gravidez, a lesão primária da sífilis pode se confundir com o cancro mole, devendo sempre ser lembrada não só como diagnóstico diferencial, mas como em associação. A adenopatia inguinal está presente em mais da metade dos casos⁴⁰.

b) Laboratorial:

- Exame citológico de presença do HD no conteúdo muco-purulento da lesão,
- Biópsia da borda da lesão,
- Culturas apresentam sensibilidade de 80%, porém não são realizadas por apresentarem alto custo,
- PCR é uma possibilidade diagnóstica, porém distante na realidade de nosso sistema de saúde e
- Reações sorológicas anti-HIV, HBsAg, anti-HCV e VDRL para descartar a possibilidade de associação do cancro mole com outras DST.

TRATAMENTO

As medidas higiênicas com substâncias degermantes evitam e controlam as infecções secundárias.

Na gestação o tratamento visa tratar especificamente a mãe, visto não ter sido comprovada a transmissão vertical do HD. Utiliza-se a ceftriaxona (250 mg IM, em dose única) ou o estearato de eritromicina (500 mg VO de 6/6 horas) até a cicatrização das lesões, geralmente por sete a dez dias. Outra opção terapêutica é o tianfenicol 500mg, VO de 8/8 horas por sete dias³⁰.

DONOVANOSE

A donovanose ou granuloma inguinal é doença granulomatosa crônica provocada uma bactéria gram-negativa denominada *Calymatobacterium granulomatis*. Seu período de incubação varia entre uma e sete semanas, havendo descrição de casos de até seis meses⁴⁶.

É doença progressiva, auto-inoculável dos genitais e períneo e, por ser lesão praticamente indolor, o granuloma inguinal assume caráter de cronicidade, formando áreas de ulceração que facilmente sofrem infecção secundária.

Atualmente não se conhece nenhum efeito histotóxico da *Calymatobacterium granulomatis* evidenciando riscos para a gestante ou para o feto. Não há relatos de infecção congênita resultante de infecção intra ou anteparto. Entretanto, em decorrência de sua associação freqüente com outros microorganismos, como o gonococo ou a infecção pelo HIV-1, podem ser observadas tanto complicações maternas como fetais⁴⁶.

O diagnóstico clínico é sugestivo de granuloma na presença das lesões pápulo-nodulares iniciais que se rompem e formam úlceras indolores que coalescem formando lesões ulceradas de grande extensão.

Durante a gravidez, o tratamento recomendado é com ampicilina ou eritromicina 500 mg VO 6/6 horas durante 14 a 21 dias¹²⁸.

Linfogranuloma Inguinal

Os sorotipos L₁, L₂, L₃ da *Chlamydia trachomatis* (CT) são os agentes etiológicos causadores do linfogranuloma inguinal.

Não há estudos que confirmem que as cepas L₁, L₂, L₃ da CT possam acometer o feto ou a placenta. Entretanto, em decorrência de sua associação freqüente com outros microorganismos como o estreptococo do grupo B, gonococo, HPV e infecção pelo HIV-1, podem ser observadas complicações tanto maternas quanto fetais.

DIAGNÓSTICO

a) Clínico:

A infecção primária é transitória e raramente reconhecida. Apresenta-se como pápula pouco dolorosa ou pequena erosão que desaparece sem deixar cicatrizes nos genitais externos ou internos. O acometimento linfático é a principal manifestação da doença, e sua localização depende do local da lesão inicial, sendo este acometimento que vai orientar o diagnóstico. É possível, didaticamente, observar três fases clínicas bem distintas¹²⁸:

- Fase inicial: período pápulo-ulceroso, herpetiforme, precoce e fugaz;
- Linfadenite inguinal crônica e/ou proctocolite hemorrágica e
- Terceira fase: aparecimento de elefantíase genital, úlceras, fístulas e estenose retais.

A coalescência dos gânglios acometidos transforma-se em grandes massas endurecidas e dolorosas denominadas bubão que podem fistulizar drenando material semi-caseoso¹³⁴. Felizmente, o comprometimento anorretal do linfogranuloma venéreo (LGV) é extremamente raro.

b) Laboratorial:

Para o LGV o diagnóstico laboratorial sofre todas as limitações que existem para demonstrar uma infecção clamidiana.

- Cultura: utilizando-se meio de McCoy para isolar-se a CT. Apresenta alto custo tornando-se inviável para a utilização rotineira.
- Exame citológico: utilizando-se coloração de Giensa, iodo ou fucsina, tem alta especificidade, mas baixa sensibilidade.

- Reação de fixação de complemento com títulos acima de 1/16 podem indicar esse diagnóstico.
- PCR: para isso é necessária aspiração dos linfonodos acometidos com agulha fina, correndo risco de formação de fístulas.

Por todas essas limitações práticas o diagnóstico clínico é fundamental.

TRATAMENTO

Na gestação, o tratamento indicado é o estearato de eritromicina, 500 mg VO 6/6 horas por três semanas. Incisão e drenagem dos bubões estão contra-indicados, porém quando se tornam flutuantes podem ser aspirados com agulha fina, evitando-se a formação de fístulas ou lesões ulceradas extensas. A cirurgia reparadora tem indicações precisas nas lesões tardias como a fibrose e estenose retal, fístulas e elefantíase. Nesses casos mais graves, de lesões mais tardias, é mais prudente resolver a gestação por cesárea para evitar lacerações vaginais, retais e perineais bem como quadros maternos de hemorragias graves⁴⁵.

Os cuidados de higiene são indicados nos casos de fístulas com polivinilpirrolidona-iodo (PVPI) e o controle de cura da doença é clínico, duas semanas após o término do tratamento. O tratamento não é capaz de reverter as seqüelas proporcionadas pelo LGV.

TRICOMONÍASE

Vulvovaginite causada por um protozoário denominado *Trichomonas vaginalis*, acometendo com maior frequência mulheres de baixo poder aquisitivo, com precários hábitos higiênicos e/ou múltiplos parceiros sexuais⁹⁷. O fato de se isolar este agente em 30 a 40% dos parceiros das mulheres com tricomoníase e as elevadas taxas de concomitância com outras DST, selaram a transmissão sexual como a principal forma de disseminação desse agente⁶⁶.

A tricomoníase tem sido associada a RN de baixo peso, ruptura prematura das membranas, prematuridade³⁶ e morbidade febril puerperal, mas não se pode afirmar se ela seria a real causadora destas complicações ou se seriam conseqüências de outras infecções a ela associadas, como por exemplo, vaginose bacteriana e gonorréia. Sem dúvidas, estes resultados reforçam as iniciativas já existentes visando um melhor controle desta vaginite no período pré-natal⁴¹.

DIAGNÓSTICO

a) Clínico:

As manifestações clínicas da tricomoníase são caracterizadas por sintomas como ardor, prurido e volumosa descarga vaginal amarelo-esverdeada, bolhosa com odor que varia na dependência da flora anaeróbia associada⁴¹.

b) Laboratorial:

Dentre os exames laboratoriais, o que apresenta melhor custo/benefício para o diagnóstico da tricomoníase nos países em desenvolvimento é o “exame a fresco” do esfregaço vaginal. Além de detectar o protozoário, a abundância de leucócitos no esfregaço é bastante sugestiva deste diagnóstico⁴¹. O pH do conteúdo vaginal nesta infecção é superior a 4,5. A imagem colposcópica mostra inúmeros pontos avermelhados decorrentes da ação flagelar sobre a parede vaginal e superfície do colo, traduzidas como cervicocolpite focal. Em aproximadamente 70% dos casos estas lesões não apresentam a ampliação necessária para serem detectadas à visão desarmada. As técnicas de biologia molecular apresentam sensibilidade e especificidade elevadas, mas o custo ainda é muito alto. A cultura em meio específico de Diamond não faz parte da realidade da assistência tocoginecológica sendo reservada para casos específicos.

TRATAMENTO

Para o tratamento da tricomoníase durante a gestação é importante lembrar das medidas gerais tais como banho diário, roupas íntimas que permitam aeração dos genitais, vestes folgadas e controle dos possíveis contaminantes. Orientar sobre a via sexual como transmissora desta infecção, reforçando a necessidade do tratamento do parceiro.

Para o tratamento específico está indicado o tratamento sistêmico com metronidazol 400 mg, via oral de 12/12 horas, por 7 dias ou 500mg VO 8/8h por 7 dias, aguardando findar o primeiro trimestre gestacional. Se não for possível aguardar o final do 1º trimestre da gravidez para realizar o tratamento da tricomoníase, orienta-se o uso de creme vaginal de metronidazol apesar do conhecimento da limitação desta via de tratamento para esta infecção. Os esquemas em dose única são preferidos para tratar o parceiro, por apresentarem taxas de aderência mais elevadas. Nos tratamentos sistêmicos orienta-se abstinência alcoólica⁴⁵.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABDELWAHAB, S.F.; COCCHI, F.; BAGLEY, K.C. HIV-1-suppressive factors are secreted by CD4+ T cells during primary immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100:1506-10, 2003.
2. ADAIR, C.D.; GUNTER M.; STOVALL, T.G.; et al. Chlamydia and pregnancy: A randomized trial of azithromycin and erythromycin. *Obstet Gynecol*, 91:165-8, 1998.
3. ALTER, M.J. Heterosexual activity: a leading risk factor in the transmission of hepatitis B. In: PIOT, P.; ANDRE, F.E. *Hepatitis B: A Sexually Transmitted Disease in Heterosexuals*. New York: Excerpta Médica, pág. 17-22, 1990.
4. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG). Scheduled cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. *ACOG Comm Opin* 2000; number 234.
5. AMIRHESSAMI, A.N.; SPECTOR, S.A. Human Immunodeficiency Virus Type 1 infection of human placenta: potential route for fetal infection. *J Virol*, 65: 2231-46, 1991.
6. ANDERSON, R., LUNDQVIST, A.; BERGSTROM, T. Successful treatment of generalized primary herpes simplex type 2 infection during pregnancy. *Scand J Infect Dis*, 31:201-2, 1999.
7. ANDERSON, V. ; CARNEIRO, M. ; BULTERYS, M. Prenatal Infections: HIV and co-infections in the placenta and therapeutic interventions. *Placenta*, 22(A):S34-7, 2001.
8. BAKER, D.A. Herpesvirus. *Clin Obstet Gynecol*, 26:165-72, 1983.
9. BARBACCI, M.; REPKE, J.T.; CHAISSON, R.E. Routine prenatal screening for HIV infection. *Lancet*, 337:709-11, 1991.

10. BARRÉ-SINOUSI, F. ; CHERMANN, J.C. ; REY, F. ; et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science*, 220:868-71, 1983.
11. BELDA, J.R.W.; NAUD, P.S.V.; BECKER, J.R.; et al. Sífilis congênita e diagnóstico laboratorial. In: NAUD, P.S.V. (Editor). *Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS*. Porto Alegre: Artes Médica, pág. 57-68, 1993.
12. BIGGAR, R.J.; MIOTTI, P.G.; TAHA, T.E.; et al. Perinatal intervention trial in Africa: Effect of a birth canal cleansing intervention to prevent HIV transmission. *Lancet*, 347:1647-50, 1996.
13. BIGGAR, R.J.; MTIMAVALYE, L.; JUSTESEN, A.; et al. Does umbilical cord blood polymerase chain reaction positivity indicate in utero HIV infection? *AIDS*, 11:1375-82, 1997.
14. BOGESS, K.A.; WATTS, D.H.; HOBSON, A.C.; et al. Herpes simplex virus type-2 detection by culture and polymerase chain reaction and relationship to genital symptoms and cervical antibody status during the third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 176: 443-51, 1997.
15. BRAIG, S.; LUTON, D.; SIBONY, O.; et al. Acyclovir prophylaxis in late pregnancy prevents recurrent genital herpes and viral shedding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 96:55-8, 2001.
16. BROCKLEHURST, P.; ROONEY, G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000.
17. BROKER, J.R. Structure and genetic expression of papillomavirus. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 14:329-48, 1987.
18. BROSSARD, Y. ; AUBIN, J.T. ; MANDELROT, L. ; et al. Frequency of early in utero HIV-1 infection: a blind DNA polymerase chain reaction study on 100 fetal thymuses. *AIDS*; 9: 359-66, 1995.
19. BROWN, Z.A.; VONVER, L.A.; BENEDETTI, J. Genital herpes in pregnancy: risks factors associated with recurrences and asymptomatic shedding. *Am J Obstet Gynecol*, 153:24-32, 1985.
20. BULTERYS, M.; CHAO, A.; DUSHIMIMANA, A.; et al. Multiple sexual partners and mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS*, 7:1639-45, 1993.
21. BULTERYS, M.; LANDESMAN, S.; BURNS, D.N.; et al. Sexual behavior and injection drug use during pregnancy and vertical transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 15:76-82, 1997.
22. BURGER, H. ; KOVACS, A. ; WEISER, B. ; et al. Maternal serum vitamin A levels are not associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 14: 321-26, 1997.
23. BURNS, D.N. ; LANDESMAN, S. ; MENDEZ, L.R. ; et al. Cigarette smoking, premature rupture of membranes, and vertical transmission of HIV-1 among women with low CD4+ levels. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 7:718-26, 1994.
24. BURNS, D.N.; LANDESMAN, A.; WRIGHT, D.J.; et al. Influence of other maternal variables on the relationship between maternal virus load and mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type1. *J Infect Dis*, 175:1206-10, 1997.
25. CARVALHO, N.S.; NAUD, P.S.V.; MARTIN, E. DST na gestação. In: NAUD, P.S.V. (Editor). *Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS*. Porto Alegre: Artes Médicas, pág. 210-230, 1993.
26. CASTELLSAGUE, X.; BOSCH, F.X.; MUNOZ, N. Male circumcision, penile human papilloma virus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*, 346 (15): 1105-1112, 2002.
27. CENTER FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION (CDC). 1991 Revised Classification System for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR*, 41(RR-17):1-19,1993.
28. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Public health service task force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. *MMWR*, 47 (RR-2): 1-30, 1998.
29. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC): Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines- 2002. *MMWR*, 51(RR06): 1-80, 2002.
30. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC): Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines- 1998. *MMWR*, 47(RR-1): 1-116, 1998.
31. CHANDWANI, S. ; GRECO, M.M. ; MITTAL, K. ; et al. Pathology and HIV expression in placentas of seropositive women. *J Infect Dis*, 163: 1134-8, 1991.
32. CONNOR, E.M.; SPERLING, R.S.; GELBER, R.; et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med*, 331:1173-80, 1994.

33. COOK, T.A.; COHN, A.M.; BRUNSCHWIG, J.P.; et al. Wart viruses and laryngeal papillomas. *Lancet*, 1(7806):1782, 1973.
34. COREY, L.; ADAMS, H.; BROWN, Z.; et al. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med*, 98:958-66, 1983.
35. COSTA, J.C.; GIR, E.; MACHADO, A.A.; et al. Análise da necessidade de repetição de teste no diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV-1 em indivíduos com comportamento de risco. *Medicina*, 25:315-19,1992.
36. COTCH, M.F.; PASTOREK, J.G.; NUGENT, R.P.; et al. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Sex Transm Dis*, 24:353-60, 1997.
37. DE MUYLDER, X. Caesarean sections in developing countries: some considerations. *Health Pol Plan*, 8: 101-12, 1993.
38. DE VITA, V.T.; HELLMAN, S.; ROSEMBERG, S.A.; et al. *AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1996.
39. DUARTE G, COSENTINO LA, GUPTA P, MIETZNER TA, LANDERS DV. Aumento da replicação do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 induzida por *Neisseria Gonorrhoeae*. *J Bras Doenças Sex Transm*, 15: 5-10, 2003.
40. DUARTE G. Doenças sexualmente transmissíveis e gravidez. In: Peixoto S, (Editor). *Pré-Natal*. Rio de Janeiro: Livraria Roca, 4ª edição, pág. 972-90, 2004.
41. DUARTE G. Trichomoníase. In: *Diagnóstico e Conduta nas Infecções Ginecológicas e Obstétricas*. Ribeirão Preto, SP, FUNPEC, p.117-19, 2004.
42. DUARTE, G. Sífilis e gestação. In: CUNHA, S.P.; DUARTE, G. *Gestação de Alto Risco*. Rio de Janeiro, Medsi, p.227-288, 1998.
43. DUARTE, G. Clamídiase genital. In: *Diagnóstico e Conduta nas Infecções Ginecológicas e Obstétricas*. Ribeirão Preto, SP, FUNPEC, p.95-8, 2004.
44. DUARTE, G. Contribuição do estudo da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana durante o ciclo grávido-puerperal. Ribeirão Preto - USP, 1993, 111p. Tese (Livre Docência). Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 1993.
45. DUARTE, G. *Diagnóstico e Conduta nas Infecções Ginecológicas e Obstétricas*. Ribeirão Preto: FUNPEC, 2004.
46. DUARTE, G. Granuloma Inguinal. In: *Diagnóstico e Conduta nas Infecções Ginecológicas e Obstétricas*. Ribeirão Preto, SP, FUNPEC, p.115-6, 2004.
47. DUARTE, G. Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana. In: Duarte, G. (Editor). *Diagnóstico e Condutas nas Infecções Ginecológicas e Obstétricas*. Ribeirão Preto: FUNPEC, pág. 1-19, 2004.
48. DUARTE, G. Papilomavírus humano e gravidez. In: Cunha, S.P.; Duarte, G. (Editores). *Gestação de Alto Risco*. São Paulo: MEDSI Editora, pág. 247-54, 1998.
49. DUARTE, G. Sífilis congênita. In: BELDA JUNIOR, W. (Editor), *Doenças Sexualmente Transmissíveis*. Atheneu, São Paulo, pág. 959-68, 2000.
50. DUARTE, G. Sífilis e gravidez. In: *Diagnóstico e Conduta nas Infecções Ginecológicas e Obstétricas*. Ribeirão Preto, SP, FUNPEC, p.147-56, 2004.
51. DUARTE, G. Síndrome da imunodeficiência adquirida tipo-1 e gravidez. In: CUNHA, S.P.; DUARTE, G. (Editores). *Gestação de Alto Risco*. São Paulo: Medsi, pág. 227-46, 1998.
52. DUARTE, G. Vírus da imunodeficiência humana e gravidez. In: BELDA JUNIOR, W. (Editor), *Doenças Sexualmente Transmissíveis*. São Paulo: Atheneu, pág. 959-68, 2000.
53. DUARTE, G.; COSENTINO, L.A.; MONCADA, J.; et al. Efeito de diferentes sorotipos de *Chlamydia trachomatis* sobre a replicação do vírus da imunodeficiência humana. Anais do IIIº Congresso da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST in Fortaleza), resumo 5047. Publicado no *J Bras Doenças Sex Transm*, 12:78, 2000.
54. DUARTE, G.; CUNHA, S.P.; YAMADA, R.T.; et al. Sífilis e gravidez - Ainda um problema. *Rev Bras Ginec Obstet*, 9:75-8, 1987.
55. DUARTE, G.; GONÇALVES, C.V.; MARCOLIN, A.C.; QUINTANA, S.M. Teste rápido para detecção da infecção pelo HIV-1 em gestantes. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 23:107-12, 2001.

56. DUARTE, G.; MUSSI-PINHATA, M.M.; DEL LAMA, J.; et al. Valor de questionário específico na identificação de parturientes de risco para infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). *J Bras Ginecol*, 101: 169-74, 1991.
57. DUARTE, G.; MUSSI-PINHATA, M.M.; MARTINEZ, R.; et al. Frequency of pregnant women with HBsAg in a Brazilian community. *Pan Am J Public Health*, 1:35-40, 1997.
58. DUARTE, G.; QUINTANA, S.M.; EL BEITUNE, P. Síndrome da Imunodeficiência humana e gravidez. In: Peixoto, S. (Editor). *Pré-Natal*. Roca, São Paulo, pág. 991-1007, 2004.
59. DUNN, D. ; NEWELL, M. ; ADES, A. ; et al. Risk of human immunodeficiency virus type-1 transmission through breast-feeding. *Lancet*, 340:585-8, 1992.
60. ECKER, J.L. The cost-effectiveness of human immunodeficiency virus screening in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 174:716-21, 1996.
61. EL BEITUNE, P.; DUARTE, G.; QUINTANA, S.M.: et al. O uso de anti-retrovirais em gestantes modificam o perfil lipídico. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 25: 26-9, 2003.
62. EL BEITUNE, P.; DUARTE, G.; QUINTANA, S.M.; et al. Intolerância glicêmica e o prognóstico perinatal em gestantes utilizando anti-retrovirais. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 25: 465-71, 2003.
63. EMBREE, J.E.; BRADDICK, M.; DATTA, P. Lack of correlation of maternal HIV infection with neonatal malformation. *Pediatr Infect Dis J*, 8: 700-4, 1989.
64. ESKILD, A.; JEANSSON, S.; STRAY-PEDERSEN, B.; et al. Herpes simplex virus type-2 infection in pregnancy: no risk of fetal death: results from a nested case-control study within 35,940 women. *Br J Obstet Gynaecol*, 109:1030-5, 2002.
65. EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. *AIDS*, 13:1377-85, 1999.
66. FARO, S. Vaginitis – Diagnosis and management. *Int J Fertil Menopausal Stud*, 41:115-23, 1996.
67. FAWZI, W. ; MSAMANGA, G. ; HUNTER, D. ; et al. Randomised trial of vitamin supplements in relation to vertical transmission of HIV-1 in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Synd*, 23:246-54, 2000.
68. FAWZI, W.; MSAMANGA, G.; RENJIFO, B.; et al. Predictors of intrauterine and intrapartum transmission of HIV-1 among Tanzanian women. *AIDS*, 15:1157-65, 2001.
69. FENG, Y.; BRODER, C.C.; KENNEDY, P.E.; et al. HIV-1 entry cofactor functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G-protein coupled receptor. *Science*, 272(5263):872-7, 1996.
70. FERENCZY, A. Epidemiology and clinical pathophysiology of condylomata acuminata. *Am J Obstet Gynecol*, 172:1331-9, 1995.
71. FIORE, S.; NEWELL, M.L.; THORNE, C.; EUROPEAN HIV IN OBSTETRICS GROUP. Higher rates of post-partum complications in HIV-infected than in uninfected women irrespective of mode of delivery. *AIDS*, 18:933-8, 2004.
72. FLETCHER, J.; GORDON, R. Perinatal transmission of bacterial sexually transmitted diseases- group B streptococcus and *Chlamydia trachomatis*. *J Fam Pract*, 30(6): 689, 1990.
73. FONNIST, G.; FUENTE, I.F.; WEBWE, T. Neonatal herpes in Denmark 1977- 1991. *Acta Gynecol Obstet Scand*, 76:355-8, 1997.
74. GAILLARD, P.; MWANYUMBA, F.; VERHOFSTEDDE, C.; et al. Vaginal lavage with chlorhexidine during labour to reduce mother-to-child HIV transmission: clinical trial in Mombasa, Kenya. *AIDS*, 15:389-96, 2001.
75. GISSMANN, L.; ZUR HAUSEN, H. Partial characterization of viral DNA from human genital warts (*Condylomata acuminata*). *Int J Cancer*, 25:605-9, 1980.
76. GOEDERT, J.J.; DULIEGE, A.M.; AMOS, C.I.; et al. International Registry of HIV-Exposed Twins: High risk of infection with human immunodeficiency virus type 1 for first-born, vaginally delivered twins. *Lancet*, 338:1471-5, 1991.
77. GOEDERT, J.J.; MENDEZ, H.; DRUMMOND, J.E. Mother-to-infants transmission of human immunodeficiency virus type 1: association with prematurity or low anti-gp 120. *Lancet*; 2(8676) :1351-4, 1989.
78. GOUGEON, M.L.; MONTAGNIER, L. Apoptosis in AIDS. *Science*, 260:1269-70, 1993.
79. GOUGEON, M.L.; MONTAGNIER, L. Programmed cell death as a mechanism of CD4 and CD8 T cell deletion in AIDS. Molecular control and effect of highly active anti-retroviral therapy. *Ann N York Acad Sci*, 887:199-212, 1999.

80. GREENBERG, B.L.; SEMBA, R.D.; VINK, P.E.; et al. Vitamin A deficiency and maternal-infant transmissions of HIV in two metropolitan areas in the United States. *AIDS*, 11: 325-32, 1997.
81. GROSS, G.; JABLONSKA, K.; PFISTER, H.; et al. Genital papillomavirus infections. Berlin: Springer-Verlag, 1990.
82. GUINSBURG, R.; ALMEIDA, M.F.B. Sífilis congênita. In: SANTORO, J.R.M.; DINIZ, E.M.^a (Editores). Manual de Perinatologia. Rio de Janeiro: Revinter Ltda, pág. 123-9, 1994.
83. HIRSCH, S. Herpes simplex virus. In: MANDEL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLIN, R. (Editors). Principles and Practice of Infections Diseases. New York: Churchill Livingstone, p. 1336-44, 1995.
84. IOANNIDIS, J.P.; ABRAMS, E.J.; AMMANN, A.; et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads 1000 copies/ml. *J Infect Dis*, 183:539-45, 2001.
85. IOSUB, S.; BAMJI, M.; STONE, R.K. More on 431 human immunodeficiency virus embryopathy. *Pediatrics*, 80: 512-16, 1987.
86. JACYNTHO, C.; FILHO, G.A.; MALDONADO, P. HPV-Infecção Genital Masculina e Feminina. Rio de Janeiro: Revinter, 1994.
87. JOHNSTONE, F.D.; WILLOX, L.; BRETTE, R.P. Survival time after AIDS in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol*, 99:633-6, 1992.
88. JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS) AND WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). HIV in Pregnancy: A review. UNAIDS/99.35.E-WHO/99.15, June 1999.
89. JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS) AND WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). AIDS Epidemic Update. UNAIDS/02.46E, December 2002.
90. JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS). Report on the Global HIV/AIDS epidemic. UNAIDS/44.E-WHO/CDS/CSR/EDC/2000.9, December 2000.
91. JONES, R.B. Chlamydial diseases. In: MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLIN, R. (Editors). Principles and Practice of Infections Diseases. New York: Churchill Livingstone, p. 1676-79, 1995.
92. JOVAISAS, E.; KOCH, M.A.; SCHAPER, A.; et al. LAV/HTLV - III in 20 weeks fetus. *Lancet*, 2: 1129-1131, 1983.
93. KANADA, T.; SHIRAKI, K.; HIRANO, K.; et al. Detection of materno-fetal transfusion by placental alkaline phosphatase levels. *J Pediatr*, 130:730-5, 1997.
94. KIMBERLIN, D.F.; WELLER, S.; WHITLEY, R.J.; et al. Pharmacokinetics of oral valacyclovir and acyclovir in late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 179: 846-51, 1998.
95. KINGHORN, G.R. Debate: the argument for. Should all pregnant women be offered type-specific serological screening for HSV infection? *Herpes*, 9:46-7, 2002.
96. KRAZINSKI, K.; BORKOWSKI, W.; BEBEROTH, D.; et al. Failure of voluntary testing for human immunodeficiency virus to identify infected parturient women in a high -risk population. *N Engl J Med*, 318: 185, 1988.
97. KRIEGER, J.N.; ALDERETE, J.F. Trichomonas vaginalis and trichomoniasis. In: HOLMES, K.K.; SPARLING, P.; MARDH, P.A.; et al. (Editors). Sexually Transmitted Diseases. Philadelphia: McGraw-Hill, p. 479-86, 1999.
98. LAIRMORE, M.D.; CUTHBERT, P.S.; UTLEY, L.L.; et al. Cellular localization of CD4 in the human placenta. Implications for maternal-to-fetal transmission of HIV. *J Immunol*, 151:1673-81, 1993.
99. LANDERS, D.V.; DUARTE, G.; COSENTINO, L.A.; et al. Hydrogen peroxide-producing vaginal lactobacilli suppress HIV-1 expression in vitro. In: ANNUAL MEETING OF THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY FOR OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, 2000. Lake Tahoe-USA. Abstracts of Annual Meeting of the Infectious Diseases Society for Obstetrics and Gynecology, published In: *Infect Dis Obstet Gynecol*, 8:199, 2000.
100. LANDERS, D.V.; DUARTE, G.; CROMBLEHOLME, W.R. Human immunodeficiency virus infection in pregnancy. In: FARO, S.; SOPER, D.E. (Editors), *Infectious Diseases in Women*. New York, W.B. Saunders-Harcourt Health Sciences Co., pág. 485-99, 2001.
101. LEVY, J.A. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiol Rev*, 57:183-289, 1993.
102. LIU, R.; PAXTON, W.; CHOE, S.; et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell*, 86:367-77, 1996.
103. LYMAN, W.D. Perinatal AIDS: drugs of abuse and transplacental infection. *Adv Exp Med Biol*, 335:211-7, 1993.

104. MANDELBROT, L. Lavage of birth canal. In: PECKHAM, C.; NEWELL, M.L. Measures to Decrease the Risk of Mother-to-Child Transmission of HIV Infection. London: Colwood House Medical Publications, p. 27-30, 1993.
105. MANDELBROT, L. ; LE CHENADEC, J. ; BERREBI, A. ; et al. Perinatal HIV-1 transmission: Interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA*, 280:55-60, 1998.
106. MANO, H.; CHERMAN, J.C. Replication of HIV-1 in primary cultured placental cells. *Res Virol*, 142: 95-104, 1991.
107. MARION, R.W.; WIZNIA, A.A.; HUTCHEON, R.G.; et al. Human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV-III). Embryopathy: a new dysmorphic syndrome associated with intrauterine HTLV-III infection. *Am J Dis Child*, 140:638-40, 1985.
108. Maternal Health and for Reducing Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. Update made by the Perinatal HIV Guidelines Working Group, 2004. (available at <http://www.Aidsinfo.nih.gov>)
109. MATHESON, P.B.; THOMAS, P.A.; ABRAMS, E.J.; et al. Heterosexual behavior during pregnancy and perinatal transmission of HIV-1. *AIDS*, 10:1249-56,1996.
110. MAYAUX, M.J. ; DUSSAIX, E. ; ISOPET, J. ; et al. Maternal viral load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French Perinatal Cohort Studies. Serogest Cohort Group. *J Infect Dis*, 175:172-5, 1997.
111. MELENDEZ, J.; GARCIA, V.; SANCHEZ, E.; et al. Is decreased HIV-1 infectivity of placental macrophages caused by high levels of beta-chemokines? *Cell Mol Biol*,47: 51-9, 2001.
112. MENU, E.; MBOPI-KEOU, F.X. ; LAGAYE, S. ; et al. Selection of maternal human immunodeficiency virus type 1 variants in human placenta. European Network for In Utero Transmission of HIV-1. *J Infect Dis*, 179:44-51, 1999.
113. MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Boletim Epidemiológico-AIDS, 15(1): 1-57, 2002.
114. MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia antiretroviral em gestantes 2002/2003. Disponível em: <http://www.Aids.gov.br/final/tratamento/gestante2.pdf>.
115. MINKOFF, H.; BURNS, D.N.; LANDESMAN, S.; et al. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*, 173:585-9,1995.
116. MINKOFF, H.L.; MORENO, J.D. Drug prophylaxis for HIV-infected pregnant women. Ethical considerations. *Am J Obstet Gynecol*, 163(4): 1111-4, 1990.
117. MISRAHI, M.; TEGLAS, J.P.; N'GO, N.; et al. CCR5 chemokine receptor variant in HIV-1 mother-to-child transmission and disease progression in children. *JAMA*, 279:277-80, 1998.
118. MOFENSON, L.M. Mother-child HIV-1 transmission. Timing and determinants. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 5: 252-65, 1997.
119. MOFENSON, L.M. Perinatal exposure to zidovudine – Benefits and risks. *N Engl J Med*, 343:803-5, 2000.
120. MOFENSON, L.M. Successes and challenges in the perinatal HIV-1 epidemic in the United States as illustrated by the HIV-1 Serosurvey of childbearing women. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 158:422-5, 2004.
121. MOFENSON, L.M.; MUNDERI, P. Safety of antiretroviral prophylaxis of perinatal transmission for HIV-infected pregnant women and their infants. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 30:200-15, 2002.
122. MONIFF, G.R.G. Manual de Doenças Infecciosas em Ginecologia e Obstetrícia. Porto Alegre: Artes Médicas, 1992.
123. MUNDY, D.C.; SCHINAZI, R.F.; GERBER, A.R.; et al. Human Immunodeficiency Vírus isolated from amniotic fluid. *Lancet*, 2:459-60, 1987.
124. MUNOZ, N. ; BOSCH, F.X.; DE SANJOSE, S. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 348(6) : 518-527, 2003.
125. MUSHER, D.M. Early syphilis. In: HOLMES, K.K.; SPARLING, P.F.; MÂRDH, P.A.; et al. (Editors). Sexually Transmitted Diseases. Philadelphia: McGraw-Hill, p. 479-86, 1999.
126. MUSSI-PINHATA, M.M.; KATO, C.M.; QUINTANA, S.M.; et al. Factors associated with vertical HIV transmission during two different time periods: the impact of zidovudine use on clinical practice at a Brazilian reference centre. *Int J STD & AIDS*, 14: 1-9, 2003.
127. MUSSI-PINHATA, M.M.; FEREZ, M.C.C. ; COVAS, D.T. ; et al. Uso da reação em cadeia da polimerase (PCR) para o diagnóstico neonatal de infecção perinatal pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV). *J Ped*, 70: 338-43,1994.

128. NAUD, P.S.V.; MATOS, J.C.; BECKER, E.; FEDRIZZI, E.; CHAVES, E.M. Gravidez e Doenças Sexualmente Transmissíveis. In: BENZECRY, R.; OLIVEIRA, H.C.; LEMGRUBER, I. Tratado de Obstetrícia – Febrasp. Rio de Janeiro, editora REVINTER Ltda., p.624-626, 2001.
129. NEWELL, M.L. ; DUNN, D.T. ; PECKHAM, C.S. ; et al. Vertical transmission of HIV-1: Maternal immune status and obstetric factors. The European Collaborative Study. AIDS, 10:1675-81,1996.
130. OMETTO, L.; ZANOTTO, C.; MACCABRINI, A.; et al. Viral phenotype and host-cell susceptibility to HIV-1 infection as risk factors for mother-to-child HIV-1 transmission. AIDS, 9:427-34, 1995.
131. OPPENHEIMER, E.H.; DAHMS, B.B. Congenital Syphilis in the fetus and neonate-perspective. *Pediatr Pathol*, 6:115-21, 1981.
132. O'SULLIVAN, J.M.; BOYER, P.J.J.; SCOTT, G.B.; et al. The pharmacokinetics and safety of zidovudine in the third trimester of pregnancy for women infected with human immunodeficiency virus and their infants: phase I AIDS Clinical Trials Group Study (protocol 082). *Am J Obstet Gynecol*, 168:1510-16, 1993.
133. PASCHOINI, M.C.; DUARTE, G.; CUNHA, S.P.; et al. Avaliação da soroprevalência dos vírus herpes simples tipos 1 e 2 em parturientes. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 23:15-20, 2001.
134. PERINE, P.L.; STAMM, W.E. Lymphogranuloma venereum. In: HOLMES KK, SPARLING PF, MARDH PA, et al. (Editors). Sexually Transmitted Diseases. Philadelphia: McGraw-Hill, p. 423-32, 1999.
135. PHILIPS, R.; HANFF, P.; HOLMES, M. Chlamydia trachomatis cervical infection in women seeking routine gynecologic care: criteria for selecting testing. *Am J Med* 86:515, 1980.
136. PIOT, P.; ANDRE, F.E. Hepatitis B: A Sexually Transmitted Disease in Heterosexuals. New York: Excerpta Médica, 1990.
137. PITT, J.; BRAMBILLA, D.; REICHELTELDER, P.; et al. Maternal immunologic and virologic risk factors for infant HIV-1 infection: findings from the women and infants transmission study. *J Infect Dis*, 175: 567-75, 1997.
138. QUINTANA, S.M.; DUARTE, G.; MELLI, P.P.S.; et al. Avaliação da laserterapia como método terapêutico ambulatorial. In: VIII SIMPÓSIO INTERNACIONAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA, 2002. Campo Grande-MS. Anais do VIII Simpósio Internacional da Sociedade Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, 2002, pág. 32.
139. READ, J.S.; TUOMALA, R.; KPAMEGAN, E. Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-infected women: the Women and Infants Transmission Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 26:236-45, 2001.
140. RIETHMULLER, D. ; SCHAAL, J.P. ; MOUGIN, C. Epidemiology and natural history of genital infection by human papillomavirus. *Gynecol Obstet Fertil*, 30(2) : 139-146, 2002.
141. ROBINSON, W.S. Hepatitis B virus. In: MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLIN, R. (Editors). Principles and Practice of Infections Diseases. New York: Churchill Livingstone, p. 1406-39, 1995.
142. RODRIGUEZ, E.M.; MOFENSON, L.M.; CHANG, B.H.; et al. Association of maternal drug use during pregnancy with maternal HIV culture positivity and perinatal HIV transmission. *AIDS*, 10:273-82, 1996.
143. RONALD, L.R.; ALBRITTON, W. Chancroid and *Haemophilus ducreyi*. In: HOLMES, K.K.; MARDH, P.A.; SPARLING, P.F.; et al. (Editors). Sexually Transmitted Diseases. New York: Mc Graw-Hill, p. 515-23, 1999.
144. ROWLAND-JONES, S.L. ; NIXON, D.F. ; ALDHOUS, M.C. ; et al. HIV-specific cytotoxic T-cell activity in an HIV-exposed but uninfected infant. *Lancet*, 341:860-61,1993.
145. SCHIFFMAN, M.H.; KIVIAT, N.B.; BURK, R.D.; et al. Accuracy and reliability of HPV-DNA testing by hibrid capture. *J Clin Microbiol*, 33:345-50, 1995.
146. SCHNEIDER, A.; HOTZ, M.; GISSMANN, L. Increased prevalence of HPV in the lower genital tract of pregnant women. *Int J Cancer*, 40:198-201, 1987.
147. SCHRAMM, W.; ANGULO, G.B.;TORRES, P.C.; et al. A simple saliva-based test for detecting antibodies to human immunodeficiency virus. *Clin Diagn Lab Immunol*, 6:577-80, 1999.
148. SCHWARTZ, D.A.; SUNGKARAT, S.; SHAFFER, N.; et al. Placental abnormalities associated with human immunodeficiency virus type 1 infection and perinatal transmission in Bangkok, Thailand. *J Infect Dis*, 182:1652-7, 2000.
149. SCOTT, L.L.; HOLLIER, L.M.; MCINTIRE, D.; et al. Acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes at delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 10:71-7, 2002.

150. SEHGAL, A.; GUPTA, I.; BHAKOO, O.N.; et al. Use of hepatitis B vaccine alone or in combination with hepatitis B immunoglobulin for immunoprophylaxis of perinatal hepatitis B infection. *J Trop Pediatr*, 38:247-50, 1992.
151. SEMBA, R.D. ; KUMWENDA, N. ; HOOVER, D.R. ; et al. Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of HIV-1. *J Infect Dis*, 180:93-8, 1999.
152. SEMBA, R.D.; MIOTTI, P.G.; PAOLO, G.; et al. Maternal vitamin A deficiency and mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet*, 343:1593-7, 1997.
153. SHAH, K.; KASHIMA, H.; POLK, F.; et al. Parity of cesarean section delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol*, 68:795-9, 1986.
154. SHERMAN, M.P.; SCHUBERT, U.; WILLIAMS, S.A.; et al. HIV-1 Vpr displays natural protein-transducing properties: implications for viral pathogenesis. *Virology*, 302:95-105, 2002.
155. SHEY, W.I.; BROCKLEHURST, P.; STERNE, J.A. Vaginal disinfection during labour for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(3):CD003651.
156. SMITH, E.M.; JOHNSON, S.R.; CRIFE, T.P.; et al. Perinatal vertical transmission of human papillomavirus and subsequent development of respiratory tract papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 100:479-83, 1991.
157. SOZIO, J.; NESS, R.B. Chlamydial lower genital tract infection and spontaneous abortion. *Inf Dis Obstet Gynecol*, 6: 8-12, 1998.
158. STRINGER, J.S.A.; ROUSE, D.J.; GOLDENBERG, R.L. Prophylactic cesarean delivery for the prevention of perinatal human immunodeficiency virus transmission. The case for restraint. *JAMA*, 281:1946-9, 1999.
159. SWEET, R.L.; GIBBS, R.S. *Infectious Diseases of the Female Genital Tract*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
160. TAHA, T.E.; HOOVER, D.R.; DALLABETA, G.A.; et al. Bacterial vaginosis and disturbances of vaginal flora: association with increased acquisition of HIV. *AIDS*, 10:1699-706, 1998.
161. TESS, B.H.; RODRIGUES, L.C.; NEWELL, M.L.; et al. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. *AIDS*, 12:513-20, 1998.
162. THE INTERNATIONAL PERINATAL HIV GROUP. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. A meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med*, 340:977-87, 1999.
163. THORNE, C.; NEWELL, M.L. Mother-to-child transmission of HIV infection and its prevention. *Curr HIV Res*, 1:447-62, 2003.
164. TONG, M.J.; THUSBY, M.; RAKELA, J.; et al. Studies on the maternal-infant transmission of viruses which cause acute hepatitis. *Gastroenterology*, 80:999-1004, 1981.
165. TRAMONT, E.C. *Treponema pallidum*. In: MANDELL GL, BENNETT JE, DOLIN R (Editors). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, p. 2117-35, 1995. (17 DST)
166. TUOMALA, R.E. ; O'DRISCOLL, P.T. ; BREMER, J.W. ; et al. Cell-associated genital tract virus and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 in antiretroviral-experienced women. *J Infect Dis*, 187(3):375-84, 2003.
167. VALENTE, P.; MAIN, E.K. Role of the placenta in perinatal transmission of HIV. *Obstet Gynecol North Am*, 17: 607-17, 1990.
168. VAN DE PERRE, P. ; SIMONON, A. ; MSELLATI, P. ; et al. Post-natal transmission of human immunodeficiency virus type-1 from mother to infant: a prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *N Engl J Med*, 325: 593-8, 1991.
169. WATTS, D.H.; BROWN, Z.A.; MONEY, D.; et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 188:836-43, 2003.
170. WELLS, K.H.; POIESZ, B.J. Biology of retroviruses. Detection, molecular biology, and treatment of retroviral infection. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 17: 489-521, 1990.
171. WHITLEY, R.; ARVIN, A.; PROBER, C.; et al. Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infections. The National Institute of Allergy and infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *New Engl J Med*, 324:450-4, 1991.
172. ZACHAR, V. ; SPIRE, B. ; HIRSCH, I. ; et al. Human transformed trophoblast derived cells lacking CD₄ receptor exhibit restricted permissiveness for HIV-1. *J Virol*, 165: 2102-7, 1992
173. ZHANG, L.; HUANG, Y.; HE, T.; et al. HIV-1 subtype and second-receptor use. *Nature*, 383:768-70, 1996.

GONORRÉIA

Segundo Sparling⁴, pode-se considerar que a gonorréia seja uma das primeiras doenças a serem relacionadas com a atividade sexual. De acordo com os registros disponíveis, essas informações remontam aos tempos Hipocráticos (entre 4º e 5º séculos AC), que designou a forma aguda da doença por “*strangury*”, considerando-a resultante dos “prazeres de Vênus”. A descrição da associação entre o estreitamento uretral crônico com a gonorréia é atribuída ao médico Paracelsus (2º século DC). Porém, facultou-se a Galeno (2º século DC) a designação dos fluxos uretrais pelo vocábulo gonorréia (derivado do grego *gonorrhoeia*) que significa “fluxo de sementes”, à semelhança do fluxo uretral masculino com o sêmen.

Apesar do grande esforço em se entender a gonorréia em seus vários aspectos etiopatogênicos ao longo dos anos, somente no final do século 19 o agente etiológico da gonorréia foi descrito, feito atribuído ao médico alemão Albert Ludwig Sigismund Neisser. Como homenagem e reconhecimento ao seu trabalho e esforço, esta bactéria passou a ser designada por *Neisseria gonorrhoeae*⁴.

Em oposição à falta de recursos objetivos e efetivos para o tratamento da gonorréia até o início do século 20 (instilação de substâncias na uretra, a exemplo do nitrato de prata e utilização de sondas dilatadoras), notável avanço foi observado com o advento dos antimicrobianos. Em 1936 as sulfonamidas foram introduzidas como terapia da doença e a partir de 1943 a penicilina passou a ser utilizada com esta finalidade⁵. Daquela época aos dias atuais verificou-se uma busca febril de alternativas que pudessem contrabalançar as crescentes taxas de resistência da *Neisseria gonorrhoeae* aos antimicrobianos utilizados^{6,7}.

Epidemiologia

Embora a prevalência da gonorréia seja mais elevada em países não industrializados, essa doença não é exclusiva de populações carentes, como mostram as informações estatísticas em todo o mundo. Adicionalmente, existem provas que o início precoce da atividade sexual, elevado número de parceiros sexuais, não adesão ao uso de preservativos e uso de drogas ilícitas são fatores que aumentam o risco para adquirir a infecção pelo gonococo⁸.

Sabe-se que a prevalência da gonorréia varia de acordo com a população avaliada, faltando no Brasil um sistema de diagnóstico e documentação sistematizado para todo o país. Os registros de algumas casuísticas resultam de louváveis iniciativas, mas são dados que refletem situações isoladas, impedindo comparações mais abrangentes. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), tem sido observada redução da incidência da gonorréia em gestantes nos últimos anos, partindo de 1,8% em 1985, 1,2% em 2000 e 0,5% em 2005.

Estudo realizado entre pacientes de clínicas de planejamento familiar no Estado da Bahia também encontrou 0,5%⁹. Considerando populações de clínicas de DST, um dos estudos mais representativos da prevalência de gonorréia no Brasil foi realizado em 1998, relatando prevalência de 7,2% da doença nesta população específica¹⁰.

Segundo dados da literatura, o risco de um homem se infectar durante ato sexual não protegido com uma parceira infectada pela *Neisseria gonorrhoeae* é de 20%. Após quatro relações sexuais este risco aumenta e varia de 60 a 80%¹¹. Por sua vez, o risco de uma mulher se infectar por esta bactéria durante ato sexual não protegido com um parceiro sexual infectado é de 50 a 70% a cada contato sexual¹². Estes números confirmam a maior eficiência da transmissão sexual do gonococo do homem para a mulher. No entanto, apesar desta maior vulnerabilidade relativa, observa-se que até 60% das mulheres infectadas podem ser assintomáticas ou oligossintomáticas, portanto, sem diagnóstico firmado⁵.

Agente etiológico

A *Neisseria gonorrhoea* pertence à ordem *Neisseriales*, família *Neisseriaceae*, gênero *Neisseria* e espécie *gonorrhoeae*. Dentro desse gênero são agrupadas cerca de 10 espécies saprófitas ou patogênicas ao homem, considerando-se que a *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria pharyngis* e a *Neisseria catarrhalis* sejam as mais importantes¹³. A diferenciação das espécies pode ser feita através da oxidação dos açúcares, verificando-se que o gonococo oxida a glicose mas não a maltose, sucrose ou lactose¹⁴.

A *Neisseria gonorrhoeae* caracteriza-se por ser um diplococo Gram-negativo, não flagelado, não formador de esporos, encapsulado, anaeróbio facultativo, com diâmetro entre 0,6 a 1,0µm. Na bacterioscopia corada pelo método de Gram, apresentam-se como duas estruturas reniformes justapostas, espelhadas pela concavidade e aproximadas pela extremidade, quase sempre agrupadas no citoplasma de neutrófilos polimorfonucleares⁴.

Transmissão e período de incubação

Conhecida como um patógeno exclusivo de seres humanos a *Neisseria gonorrhoeae* tem no contato sexual a sua principal forma de transmissão, infectando primariamente epitélios não estratificados. Preferencialmente, atinge o epitélio urogenital, mas pode acometer o epitélio retal, da faringe e da conjuntiva ocular. A transmissão perinatal também é preocupante, podendo ocorrer por via ascendente ou no canal de parto⁴. Sua disseminação por via indireta é excepcional e improvável¹⁴.

Sobre o período de incubação do gonococo, deve ser considerado o órgão acometido. Para as manifestações clínicas da infecção genital o período varia de dois a dez dias, verificando-se que em algumas mulheres este período pode ser mais prolongado. Considerando-se apenas as manifestações

clínicas urinárias, 85% das pacientes apresentam sinais/sintomas entre 2 e 5 dias após o evento infectante¹³.

Fisiopatologia

Conhecida como um patógeno exclusivo de humanos, a *Neisseria gonorrhoeae* infecta, primária e preferencialmente, epitélios colunares. A ligação ao epitélio mucoso é mediada em parte pelos *pilli* e pelas proteínas associadas à opacidade das colônias do gonococo (*Opa*). Os *pilli* apresentam papel fundamental no processo de adesão da bactéria à célula do hospedeiro utilizando o CD46 como receptor. As proteínas *Opa* se dividem em dois grupos de acordo com os receptores celulares que mediam sua patogenicidade e sua adesão celular (CEACAM ou CD66 e o proteoglican)¹⁴.

Na membrana externa da *Neisseria gonorrhoeae* existem vários elementos e estruturas que mediam sua patogenicidade, destacando-se entre eles a proteína designada como *porin*, a proteína *Rmp* e os lipopolissacarídeos (*LOS*). A *porin* é altamente antigênica e induz a resposta humoral contra o gonococo, enquanto a proteína *Rmp* bloqueia a ação destes anticorpos e dos *LOS* (responsáveis pela agressividade tissular). Os diferentes isotipos destes três elementos e sua expressão funcional (simétrica ou assimétrica) explicam a diversidade das manifestações clínicas, potenciais de invasão diferenciados e o elevado percentual de mulheres assintomáticas com infecção gonocócica do trato genital^{4,15}.

Nos casos de agressão tissular aguda, observa-se migração maciça de polimorfonucleares, com descamação do epitélio, desenvolvimento de microabscessos submucosos e formação de exsudato. Lâminas coradas revelam grande número de gonococos dentro de poucos neutrófilos, enquanto a maioria das células não contém estes microrganismos¹³. A explicação para esse fenômeno pode envolver a estimulação ou a produção de receptores celulares do organismo para o gonococo após o contato inicial com este agente, que parece suficiente para estimular a fagocitose eficaz dos organismos adicionais. Além disso, alguns gonococos podem apresentar mecanismos de evasão contra a morte intracelular e continuam a multiplicar-se no interior das células do hospedeiro. Todos estes mecanismos permitem a ascensão da *Neisseria gonorrhoeae* em 45% das mulheres infectadas, resultando em doença inflamatória pélvica aguda. Infelizmente, não existem informações recentes na literatura sobre o percentual de responsabilidade do gonococo entre todos os casos de acometimento tubário. No entanto, informações da década de 80 indicavam que este microrganismo estava presente em 40% dos casos¹⁵.

Algumas características fisiopatológicas são de grande interesse epidemiológico, a exemplo da ação sinérgica do gonococo sobre o RNA do vírus da imunodeficiência humana aumentando sua replicação. Este fato associado à reação inflamatória lesando a mucosa acometida aumenta enormemente o risco de infecção por este vírus^{16,17,18}.

Complicações

Várias complicações são possíveis em uma mulher infectada pelo gonococo. O acometimento da glândula de Bartholin, obstruindo seu ducto leva ao quadro de Bartholinite, com sinais de infecção e inflamação na topografia da glândula. No entanto, para a mulher uma das mais freqüentes complicações é a ascensão planimétrica do germe até as tubas uterinas, causando doença inflamatória pélvica aguda e danos estruturais irreversíveis neste órgão, destruindo o epitélio ciliar e distorcendo sua anatomia normal. Não havendo mecanismos imunes de contenção e nem terapia efetiva o gonococo pode chegar até a cavidade abdominal, levando ao quadro de perihepatite gonocócica (Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis)⁵.

Um detalhe muitas vezes esquecido na abordagem de mulheres é a possibilidade da proctite por gonorréia, imaginando que esta forma da doença seja exclusiva de homossexuais masculinos passivos. Tanto a proctite quanto a faringite gonocócica trazem em seu contexto a prática de sexo anal e oral, respectivamente, dados que precisam ser buscados na anamnese.

Atualmente, a disseminação septicêmica da *Neisseria gonorrhoeae* é fenômeno raro, mas não deve ser esquecida. Segundo as estatísticas sobre o assunto, estas complicações são mais freqüentes em mulheres do que em homens. Os órgãos mais acometidos são pele e articulações (síndrome pele-articulação) e, mais raramente, as valvas cardíacas e as meninges⁵. Diagnosticando-se estas complicações os especialistas das respectivas áreas devem ser convidados para participarem da condução do caso.

Diagnóstico

O diagnóstico clínico da gonorréia sem acometimento uretral em mulheres não é tão simples como parece, pois o corrimento amarelado decorrente da invasão do epitélio cilíndrico, sofre influências que reduzem sua sensibilidade como fator indicativo de diagnóstico (maior diluição do conteúdo vaginal e a frequente associação da gonorréia com outras infecções que alteram as características físicas deste fluido). Apesar do quadro clínico da ecto/endocervicite ser geralmente frusto, ele é importante na manutenção do germe em pacientes oligo/assintomáticas. Por outro lado, se a mulher apresenta acometimento uretral, as manifestações clínicas são exuberantes, lideradas por disúria intensa e piúria¹⁹.

Nos casos de proctite a paciente pode ou não referir relação sexual anal, visto que algumas pacientes sentem-se constrangidas com este tipo de informação. Os sintomas incluem dor, prurido, sangramento anal e descarga purulenta. Na maioria das vezes o exame físico confirma estes dados, complementando-os com toque retal, bastante doloroso nesta circunstância¹.

Os casos de acometimento faríngeo pelo gonococo trazem como informação a irritação e a dor, simulando quadro de faringite ou amigdalite. No entanto, chama atenção o fato de que a maioria dos casos é assintomática e pode constituir importante foco para as infecções disseminadas⁵.

As complicações da gonorréia apresentam sinais e sintomas dependentes de qual foi o órgão acometido, pele, articulação, coração ou meninge. Na pele as informações mais freqüentes se prendem à

dor e presença de pústulas necróticas, que são confirmadas com o exame físico. Estas lesões são mais freqüentes nas extremidades. Nas articulações observa-se que o acometimento mais freqüente ocorre nas articulações do punho, metacarpianas, joelho e quadril, embora possa ocorrer em qualquer articulação. Apresenta-se como artrite dolorosa, migratória e presença de efusões. O acometimento cardíaco e das meninges pelo gonococo é raro, demandando o concurso de especialistas para confirmação diagnóstica.

A forma mais prática e simples de identificar a *Neisseria gonorrhoeae* em casos sintomáticos é utilizando o esfregaço corado pelo Gram (Gram-negativo) em esfregaços uretrais e de fundo de saco vaginal. Segundo os *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 2006)²⁰, o Gram não oferece bons resultados em casos de endocervicite, proctite e faringite, não sendo recomendado nestas situações. Em casos assintomáticos, prefere-se a identificação do gonococo utilizando cultivos (meios de Thayer-Martin²¹ ou New York City²²) ou as reações em cadeia da polimerase (PCR) ou da ligase (LCR), ou mesmo a captura híbrida²³. A recuperação da *Neisseria gonorrhoeae* em cultivos de líquido sinovial nos casos de artrite gonocócica é rara.

Os métodos de biologia molecular apresentam inúmeras vantagens, tais como rapidez e confiabilidade²⁴, mas o custo talvez ainda seja elevado para aplicação clínica rotineira nos países em desenvolvimento. Espera-se que, ampliando sua utilização como ocorreu nos Estados Unidos da América (EUA), seja possível a redução do seu custo¹⁹.

Tratamento

Inicialmente, o tratamento da gonorréia deve contemplar orientação adequada à paciente, promovendo a sua aderência à terapêutica e ao cuidado com seu(s) contactante(s). Em relação ao tratamento medicamentoso opta-se pelas drogas administradas em dose única, baseando a escolha nos dados epidemiológicos da comunidade sobre resistência do gonococo^{7,25}. Segundo os dados do Programa Nacional de DST/Aids do Ministério da Saúde (MS-Brasil)³, o melhor tratamento para gonorréia não complicada seria a ceftriaxona (250mg, via intramuscular, dose única) e a ciprofloxacina (500mg, via oral, dose única). Como opções secundárias poderiam ser utilizadas a cefixima (400mg, VO, dose única); ou ofloxacina (400mg, via oral, dose única) ou espectinomicina (2g, via intramuscular, dose única). Alguns problemas surgem com estas indicações do MS-Brasil, o primeiro deles é a emergência de cepas do gonococo resistentes às quinolonas e o segundo é a falta de disponibilidade das medicações cefixima e espectinomicina no mercado brasileiro. Estes pormenores deixam como única alternativa segura a ceftriaxona (dose já mencionada) e a cefotaxima (1g, via intramuscular, dose única)¹⁹.

Segundo os (CDC, 2006)²⁰, todas as cefalosporinas de terceira geração apresentam bons resultados contra o gonococo, mas nenhuma apresenta resultados melhores que aqueles obtidos com a ceftriaxona. A terapia da doença inflamatória pélvica aguda será abordada em capítulo específico.

Para as formas disseminadas da gonorréia, os CDC²⁰ sugerem a internação da paciente e utilização de ceftriaxona (1g, via intramuscular ou endovenosa, a cada 24 horas) ou a cefotaxima (1g, via endovenosa, a cada 8 horas).

Para controle de tratamento orienta-se a cultura de amostras do sítio acometido 72 horas após a terapêutica, comprovando a eficácia do tratamento. Se realizado dentro deste tempo, permite identificar precocemente falhas terapêuticas e instituir nova medicação¹⁹.

SÍFILIS

Introdução

Apesar da sífilis ter um agente etiológico bem definido (*Treponema pallidum*), modo de transmissão bem estabelecido, várias opções terapêuticas com excelentes índices de cura, ela permanece desafiando os Serviços de Saúde Pública.

Segundo Sparling⁴¹ o termo “sífilis” deriva do nome de um pastor Syphilus, principal protagonista de um poema famoso escrito no século XVI por um médico italiano de Verona, chamado Girolamo Fracastoro. Neste poema “*Syphilis, Sive Morbus Gallicus*” o autor descreve com detalhes a infecção que acometera Syphilus.

Desde o século XVI as lesões da sífilis já eram conhecidas e tratadas com mercúrio, arsênico inorgânico e banhos sulfúricos. Desta época até 1909 a única mudança terapêutica observada foi a utilização de compostos arsenicais trivalentes, passando à utilização da sulfá a partir de 1932. No entanto, avanço substancial foi observado com a descoberta da penicilina e seu uso para tratamento da sífilis a partir de 1943, permanecendo como primeira opção para o tratamento desta doença até hoje.²⁰

Etiologia

O *Treponema pallidum* (TP) pertence à ordem *Spirochaetales*, família *Treponemataceae*, gênero *Treponema* e espécie *pallidum*⁴². Foi descrito por Schaudinn & Hoffman em 1905⁴³, como uma bactéria finamente espiralada em forma de espiroqueta, o que lhe permite movimentar-se em torno de seu próprio eixo. Mede cerca de 7nm de comprimento e 0,25 de largura e sua parede celular contém ácido murâmico e N-acetil-glicosamina, características que o fazem sensível à penicilina. Com a microscopia eletrônica demonstrou-se que o TP é composto de um cilindro citoplasmático, microtúbulos e filamentos axiais da parede e da membrana, que sustentam seus movimentos e servem também como barreira osmótica⁴².

Sabe-se que o TP infecta exclusivamente seres humanos, não havendo hospedeiro intermediário. A doença experimental em animais pode simular as lesões iniciais que ocorrem em humanos, porém não desenvolvem as lesões tardias⁴¹.

Formas de transmissão e período de incubação

Para que ocorra a transmissão horizontal desse microrganismo é necessário que haja íntimo contato entre os parceiros sexuais. Atualmente não se aceita sua transmissão de forma indireta, como o uso comum de toalhas ou roupas íntimas. Outras formas de transmissão do TP são observadas pela exposição parenteral a sangue ou instrumentos contaminados e disseminação hematogênica transplacentária, responsável por perdas gestacionais e pela sífilis congênita⁴⁴. Por não sobreviver fora do hospedeiro e ser destruído facilmente por calor ou frio, talvez possa explicar a baixa taxa de transmissão por meio de transfusões sanguíneas com produtos previamente congelados⁴⁵.

Epidemiologia

A prevalência da sífilis em mulheres nos países industrializados, cuja notificação carrega maior credibilidade, não se distribui de maneira uniforme. Em cada país existem variações que dependem objetivamente do método de rastreamento e do segmento populacional avaliado. Com isto é possível definir entre as mulheres grupos de maior predisposição para essa infecção como as mulheres com múltipla parceria sexual, sexo desprotegido e usuárias de drogas ilícitas. Infelizmente, no Brasil não existe um sistema de uniformização diagnóstica para a lues e nem documentação central sistematizada que permita comparações e verificar tendências. Como ocorre com as outras DST, o registro de algumas casuísticas resultam de louváveis iniciativas, mas são dados que refletem situações isoladas, impedindo comparações mais abrangentes.

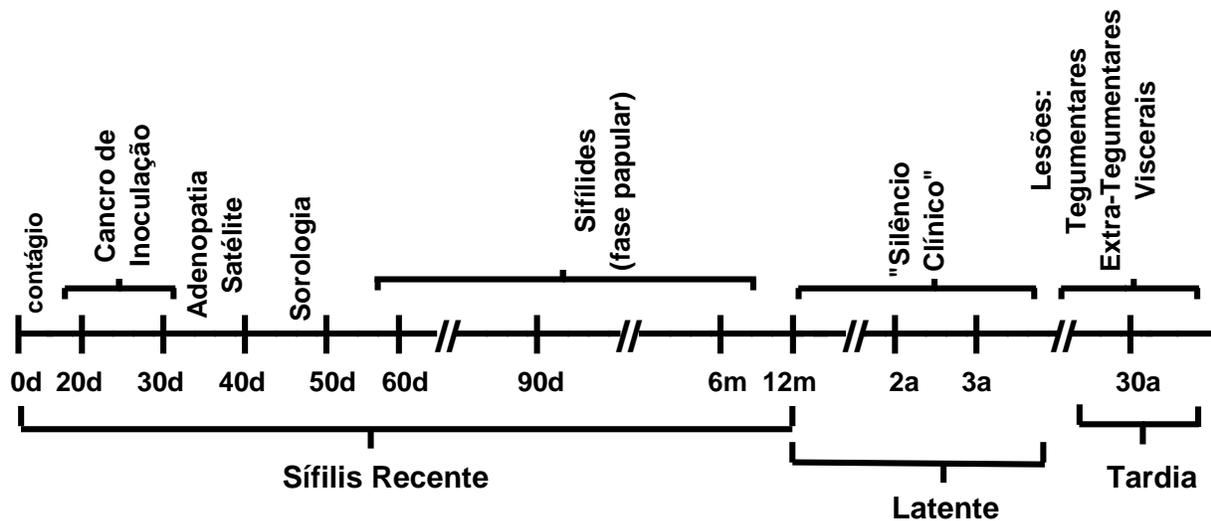
Outro dado que dificulta a dimensão correta da sífilis é que as informações baseiam-se na frequência de soropositividade contra o TP e não de doença ativa. No Brasil, também se observam diferenças de acordo com a região avaliada. De forma geral as taxas de soroprevalência são maiores nas comunidades de menor poder aquisitivo. Avaliação realizada em 2006 entre mulheres atendidas em clínicas de planejamento familiar na Bahia, apontou frequência de *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) positivo em 2,0% delas⁴⁶. Entre gestantes atendidas no HCFMRP-USP, tem sido observado redução da frequência de soropositividade contra sífilis em gestantes ao longo dos últimos anos, 1,6% em 2001, chegando a 0,4% em 2007. No Mato Grosso do Sul, avaliação de 32.512 gestantes detectou 0,8% de soropositividade contra o TP⁴⁷.

Entre doadores de sangue na cidade de São Paulo, a soroprevalência foi de 1,1%⁴⁸, enquanto em mulheres presidiárias a soropositividade para o VDRL chegou a 22,8%⁴⁹. Estes números apontam claramente em quais populações as medidas de controle precisam ser prioritariamente dirigidas.

Evolução clínica da sífilis adquirida

Clinicamente, a evolução da sífilis é dividida em fases. Segundo Belda Jr. et al.⁵⁰ ela pode ser abordada como recente (até um ano de evolução) e tardia (após este período). Para Tramont⁵¹, a

evolução seria primária, secundária, latente e tardia. Por sua vez, Duarte⁴⁴ considera essa evolução como recente, latente e tardia, conforme o quadro 2. A sífilis latente traduz o “silêncio clínico”, caracterizando a fase assintomática da doença, impossível de ser diagnosticada sem o auxílio do laboratório. Pode ser chamada de latente precoce se, no momento do diagnóstico sorológico for possível inferir retrospectivamente que a infecção tenha ocorrido durante o ano precedente ao exame. Se esta avaliação indicar evolução com mais de um ano ou não for possível de ser aferida com exatidão, considera-se latente tardia. Na realidade a classificação temporal da sífilis não é o ponto mais importante para o tocoginecologista na abordagem dessa doença, mas sim a capacidade de reconhecê-la sob os mais variados disfarces clínicos.



Quadro 2. Cronologia dos eventos clínicos na evolução da sífilis (Duarte, 1998).

Diagnóstico clínico

A lesão primária da sífilis surge geralmente três a quatro semanas após o contágio e caracteriza a porta de entrada do TP no organismo. Classicamente apresenta-se como lesão ulcerada de fundo limpo, indolor e com borda endurecida, por isso chamada cancro duro⁴¹. Não existem indícios de que a gestação mude o curso clínico da sífilis recente, entretanto, pode influenciar sobre as características da lesão primária, manifestando-se com os bordos amolecidos. Estas particularidades podem dificultar e retardar o diagnóstico clínico da sífilis, obrigando o obstetra a discuti-lo como diagnóstico diferencial em toda lesão genital ou cutaneo-mucosa bizarra, sem levar em consideração raça, cor ou nível socio-econômico. A adenomegalia satélite geralmente é indolor, com gânglios móveis, não aderidos e sem sinais inflamatórios. Entre três a seis semanas, as lesões primárias da sífilis entram em remissão^{37,52}.

A associação do cancro sífilítico com o cancro mole é chamada de cancro de Rollet ou cancro misto e sua frequência irá depender da incidência dessas doenças na população alvo⁵³.

De acordo com a sequência de eventos que ocorrem na infecção luética, três semanas (em média) após o aparecimento do cancro duro, as provas sorológicas utilizadas para diagnóstico da sífilis tornam-se positivas. Apesar da resposta imunológica a doença progride para as fases mais tardias, visto que as defesas imunológicas elicitadas não são suficientes para restringir o crescimento do TP nem para conferir proteção futura contra reinfecção⁵¹.

Entre quatro a oito semanas após o aparecimento do cancro duro surgem as manifestações características do secundarismo sífilítico em resposta à disseminação sistêmica do TP. A grande diversidade e ausência de prurido das lesões tegumentares é característica nesta fase de doença. Entre elas estão as roséolas, sífilides (papulosas, papulopustulosas, liquenóide), condiloma plano e alopecia^{52,53}.

Na sífilis latente (precoce e tardia), o "silêncio clínico", faz com que esta fase só possa ser diagnosticada utilizando as provas sorológicas. Nesta fase a espiroquetemia tende a diminuir e o aparecimento de lesões típicas da sífilis tardia é o limite clínico do seu término.

Na sífilis adquirida tardia, as manifestações clínicas podem ser cutâneas (nódulos e gomas), cardiovasculares (aortite sífilítica, aneurisma, estenose das coronárias e insuficiência aórtica) e nervosas (paralisia espástica, "*tabes dorsalis*", meningite e comprometimento do sétimo par craniano)⁵¹. Em decorrência da baixa espiroquetemia, a transmissão vertical é rara nesta fase.

Diagnóstico laboratorial

Na sífilis recente com lesão primária (cancro duro), a forma mais prática de confirmar o diagnóstico clínico da sífilis é verificar a presença do TP na ulceração utilizando a microscopia de fase em campo escuro. Para a colheita deste material deve-se limpar a lesão utilizando gaze umedecida em soro fisiológico a 0,9%, retirando possíveis restos celulares ou material purulento decorrentes de outras infecções associadas. Após este procedimento, comprimir cuidadosamente as bordas da lesão até a obtenção de serosidade (linfa). O material obtido é colocado em lâmina utilizando pipeta de Pasteur, coberto com lamínula e examinado em microscópio de campo escuro. Resultados positivos com a pesquisa em microscopia de campo escuro autorizam o tratamento imediato, porém, resultados negativos devem encorajar para a complementação diagnóstica utilizando testes séricos³.

Do ponto de vista prático os testes mais utilizados com esse objetivo são: VDRL e o *Rapid Plasma Reagin* (RPR). Ambos são testes de floculação e baseiam-se na pesquisa de anticorpos reagínicos contra os componentes cardiolipínicos do TP. Por utilizarem antígenos inespecíficos na reação cria-se a possibilidade de apresentarem reações cruzadas com algumas doenças e situações clínicas como mononucleose, Hanseníase, doença de Chagas, doenças do tecido conjuntivo, leptospirose e com a própria gravidez²⁰. Entretanto, a inespecificidade diagnóstica destes testes é compensada por elevada

sensibilidade (necessário para provas de rastreamento), custo relativamente baixo, baixa complexidade técnica e servirem para controle de tratamento, visto que são provas tituláveis^{20,53}.

Os testes séricos que aferem a presença de anticorpos específicos para os antígenos de superfície do TP são chamados “testes específicos” e utilizados para confirmar os casos triados pelos testes inespecíficos⁵⁴. Apresentam elevada sensibilidade e especificidade, mas o custo inviabiliza a utilização destas provas para rastreamento. Dentre as várias opções de testes específicos para confirmação diagnóstica da sífilis materna, as mais utilizadas são: *Fluorescence Test Antibody Absortion* (FTA-Abs), *Microhemagglutination of Treponema pallidum* (MHA-TP) e o *Enzyme-Linked Immunoassay* (ELISA). Grande vantagem do ELISA em fase sólida é seu custo relativamente baixo e permitir automação, mas sua sensibilidade e especificidade não supera as outras provas mencionadas. O FTA-Abs-IgM e o PCR também são provas específicas, mas devido à complexidade técnica e custos, são mais utilizados na elucidação do diagnóstico de sífilis congênita⁵⁵.

EFEITOS DA SÍFILIS SOBRE EMBRIÃO/FETO/RECÉM-NASCIDO

A transmissão vertical do TP pode resultar em abortamento, óbito fetal, morte neonatal e recém-nascido com sífilis congênita. Baixo peso ao nascimento, trabalho de parto pré-termo e prematuridade são alterações citadas, mas sem opiniões consensuais a respeito^{20,55,56}.

As cifras de abortamento por sífilis não refletem a realidade de sua ocorrência. A não realização de exame anátomo-patológico rotineiro em todos os restos conceptuais de aborto, tentando identificar lesões típicas do TP, inviabiliza as tentativas de inferir numericamente a frequência do aborto causado por sífilis. Na realidade, o embrião/feto pode ser acometido em qualquer fase da gestação, só que ele não exibe reação imunológica contra o TP antes da 15^a-16^a semana de gestação^{57,58}. Por isto, nas perdas fetais precoces o feto não apresenta sinais periféricos do acometimento luético, portanto, não é reconhecido como portador da sífilis.

Indubitavelmente, a morte fetal é a complicação gestacional mais temida da sífilis. Sua frequência varia diretamente com a falta de assistência prenatal adequada e com as taxas de prevalência da infecção na população feminina sexualmente ativa⁵⁹.

Tratamento

Devido ao tempo prolongado de replicação do TP, o tratamento utilizando penicilina de depósito mostra-se bastante útil e efetivo⁴⁵. Até o momento não há nenhuma indicação de que o tratamento da sífilis deva considerar outra droga diferente da penicilina, a não ser nos casos de alergia a este medicamento. O tratamento indicado utiliza penicilina benzatina e depende da fase da infecção e se a paciente é gestante. Sobre as doses não há consenso na literatura. A dificuldade em reconhecer

corretamente a fase da infecção faz com que alguns autores prefiram uma dose extra de penicilina, garantindo melhores taxas de cura²⁰.

Tratamento em mulheres não gestantes

- **Sífilis recente:** penicilina benzatina (2,4 milhões UI, intra-muscular, aplicando 1,2 milhão UI em cada glúteo, repetindo a dose após 1 semana). Dose total de 4,8 milhões UI.
- **Sífilis latente:** penicilina benzatina (2,4 milhões UI, intramuscular, semanal, por 3 semanas). Dose total de 7,2 milhões U.I.
- **Sífilis tardia:** penicilina G cristalina (3 a 4 milhões UI, endovenoso, a cada 4 horas, por 10 a 14 dias). Estes casos devem ser avaliados também pelos especialistas infectologistas e ou neurologistas.

Em casos de alergia pode ser utilizado a doxiciclina (100mg via oral, de 12/12 horas por 14 dias). Azitromicina (2,0g via oral em dose única) vem sendo apontada como uma boa opção nestes casos, mas ainda não existe conhecimento suficiente até o momento que autorize sua inclusão em protocolos assistenciais¹⁹.

Controle de tratamento

Para o controle de tratamento orienta-se provas não específicas (VDRL ou RPR). Fora da gestação, o controle de tratamento indicado é de três, seis e nove meses após o tratamento. Como o período gestacional é limitado, o controle é feito com 2, 4 e 6 meses após o tratamento. Os controles posteriores, geralmente, já são realizados no período puerperal¹⁹.

Novas perspectivas

Por mais que se tenha esforçado, sem sucesso, para o controle da sífilis por meio da educação e orientação populacional, a real perspectiva restante repousa sobre a síntese e desenvolvimento de vacinas.

Sabe-se que o controle orgânico da sífilis está ligado a uma resposta imune retardada e não aos anticorpos ou indução do linfócito T citotóxico. Apesar do domínio deste conhecimento, os resultados em cultivos celulares apresentam dificuldades e a escolha de partículas imunogênicas do TP não tem sido tarefa fácil. Adicionalmente, a falta de um modelo biológico para indução da doença limita sobremaneira atingir este objetivo. No entanto, com o advento das técnicas de biologia molecular e do DNA recombinante, espera-se que as chances dessas vacinas estejam mais próximas da realidade⁶³.

CANCRO MOLE

O cancro mole é conhecido desde os tempos de Paracelso (século XVI), que considerava a sífilis, gonorréia e o cancro mole expressões clínicas de um mesmo agente infeccioso. Segundo citação de Ronald & Albrigton⁶⁴, esta diferenciação foi efetivada somente em 1852 por Ricord e seu aluno

Bassereau, na França. Mas foi Ducrey, na Universidade de Nápoles, quem isolou o microrganismo, após inocular sucessivamente na pele do antebraço de três pacientes o conteúdo de suas próprias úlceras genitais. Com esta técnica ele conseguiu manter o agente viável após 15 inoculações. No entanto, não conseguiu cultivá-lo em meios artificiais, feito de outros pesquisadores, sobre os quais os dados da literatura não são convergentes. Sobre o cultivo, este só foi possível após a adição e enriquecimento dos meios de cultura com sangue, classificando-o no gênero *Haemophilus*. Em homenagem ao seu descobridor, a espécie foi denominada *Ducrey*. Em 1938 a sulfa foi introduzida com sucesso para o tratamento do cancro mole, reduzindo o interesse dos pesquisadores sobre o *Haemophilus Ducrey*.

Aparentemente, o cancro mole não apresenta riscos diretos para o feto ou recém-nascido²⁰, e as complicações referidas (corioamniorrexe prematura e trabalho de parto pré-termo) dependem mais de sua associação com o gonococo, estreptococo do grupo B, clamídia e vaginose bacteriana¹⁹.

Etiopatogenia

O *Haemophilus Ducreyi* é um cocobacilo curto, Gram negativo, imóvel e não esporulado, pertencente à ordem *Pasteurellales*, família *Pasteurellaceae*, gênero *Haemophilus* e espécie *Ducreyi*. Como são desprovidos de cápsula, dependem do fator V da coagulação para o seu crescimento⁶⁵. Até o momento não se conseguiu um modelo experimental para reproduzir a infecção, parecendo que o ser humano é realmente o único reservatório desta bactéria⁶⁶.

Formas de transmissão e período de incubação

Este microrganismo dissemina-se basicamente através do ato sexual, apresentando maior prevalência entre pessoas com vários parceiros sexuais e com precários hábitos higiênicos⁶⁴. Apresenta período de incubação curto (2 a 5 dias), facilitando a identificação dos contactantes do caso índice. Não consegue penetrar na pele íntegra necessitando de soluções de continuidade para promover a infecção.

Epidemiologia

O *Haemophilus Ducreyi* é endêmico em alguns países em desenvolvimento como na África e no sudeste asiático. Nos países industrializados surgem focos epidêmicos, dificultando uma abordagem epidemiológica que forneça embasamento para intervenções de controle e erradicação⁶⁵.

Diagnóstico clínico

Na maioria das vezes o diagnóstico do cancro mole é clínico, baseando-se nos dados epidemiológicos, na história clínica e nas características da lesão. Essa lesão apresenta-se dolorosa, com fundo raso, borda amolecida e bem delimitada. Podem ser únicas ou múltiplas e as macro-lesões decorrem da coalescência de lesões menores e de auto-inoculação. Durante a gravidez a lesão primária

da sífilis pode se confundir com o cancro mole, devendo sempre ser lembrada não só como diagnóstico diferencial como em associação. Adenopatia inguinal está presente em mais da metade dos casos⁶⁶.

Diagnóstico laboratorial

A utilização dos métodos mais simples para confirmação do *Haemophilus Ducreyi* no material muco-purulento da lesão, tais como a coloração (Gram ou Giemsa) e a cultura devem considerar que esses métodos sofrem limitações tanto de sensibilidade como de especificidade, mas são os exames mais acessíveis. Modernamente, a confirmação laboratorial do diagnóstico de cancro mole é feita com a reação em cadeia da polimerase (PCR), envolvendo custo relativamente elevado e considerável complexidade laboratorial⁶⁷. Apesar de ser exame invasivo e relativamente oneroso, a biópsia da borda da lesão pode ajudar no diagnóstico diferencial com outras lesões genitais.

Como norma assistencial deve sempre ser lembrado da possibilidade de associação do cancro mole com outras infecções transmitidas sexualmente que apresentam implicações específicas durante a gravidez, entre elas a infecção pelo HIV-1 e pelo vírus da hepatite B.

Diagnóstico diferencial

Para o diagnóstico diferencial do cancro mole alinham-se todas as úlceras genitais, de etiologia infecciosa ou não. Dentre estas doenças destacam-se: cancro duro, linfogranuloma venéreo, Donovanose, tuberculose, leishmaniose, herpes genital, neoplasias, úlceras alérgicas, úlceras auto-imunes, neoplasias e automutilação¹. Este diagnóstico diferencial é a base da abordagem sindrômica de úlceras genitais de etiologia bacteriana, a qual será abordada no final do capítulo.

Tratamento

As medidas higiênicas com substâncias degermantes evitam e controlam as infecções secundárias, tendo indicação precisa. Analgésicos sistêmicos estão liberados, tanto para o controle da dor espontânea como aquela provocada pelas manobras de higienização. De forma geral os anti-inflamatórios não esteróides e o acetoaminofem conseguem controlar o processo doloroso⁶⁸.

Quanto ao tratamento antimicrobiano específico, a estratégia indicada pelos CDC (2006)²⁰ é a ceftriaxona (250 mg, via intramuscular, dose única) ou a eritromicina (2,0 gramas/dia, via oral, por oito a dez dias). Para pacientes que não suportam a eritromicina, pode ser utilizada a azitromicina (1,0 grama, via oral, dose única) ou o tianfenicol (1,5 gramas/dia, via oral, por 7 dias; ou 5,0 gramas, via oral, em dose única). Vantagens objetivas em termo de aderência são obtidas com uso dos esquemas terapêuticos de dose única.

Visto que a adenopatia regride durante o tratamento antimicrobiano efetivo, não se indica drenagem cirúrgica na maioria dos casos, evitando fistulização que se prolonga indefinidamente. Havendo

necessidade de descompressão, estará indicada drenagem com agulha fina, que além de terapêutica, pode ajudar na identificação do bacilo¹⁹.

GRANULOMA INGUINAL (Donovanose)

Segundo O'Farrel (1999), o granuloma inguinal foi descrito inicialmente em 1882 por McLeod, um professor de cirurgia na cidade de Calcutá, na Índia. Na ocasião, denominou-a de úlcera serpiginosa baseado na aparência das lesões observadas clinicamente em genitais de homens e mulheres. No entanto, foi Donovan quem descreveu o agente etiológico da doença pela primeira vez, em 1905⁶⁹. Não se sabe ao certo quem nominou a doença como granuloma inguinal, mas seguramente derivou de sua descrição e localização anatômica, visto que o termo granuloma indica crescimento de tecido granulomatoso e inguinal relaciona-se à região comumente acometida. A terminologia "Donovanose" foi proposta por Marmell et al.⁷⁰, em homenagem àquele que primeiro demonstrou o agente causal da doença. A partir daí, o termo Donovanose vem sendo largamente utilizado na literatura moderna para designar esta doença⁷¹.

Etiologia

O granuloma inguinal é causado pelo *Calymmatobacterium granulomatis* (antigamente chamada *Donovania granulomatis*), pertence à ordem da *Enterobacteriales*, família [*Enterobacteriaceae*](#), gênero *Calymmatobacterium* e espécie *granulomatis*. Estudos baseados em sequenciamento do rDNA da *Klebsiella* indicaram que o *Calymmatobacterium granulomatis* talvez seja incluído neste gênero em futuro próximo^{20,72}. Independente do nome, o agente etiológico do granuloma inguinal é um microorganismo Gram negativo, encapsulado, não flagelado e pleomórfico (cocos, cocobacilos e bacilares). A cromatina condensada na sua extremidade pode ser identificada facilmente pela coloração de Giemsa ou Wright, resultando numa imagem bipolar identificada como "Corpúsculos de Donovan" no interior das células acometidas⁷³.

Epidemiologia

Na era pré-antibiótica o granuloma inguinal era endêmico em várias partes do mundo, mas sempre entre comunidades de baixo poder aquisitivo, visto sua descrição inicial em pacientes economicamente desfavorecidos (Indianos). Atualmente, ainda se observam bolsões endêmicos, incluindo Nova Guiné, alguns países da África e sudeste asiático, sempre entre pessoas com baixo padrão econômico-cultural e hábitos higiênicos deficientes. Apesar de não haver concordância na literatura, parece ser uma doença mais frequente em homens que em mulheres⁷⁴.

No Brasil, a ocorrência do granuloma inguinal é relativamente baixa, mas ainda prevalente em algumas comunidades na região norte e nordeste. No entanto, não há nenhum dado epidemiológico oficial disponível sobre sua frequência no país.

Apesar do granuloma inguinal ser classificado como uma DST, esta assertiva não está isenta de dúvidas e questionamentos. O fato das lesões situarem-se com maior frequência na região genital de pessoas heterossexualmente ativas e na região anal entre homens que fazem sexo com homens, sustentam sua transmissão por via sexual⁷⁵. Entretanto, outras evidências enfraquecem esta afirmação dogmática, a exemplo da ocorrência da doença em crianças sem atividade sexual, inexistência de lesões em parceiro(a) sexual de pessoa com a doença, ausência de lesões em parceiro(a)s continuamente expostos ao risco de contaminação, e aparecimento de lesões em locais usualmente não participativos do ato sexual⁷⁴, no que pese a assertiva da sua universalidade. Até que se resolvam as controvérsias, segue-se classificando o granuloma inguinal com uma DST-B. Do ponto de vista educacional e profilático é melhor assim.

Formas de transmissão e período de incubação

O contato sexual é a principal forma de transmissão do *Calymmatobacterium granulomatis*. Seu período de incubação é variável, havendo citações que vão de três dias a seis meses⁷³. Aceita-se como um período médio de incubação de uma a sete semanas. Sua propagação mais comum é por contiguidade, mas existe a possibilidade de propagação hematogênica⁷⁶. Não foram comprovados efeitos histotóxicos diretos deste microrganismo sobre a organogênese fetal.

Diagnóstico

Inicialmente, as lesões do granuloma inguinal são pápulo-nodulares. Com o tempo elas se rompem formando úlceras com tecido de granulação avermelhado. O aumento dessas úlceras ocorre tanto por contiguidade como por coalescência de pequenas lesões circunvizinhas (auto-inoculação e acometimento linfático periférico), caracterizando sua cronicidade e expansão constantes. Essas úlceras são tipicamente indolores, uma das razões que levam a paciente a postergar a consulta médica. A ocorrência do fenômeno doloroso e da adenopatia loco-regional é atribuída à infecção secundária e não à doença propriamente. Pode ser ainda observada elefantíase dos genitais sem esclerose dos linfáticos^{3,77}.

Para confirmação laboratorial do diagnóstico clínico a opção mais prática é a demonstração dos “corpúsculos de Donovan” no exame cito ou histopatológico da lesão, utilizando colorações de Giemsa ou Wright^{3,74}. A PCR é uma opção lógica, sensível e específica, mas não está disponível para a clínica diária em pacientes do sistema único de saúde. Atualmente, não se utiliza mais a cultura deste microrganismo para diagnóstico, face a sua complexidade e baixa reprodutibilidade.

Tratamento

Para o tratamento do granuloma inguinal devem ser considerados os aspectos de higienização, antimicrobianos e estéticos. Para a higienização da úlcera, podem ser utilizadas substâncias degermantes, a exemplo do polivinilpirrolidona-iodo.

Para o tratamento antimicrobiano do granuloma inguinal existem várias opções igualmente efetivas. Todas elas são utilizadas por três semanas (no mínimo) ou prolongado até o fechamento completo das lesões. São elas: doxiciclina (100mg, via oral, duas vezes ao dia), azitromicina (1g, via oral, uma vez por semana), ciprofloxacina (750mg, via oral, duas vezes ao dia), eritromicina (500mg, via oral, quatro vezes ao dia), ou ainda trimetoprim/sulfametoxazol (160/800mg, via oral, duas vezes ao dia). A gentamicina (1mg/Kg, via endovenosa, três vezes ao dia) pode ser indicada nos casos em que a resposta clínica não foi boa com a terapêutica inicial^{3,20}. Nas lesões avançadas orienta-se a reconstrução cirúrgica de caráter estético.

Durante a gravidez a terapêutica recomendada é a eritromicina (2,0 gramas/dia, via oral, até o fechamento da lesão). Havendo intolerância gástrica, nos trimestres finais da gestação pode ser tentado o tianfenicol (1,5 gramas/dia, por 3 semanas). Apesar da sua efetividade no tratamento dessa doença, durante a gravidez, a gentamicina, ciprofloxacina ou a associação sulfametoxazol/trimetoprim são opções secundárias²⁰. A doxiciclina é contra-indicada neste período^{2,20}.

Em gestantes, havendo necessidade de tratamento reconstrutivo, deve ser postergado para o período puerperal. Se houver risco de laceração perineal, a cesárea estará indicada para a resolução do parto.

Tratar o parceiro assintomático exposto ao *Calymmatobacterium granulomatis* é um tópico ainda não resolvido. A melhor opção, segundo orientação dos CDC (2006)²⁰ é discutir o caso com o parceiro e oferecer terapia, mesmo sabendo que o tratamento nesta situação ainda não está bem estabelecido.

LINFOGRANULOMA VENÉREO

Segundo Perine & Stamm⁷⁸, o linfogranuloma venéreo (LGV) foi inicialmente descrito por Wallace em 1833. Mais tarde, sua descrição foi aprofundada por Durand, Nicolas, and Favre em 1913. Em decorrência deste feito o LGV foi denominado por vários anos de doença de Duran-Nicolas-Favre. Desde o início foi reconhecida por ser uma doença ulcerativa crônica que acometia o sistema linfático.

Até o final do ano 2002 as avaliações estatísticas em todo o mundo indicavam franco declínio da prevalência do linfogranuloma venéreo nos países em desenvolvimento, sendo considerado raridade nos países industrializados. Evocou-se a melhora dos cuidados higiênicos e o acesso facilitado à educação e

aos serviços de saúde como fundamentais para este fenômeno. A redução foi observada não somente na frequência da doença, mas também na gravidade dos casos de evolução prolongada, a exemplo das retites estenosantes e da elefantíase dos genitais. No entanto, a partir de 2003 esta tendência foi alterada, observando-se uma epidemia de casos de proctites hemorrágicas entre homens que fizeram sexo com homens na Holanda. A partir destes casos toda a Europa vem observando casos semelhantes^{79,80}. Longe de imaginar que estes casos que estão ocorrendo em homens não possam ocorrer em mulheres, visto que o sexo anal não é raro entre mulheres heterossexuais. Portanto, o alerta para as queixas de sintomas intestinais e retais em nossas pacientes se faz necessário, pois elas não estão livres desta complicação.

Etiologia

A *Chlamydia trachomatis* (sorotipos L₁, L₂ e L₃) é o agente etiológico do linfogranuloma venéreo. São bactérias Gram-negativas e parasitas intracelulares obrigatórios, visto que seu incompleto aparato metabólico não é capaz de produzir a energia necessária para seu complexo ciclo de vida. Para isso elas utilizam o sistema mitocondrial da célula para produção de adenosina-trifosfato, composto de alta energia³⁵. Maiores detalhes podem ser encontrados no relato sobre “Clamídiase genital”, no início deste capítulo.

Formas de transmissão e período de incubação

Todos os sorotipos da *Chlamydia trachomatis* que causam o linfogranuloma inguinal são transmitidos sexualmente. Considera-se que o período de incubação médio desta doença seja de sete a 12 dias, havendo referências de seu aparecimento até 12 semanas após o contato sexual contaminante³⁵.

Fisiopatologia

A evolução do linfogranuloma venéreo ocorre em três fases caracterizadas por: lesão de inoculação, disseminação linfática regional e aparecimento de seqüelas. A lesão de inoculação inicia-se por pápula, pústula ou exulceração pouco dolorosa ou indolor, que desaparece sem deixar seqüela. Frequentemente não é notada pela paciente e raramente é observada pelo médico. Na mulher, a lesão pode se localizar na parede vaginal posterior, colo uterino, fúrcula e outras partes da genitália externa. Devido às características pouco dolorosas e desaparecimento rápido (três dias em média) a quase totalidade das pacientes não se lembra da lesão inicial^{19,78}.

Segue-se a disseminação linfática regional, caracterizando a segunda fase de desenvolvimento do linfogranuloma venéreo. Na mulher, a localização da adenopatia depende do local da lesão de inoculação. Se ocorrer nos genitais externos, possivelmente os gânglios inguinais serão acometidos, se ocorrer nas paredes vaginais, serão acometidos os linfonodos crurais e ilíacos. Sem tratamento a doença evolui para supuração e fistulização ganglionar através de orifícios múltiplos, oriundos de uma grande massa linfonodal derivada da coalescência entre eles. Lesões anais podem evoluir para proctite

e proctocolite hemorrágica, acompanhada de sinais e sintomas sistêmicos como febre, mal-estar, anorexia, emagrecimento, artralgia e sudorese noturna³.

Com a formação das seqüelas cumpre-se a terceira fase do linfogranuloma venéreo que evoluiu sem terapia. As seqüelas são mais freqüentes na mulher e homossexuais masculinos, devido ao acometimento retal. A obstrução linfática crônica leva à elefantíase genital (estiômene). A evolução posterior leva à formação de fístulas retais, vaginais, vesicais e estenose retal⁷⁸.

Diagnóstico

Geralmente a lesão inicial do linfogranuloma venéreo desenvolve-se na porta de entrada da *Chlamydia trachomatis* (L₁, L₂, L₃), apresentando-se como pápula transitória pouco dolorosa ou pequena erosão que evolui para cura sem deixar cicatrizes. Podem se localizar nos genitais externos ou internos, passando despercebidas na maioria das vezes, principalmente em mulheres³¹.

O acometimento linfático observado no linfogranuloma inguinal, principal manifestação clínica desta doença, vai depender da localização da lesão inicial e seguirá sua cadeia de drenagem. Adenopatia inguinal é observada quando a lesão inicial acomete os genitais externos e parte inferior da vagina, enquanto na parte média e superior as cadeias linfáticas comprometidas serão as ilíacas e crurais. A coalescência dos gânglios acometidos, ao final, se transforma em grandes massas linfáticas (bubão) endurecidas e dolorosas. Se não tratadas, pode haver fistulização, drenando material semi-caseoso espesso⁷⁸. Felizmente, o comprometimento ano-retal do linfogranuloma venéreo levando a proctites, estenose e fístulas é extremamente raro em nosso meio, visto que o prognóstico destas lesões não é bom. Tanto a estenose como a fistulização demandam tratamentos cirúrgicos, com frequência mutiladores.

Para o diagnóstico laboratorial do linfogranuloma venéreo pode ser tentada a identificação da *Chlamydia trachomatis* (L₁, L₂, L₃) no material obtido dos gânglios utilizando cultura em células de McCoy ou a identificação dos corpúsculos de inclusão no esfregaço. Apesar de seu custo relativamente elevado, a PCR deste material oferece excelentes resultados⁸¹. Fala-se muito dos exames sorológicos (imunofluorescência e fixação de complemento), mas os resultados são extremamente inconstantes, não demonstrando credibilidade suficiente para serem indicados formalmente.

Tratamento

Para o tratamento do linfogranuloma venéreo a droga de eleição é a doxiciclina (100mg, via oral, duas vezes ao dia, por 21 dias). A eritromicina (500mg, via oral, quatro vezes ao dia por 21 dias) é o fármaco alternativo. A azitromicina (1g, via oral, em dose única semanal por três semanas), apesar de

relatos apontando sucesso com sua utilização, ainda não encontra indicação em nenhum protocolo assistencial²⁰.

A drenagem do bubão a céu aberto é contra-indicada, mas nos casos de compressão extrema, pode ser realizada utilizando-se agulha fina, evitando assim a formação de fístulas ou lesões ulcerativas extensas. Por outro lado, a cirurgia reparadora apresenta indicação precisa nas lesões tardias e deformantes (ulcerações extensas, estenose retal, fístulas e elefantíase)⁷⁷.

Para os parceiros está indicada a doxiciclina (100mg, via oral, duas vezes ao dia, por 21 dias)³.

Durante a gravidez, recomenda-se a utilização de eritromicina (500mg, via oral, quatro vezes ao dia por 21 dias). A azitromicina (1g, via oral, em dose única semanal por três semanas), poderia ser utilizada, mas a falta de dados nesta situação impede sua indicação de forma protocolar^{19,20}.

Em gestantes, havendo lesões tardias como fibrose e estenose do canal de parto, é mais prudente resolver a gravidez por cesárea, evitando-se o risco de catastróficas lacerações vaginoretoperineais e quadros hemorrágicos severos¹⁹.

Abordagem sindrômica das ulcerações genitais femininas

Na realidade a abordagem sindrômica tenta sistematizar o diagnóstico das úlceras genitais com o mínimo de recursos^{3,82}. Dentro do grupo das ulcerações genitais dolorosas figuram o herpes genital, cancro mole, linfogranuloma venéreo e aquelas decorrentes de processos alérgicos, traumáticos ou imunes. Dentre as úlceras não dolorosas lembrar da sífilis e do granuloma inguinal. Juntando a estes dados o conhecimento básico sobre a evolução destas úlceras, se antecedidas por vesículas e o tempo de evolução consegue-se bons resultados diagnósticos.

Deve ficar claro, no entanto, que a abordagem sindrômica não substitui a abordagem etiológica, mas é útil para orientar o profissional de saúde trabalhando em locais sem nenhum recurso tecnológico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DUARTE, G. Doenças Sexualmente transmissíveis durante o ciclo grávido-puerperal. In: MORAIS, E. N. *Temas de Obstetrícia*. São Paulo: Roca, p. 385-406, 1992.
2. DUARTE, G. Doenças sexualmente transmissíveis. In: PEIXOTO, S. *Pré-Natal*. São Paulo: Roca, p. 972-990, 2004.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL (MS-BRASIL) - Programa Nacional de DST/AIDS. *Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST)*. 2006.
4. SPARLING, P. F. Biology of *Neisseria gonorrhoeae*. In: HOLMES, K. K.; SPARLING, P. F.; MÅRDH, P. A. et al. *Sexually Transmitted Diseases*. Philadelphia: McGraw-Hill, p. 433-450, 1999.

5. HOOK III, E. W.; HANDSFIELD, H. H. Gonococcal infections in the adult. In: HOLMES, K. K.; SPARLING, P. F.; MÁRDH, P. A. et al. *Sexually Transmitted Diseases*. Philadelphia: McGraw-Hill, p. 451-466, 1999.
6. TAPSALL, J. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is diminishing available treatment options for gonorrhoea: some possible remedies. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 4: 619-28, 2006.
7. JÚNIOR, W. B.; SIQUEIRA, L. F. G.; NICO, M. M. S. et al. Atividade *in vitro* de cinco drogas antimicrobianas contra *Neisseria gonorrhoeae*. *An. Bras. Dermatol.* 77: 661-667, 2002.
8. PASSOS, M. R. L.; NAHN, E. P.; ALMEIDA, G. L. et al. Gonorréia. In: PASSOS, M. R. L. *Doenças Sexualmente Transmissíveis*. Rio de Janeiro: Cultura Médica, p. 225-238, 2005.
9. CODES, J. S.; COHEN, D. A.; MELO, N. A. et al. STD Screening in a Public Family Planning Clinic in Brazil. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 24: 101-106, 2002.
10. MOHERDAUI, F.; VUYLSTEKE, B.; SIQUEIRA, L. F. et al. Validation of national algorithms for the diagnosis of sexually transmitted diseases in Brazil: results from a multicentre study. *Sex Transm. Infect.* 74 (Suppl. 1): S38-43, 1998.
11. HOOPER, R. R.; REYNOLDS, G. H.; JONES, O. G. et al. Cohort study of venereal disease. I: the risk of gonorrhoea transmission from infected women to men. *Am. J. Epidemiol.* 108: 136-144, 1978.
12. LIN, J. S.; DONEGAN, S. P.; HEEREN, T. C. et al. Transmission of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* among men with urethritis and their female sex partners. *J. Infect. Dis.* 178: 1707-1712, 1998.
13. HANDSFIELD, H. H.; SPARLING, P. F. *Neisseria gonorrhoeae*. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, p. 2514-2529, 2005.
14. EDWARDS, J. L.; APICELLA, M. A. The molecular mechanisms used by *Neisseria gonorrhoeae* to initiate infection differ between men and women. *Clin Microbiol Rev.* 17: 965-981, 2004.
15. SWEET, R. L.; BLANKFORT-DOYLE, M.; ROBBIE, M. O.; Schacter, J. The occurrence of chlamydial and gonococcal salpingitis during the menstrual cycle. *JAMA.* 255: 2062-2064, 1986.
16. CHEN, A.; BOULTON, I. C.; PONGOSKI, J. et al. Induction of HIV-1 long terminal repeat-mediated transcription by *Neisseria gonorrhoeae*. *AIDS.* 17: 625-628, 2003.
17. DUARTE, G.; COSENTINO, L. A.; GUPTA, P. et al. Aumento da replicação do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 induzida por *Neisseria Gonorrhoeae*. *J. Bras. Doenças Sex. Transm.* 15: 5-10, 2003.
18. LANDERS, D. V.; DUARTE, G. HIV interactions with other sexually transmitted diseases. In: MEAD, P. M.; HAGER, W. D.; FARO, S. *Protocols for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. Malden-Massachusetts: Blackwell Science, p. 298-307, 2000.
19. DUARTE, G. *Diagnóstico e Conduta nas Infecções Ginecológicas e Obstétricas*. Ribeirão Preto, SP, FUNPEC Editora, 2004.
20. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC): Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR*, 55(RR11): 1-94, 2006.
21. THAYER, J.D. ; MARTIN JR, J. E. Improved medium selective for the cultivation of *N. gonorrhoeae* and *N. meningitidis*. *Public Health.* 81: 559-562, 1966.
22. FAUR, Y. C.; WEISBURD, M. H.; WILSON, M. E.; MAY, P. S. A new medium for the isolation of pathogenic *Neisseria* (NYC medium): I. Formulations and comparisons with standard media. *Health Lab. Sci.* 10: 44-54, 1973.
23. DARWIN, L. H.; CULLEN, A. P.; ARTHUR, P. M. et al. Comparison of Digene hybrid capture 2 and conventional culture for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in cervical specimens. *J. Clin. Microbiol.* 40: 641-644, 2002.

24. CHERNESKY, M. A.; JANG, D. E. APTIMA transcription-mediated amplification assays for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 6: 519-625, 2006.
25. BROCKLEHURST, P. Antibiotics for gonorrhoea in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2:CD000098, 2002.
26. ROSS, J. D. C. Systemic gonococcal infection. *Genitourin. Med.* 72: 404-407, 1996.
27. SARREL, P. M.; PRUET, K. A. Symptomatic gonorrhoea during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 32: 670-673, 1968.
28. TEMMERMAN, M.; LOPITA, M. I.; SANGHVI, H. C. et al. The role of maternal syphilis, gonorrhoea and HIV-1 infections in spontaneous abortion. *Int. J. STD & AIDS.* 3: 418-422, 1992.
29. STAMM, W. E. *Chlamydia trachomatis* infections of the adult. In: HOLMES, K. K.; SPARLING, P. F.; MARDH, P. A. et al. *Sexually transmitted diseases*. New York, McGraw-Hill, p. 407-419, 1999.
30. U. S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Screening for chlamydial infection. Recommendations and rationale. *Am. J. Prev. Med.* 20(Suppl 3): 90-94, 2001.
31. STAMM, W. E.; JONES, R. B.; BATTEIGER, B. E. *Chlamydia trachomatis*. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. *Principles and Practice of Infections Diseases*. New York: Churchill Livingstone, p. 2239-2256, 2005.
32. PASSOS, M. R. L.; BRAVO, R. S.; VARELLA, R. Q. Infecções por *Chlamydia trachomatis*. In: PASSOS, M. R. L. *Doenças Sexualmente Transmissíveis*. Rio de Janeiro, Cultura Médica, p. 269-2685, 2005.
33. SIMÕES, J. A.; GIRALDO, P. C.; FAÚNDES, A. Prevalence of cervicovaginal infections during gestation and accuracy of clinical diagnosis. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 6: 129-133, 1998.
34. MIRANDA, A. E.; VARGAS, P. M.; ST LOUIS, M. E.; VIANA, M. C. Sexually transmitted diseases among female prisoners in Brazil: prevalence and risk factors. *Sex Transm. Dis.* 27: 491-495, 2000.
35. SCHACHTER, J. Biology of *Chlamydia trachomatis*. In: HOLMES, K. K.; SPARLING, P. F.; MARDH, P. A. et al. *Sexually Transmitted Diseases*, Philadelphia: McGraw-Hill, p. 391-405, 1999.
36. SOZIO, J.; NESS, R. B. Chlamydial lower genital tract infection and spontaneous abortion. *Inf. Dis. Obstet. Gynecol.* 6: 8-12, 1998.
37. SWEET, R. L.; GIBBS, R. S. *Infectious Diseases of the Female Genital Tract*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
38. RASTOGI, S.; DAS, B.; SALHAN, S. et al. Effect of treatment for *Chlamydia trachomatis* during pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 80: 129-137, 2003.
39. MARDH, P. A. Influence of infection with *Chlamydia trachomatis* on pregnancy outcome, infant health and life-long sequelae in infected offspring. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 16: 847-864, 2002.
40. ADAIR, C. D.; GUNTER, M.; STOVALL, T. G. et al. *Chlamydia* and pregnancy: A randomized trial of azithromycin and erythromycin. *Obstet. Gynecol.* 91: 165-168, 1998.
41. SPARLING, P. F. Natural history of syphilis. In: HOLMES, K. K.; SPARLING, P. F.; MARDH, P. A. et al. *Sexually Transmitted Diseases*. Philadelphia: McGraw-Hill, p. 473-478, 1999.
42. STAMM, L. V. Biology of *Treponema pallidum*. In: HOLMES, K. K.; SPARLING, P. F.; MARDH, P. A. et al. *Sexually Transmitted Diseases*. Philadelphia, McGraw-Hill, p. 467-472, 1999.
43. SCHAUDINN, F. R.; HOFFMAN, P. E. Vorläufiger bericht über das vorkommen von spirochaeten in syphilitischen krankheitsprodukten und bei papillomen. *Arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamtes.* 22: 527-534, 1905.
44. DUARTE, G. Sífilis e gestação. In: CUNHA, S. P.; DUARTE, G. *Gestação de Alto Risco*. Rio de Janeiro: Medsi, p. 227-288, 1998.

45. CHARLES, D. Sífilis. In: CHARLES D. *Infecções Obstétricas e Perinatais*. Porto Alegre: Artes Médicas, p. 371-397, 1995.
46. CODES, J. S.; COHEN, D. A.; DE MELO, N. A. et al. Screening of sexually transmitted diseases in clinical and non-clinical settings in Salvador, Bahia, Brazil. *Cad. Saude Publica*. 22: 325-334, 2006.
47. Figueiró-Filho, E.A., Senefonte, F.R., Lopes, A.H. et al. Frequency of HIV-1, rubella, syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, simple herpes virus, hepatitis B, hepatitis C, Chagas disease and HTLV I/II infection in pregnant women of State of Mato Grosso do Sul. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 40: 181-187, 2007.
48. SALLES, N. A.; SABINO, E. C.; BARRETO, C. C. et al. The discarding of blood units and the prevalence of infectious diseases in donors at the Pro-Blood Foundation/Blood Center of São Paulo, São Paulo, Brazil. *Rev. Panam. Salud Publica*. 13: 111-116, 2003.
49. STRAZZA, L.; AZEVEDO, R. S.; CARVALHO, H. B.; MASSAD, E. The vulnerability of Brazilian female prisoners to HIV infection. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 37: 771-776, 2004.
50. BELDA, J. R. W.; NAUD, P. S. V.; BECKER JR, E.; FLICHMAN, J. C. Sífilis congênita e diagnóstico laboratorial. In: NAUD, P. S. V. *Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS*. Porto Alegre: Artes Médicas, p. 57-68, 1993.
51. TRAMONT, E. C. *Treponema pallidum* (Syphilis). In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, p. 2768-2785, 2005.
52. MUSHER, D. M. Early syphilis. In: HOLMES, K. K.; SPARLING, P. F.; MÅRDH, P. A. et al. *Sexually Transmitted Diseases*. Philadelphia: McGraw-Hill, p. 479-486, 1999.
53. PASSOS, M. R. L.; GOUVEIA, T. V. D.; ALMEIDA, G. L. Sífilis II. In: PASSOS, M. R. L. *Doenças Sexualmente Transmissíveis*. Rio de Janeiro: Cultura Médica, p. 86-120, 1995.
54. EGGLESTONE, S. I.; TURNER, A. J. Serological diagnosis of syphilis. PHLS Syphilis Serology Working Group. *Commun. Dis. Public Health*. 3: 158-62, 2000.
55. DUARTE, G. Sífilis congênita. In: BELDA JUNIOR, W. (Editor). *Doenças Sexualmente Transmissíveis*. Atheneu: São Paulo, p. 959-968, 2000.
56. GUINSBURG, R.; ALMEIDA, M. F. B. Sífilis congênita. In: SANTORO, J. R. M.; DINIZ, E. M. A. *Manual de Perinatologia*. Rio de Janeiro: Revinter Ltda, p. 123-9, 1994.
57. HARTER, C. A.; BENIRSCHKE, K. Fetal Syphilis in the first trimester. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 124: 705-8, 1976.
58. OPPENHEIMER, E. H.; DAHMS, B. B. Congenital Syphilis in the fetus and neonate-perspective. *Pediatr. Pathol.* 6: 115-21, 1981.
59. DUARTE G.; GIR, E.; ALMEIDA, A. M. et al. Fetal death from syphilis: An epidemiologic evaluation in Ribeirão Preto Brazil. *Bull. Pan. Am. Health Org.* 28: 42-9, 1994.
60. DUARTE, G.; CUNHA, S. P.; YAMADA, R. T. et al. Sífilis e gravidez - Ainda um problema. *Rev. Brás. Ginec. Obstet.* 9: 75-78, 1987.
61. COSTA, E. L.; PORTO, A. M. F.; SANTOS, L. L. et al. Frequência de sífilis em recém-nascidos de gestantes luéticas tratadas com dois esquemas posológicos de penicilina benzatina. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 12: 196-201, 1990.
62. WENDELL, G. D.; STARK, B. J.; JAMISON, R. B. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 312: 1229-1232, 1985.
63. CULLEN, P. A.; CAMERON, C. E. Progress towards an effective syphilis vaccine: the past, present and future. *Expert Rev. Vaccines*. 5: 67-80, 2006.

64. RONALD, A. R.; ALBRITTON, W. Chancroid and *Haemophilus Ducrey*. In: HOLMES, K. K.; SPARLING, P. F.; MÁRDH, P. A. et al. *Sexually Transmitted Diseases*. Philadelphia: McGraw-Hill, p. 515-523, 1999.
65. MURPHY, T. F. *Haemophilus* infections. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. *Principles and Practice of Infections Diseases*. New York: Churchill Livingstone, p. 2661-2669, 2007.
66. PASSOS, M. R. L.; NAHN, E. P.; ALMEIDA, G. L. Cancro mole. In: PASSOS, M. R. L. *Doenças Sexualmente Transmissíveis*. Rio de Janeiro: Cultura Médica, p. 245-256, 2005.
67. ROESEL, D. J.; GWANZURA, L.; MASON, P. R. et al. Polymerase chain reaction detection of *Haemophilus ducreyi* DNA. *Sex Transm. Infect.* 74: 63-65, 1998.
68. CUNHA, S. P.; DUARTE, G. Doenças sexualmente transmissíveis - Sua importância em perinatologia. In: ALVES FILHO, N.; CORREA, M. D. *Manual de Perinatologia*. Rio de Janeiro: Editora Médica Científica Ltda., p. 321-332, 1990.
69. DONOVAN, C. Medical cases from Madras General Hospital. *Ind. Med. Gaz.* 40: 411-14, 1905.
70. MARMELL, M.; SANTORA, E. Donovanosis & granuloma inguinale. incidence, nomenclature, diagnosis. *Am. J. Syph. Gonorr. Vener. Dis.* 34: 83-87, 1950.
71. MACKAY, I. M.; HARNETT, G.; JEOFFREYS, N; et al. Detection and discrimination of herpes simplex viruses, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, and *Calymmatobacterium (Klebsiella) granulomatis* from genital ulcers. *Clin. Infect. Dis.* 42: 1431-1438, 2006.
72. BOYE, K.; HANSEN, D. S. Sequencing of 16S rDNA of Klebsiella: taxonomic relations within the genus and to other Enterobacteriaceae. *Int. J. Med. Microbiol.* 292: 495-503, 2003.
73. RASHID, R. M.; JANJUA, S. A.; KHACHEMOUNE, A. Granuloma inguinale. *Dermatol. Online J.* 12: 14-18, 2006.
74. O'FARREL, N. Donovanosis. In: HOLMES, K. K.; SPARLING, P. F.; MARDH, P. A. et al. *Sexually Transmitted Diseases*. Philadelphia: McGraw-Hill, p. 525-531, 1999.
75. PASSOS, M. R. L.; NAHN, E. P.; ALMEIDA, G. L. Donovanose. In: PASSOS, M. R. L. *Doenças Sexualmente Transmissíveis*. Rio de Janeiro, Cultura Médica, p. 257-268, 2005.
76. BALLARD, R. C. *Calymmatobacterium granulomatis*. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. *Principles and Practice of Infections Diseases*. New York: Churchill Livingstone, p. 2210-2212, 2005.
77. MACCATO, M. Lymphogranuloma venereum, chancroid and granuloma inguinale. In: PASTOREK II, J. G. *Obstetric and Gynecologic Infectious Disease*. New York: Raven Press, p. 609-16, 1994.
78. PERINE, P. L.; STAMM, W. E. Lymphogranuloma venereum. In: HOLMES, K. K.; SPARLING, P. F.; MARDH, P. A. et al. *Sexually Transmitted Diseases*. Philadelphia: McGraw-Hill, p. 423-432, 1999.
79. NIEUWENHUIS, R. F.; OSSEWAARDE, J. M.; GÄTZ, H. M. et al. Resurgence of *lymphogranuloma venereum* in Western Europe: an outbreak of *Chlamydia trachomatis* serovar I2 proctitis in The Netherlands among men who have sex with men. *Clin. Infect. Dis.* 39: 996-1003, 2004.
80. PATHELA, P.; BLANK, S.; SCHILLINGER, J. A. Lymphogranuloma venereum: old pathogen, new story. *Curr. Infect. Dis. Rep. Mar.* 9: 143-150, 2007.
81. BLACK, C. M.; MARRAZZO, J.; JOHNSON, R. E. et al. Head-to-head multicenter comparison of DNA probe and nucleic acid amplification tests for *Chlamydia trachomatis* infection in women performed with an improved reference standard. *J. Clin. Microbiol.* 40: 3757-3763, 2002.
82. CHELUGET, B., JOESOEUF, M.R., MARUM, L.H. et al. Changing patterns in sexually transmitted disease syndromes in Kenya after the introduction of a syndromic management program. *Sex. Transm. Dis.* 31: 522-525, 2004.