

ERRATA

- **Página 4 - 3º Parágrafo - 1º Linha:**

Onde se lê: A da transmissão vertical ...AZT na gestação.

Leia-se: A transmissão vertical que ocorre entre 14% e 25% de mulheres infectadas nos países desenvolvidos e até 42% nos países em desenvolvimento (THE WORKING GROUP ON MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION OF HIV, 1995), foi recentemente e parcialmente minimizada pelo uso do AZT na gestação.

- **Página 8 - 2º Parágrafo - 1º Linha:**

Onde se lê: Por um mecanismo menos claro, porém já comprovado...

Leia-se: Por um mecanismo menos claro, porém já comprovado...

- **Página 17 - 3º Parágrafo - Penúltima linha:**

Onde se lê: ... frequência de tricomoníase vaginal em mulheres infectadas pelo HIV que, quando comparado ao dos homens, só ocorre no estágio avançado da doença.

Leia-se: ... frequência de tricomoníase vaginal em mulheres infectadas pelo HIV que só ocorre no estágio avançado da doença.

- **Página 24 - 2º Parágrafo - Penúltima linha:**

Onde se lê: ... sabidamente portador do HIV e com a afirmação de ser profissional do sexo em exercício, ...

Leia-se: ... sabidamente portador do HIV e a afirmação de ser profissional do sexo em exercício, ...

- **Página 66 - 3º Parágrafo - 1º Linha:**

Onde se lê: IMC

Leia-se: IAC

AYRTON DANIEL RIBEIRO FILHO

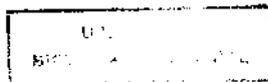
**ESTUDO COMPARATIVO DA FLORA
MICROBIANA VAGINAL DE MULHERES HIV
SOROPOSITIVAS E SORONEGATIVAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA À
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE CAMPINAS PARA A OBTENÇÃO DO
TÍTULO DE MESTRE EM TOCGINECOLOGIA

Orientador: Prof. Dr. Paulo César Giraldo

Co-Orientador: Prof. Dr. José Carlos Gama da Silva

UNICAMP
1996



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA	T/UNICAMP
	R354e
V.º	E.
PREÇO	R\$ 276,95
DATA	6/6/96
C	D
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	23/05/96
N.º C.D.	C.M. 00088570-1

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Ribeiro Filho, Ayrton Daniel

R355e Estudo comparativo da flora microbiana vaginal de mulheres HIV soropositivas e soronegativas / Ayrton Daniel Ribeiro Filho. Campinas, SP : [s.n.], 1996.

Orientador : Paulo César Giraldo

Tese (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. HIV. 2. Mulher 3. Flora microbiana. 4. Vaginite. I. Paulo César Giraldo. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Aluno: Ayrton Daniel Ribeiro Filho

Orientador: Prof. Dr. Paulo César Giraldo

Membros:

1.

2.

3.

Curso de Pós-graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 10.05.96

DEDICATÓRIA

À Maria José Pereira Barroso ...

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Paulo César Giraldo, por ter sido muito mais que apenas o meu orientador.

À Profa. Dra. Iara Moreno Linhares, pelos seus conselhos experientes.

Ao Prof. Dr. Luiz Jacintho, pelos ensinamentos construtivos.

Aos Professores Doutores Geraldo Duarte e Sophie Françoise Mauricette Derchain, pelas valiosas contribuições neste meu processo de aprendiz de mestre.

Ao Prof. Dr. José Carlos Gama da Silva, pela simpática co-orientação deste estudo.

Ao Prof. Dr. Luiz Fernando de Goes Siqueira, pelo grande interesse neste trabalho e pelas sugestões preciosas.

Ao Prof. Dr. Bussâmara Neme, pela sua postura, disponibilidade e colaboração constantes.

À Profa. Eliana Amaral, companheira, amiga e conselheira neste trabalho.

À Profa. Dra. Viviane Herrmann, pela amizade e orientações valiosas.

Ao Prof. José Antonio Simões, pelas contribuições neste trabalho e pela verdadeira amizade.

Ao Prof. Carlos Henrique Polli, pelos inúmeros e contínuos ensinamentos que indiretamente usei neste trabalho.

Aos Professores Doutores Hugo Sabatino, Aarão Mendes Pinto Neto e Kazue Panetta, por sempre estarem disponíveis e por terem participado da Banca do Exame de Qualificação, processo pelo qual muito aprendi.

Aos Professores Doutores Helen Hardy, Juan Díaz e Aníbal Faúndes, pelos preciosos ensinamentos metodológicos que utilizei aqui e que sempre utilizarei.

Aos Professores Doutores Gustavo Antonio de Souza, Luiz Carlos Zeferino, Aloísio José Bedone e Luiz Carlos Zeferino, pelo exemplo científico e profissional.

Aos Doutores Aurea Akemi Abe Cairo, Maria Salete Costa Gurgel, Renato Passini, Ângela Bacha, Mary Angela, Cristina Laguna Benetti, Nilva Pereira, pela despretensiosa ajuda e interesse.

Ao Hélio e Eliane, estatísticos da FCM, pela exaustiva manipulação técnica dos dados.

À Fernanda Atibaia e Sueli Chaves, pela imensurável amizade e disposição para ajudar sempre.

A toda a Assessoria Técnica do CAISM: Neder Piagentini, Isabel Gardenal, William Alexandre de Oliveira, Maria do Rosário Zullo, Sueli Regina Teixeira da Silveira e Marisa Damasceno, pela excelente atividade de apoio técnico.

À Deirdre, pela revisão de língua inglesa.

Às enfermeiras e funcionárias do Ambulatório de Infecções Genitais, em especial: Fátima, Maria José, Marlene, Miriam, Izabel e Eunice, pela colaboração prestada durante a coleta de dados.

Aos funcionários do Departamento de Tocoginecologia, em especial Márcia Camargo, Margarete, Lurdinha, Mariana, Cristiane, Nilvana e Rosário, pela amizade.

À Profa. Dra. Marluce e à secretária Márcia, pela generosa atenção que recebi durante todo o Curso de Pós-Graduação.

À Luzia (Biblioteca/CAISM) e Marizabel (Biblioteca/FCM), pelo apoio nas referências bibliográficas.

Ao Laboratório de Microbiologia, em especial aos Doutores Ângela von Nowakowsky, Ulysses Moraes de Oliveira e Shirley Alice Gonçalves, pelo importante trabalho de realização dos exames laboratoriais.

Aos colegas da Disciplina de Moléstias Infecciosas, que paralelamente participaram deste estudo.

À Maria José, Rita, Odete e todos os funcionários do SAME pelo auxílio na manipulação dos prontuários.

Às pacientes do Ambulatório de Infecções Genitais, cujos dados utilizei.

A todos os docentes, residentes, alunos, funcionários, familiares e amigos que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho.

E finalmente, não por uma importância derradeira, mas sim por representarem o cenário de minha vida.

À minha família, Anna e Felipe, que me fazem sorrir todos os dias.

Aos meus pais, eterna luz do meu caminho.

Aos meus irmãos que me ensinaram a amar.

SUMÁRIO

RESUMO

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	22
2.1. Objetivo Geral	22
2.2. Objetivos Específicos	22
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	23
3.1. Tipo de Estudo	23
3.2. Tamanho Amostral	23
3.3. Seleção da Amostra	24
3.4. Coleta de Dados	27
3.5. Variáveis	29
3.6. Definições e Conceitos	30
3.7. Processamento e Análise de Dados	37
3.8. Aspectos Éticos	39
4. RESULTADOS	40
4.1. Definição da Amostra	40
4.2. Resultados da Análise	48
5. DISCUSSÃO	60
6. CONCLUSÕES	71
7. ANEXOS	72
8. SUMMARY	76
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

&	e comercial
®	Nome comercial de medicação
ACO	Anticoncepcional Combinado Oral
ACTG	AIDS Clinical Trial Group
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AIG	Ambulatório de Infecções Genitais
AZT	Zidovudina
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CD4	Linfócitos T-Helper
CDC	Centers for Disease Control
CEC	Células Epiteliais Colunares
CEP	Células Epiteliais Pavimentosas
CVR	Candidíase Vaginal Recorrente
DIP	Doença Inflamatória Pélvica
DIU	Dispositivo Intra-Uterino
DP	Desvio-Padrão
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
et al.	e outros (as)
EUA	Estados Unidos da América
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
g.	grau (s)
H₂O₂	Peróxido de hidrogênio
HC	Hospital de Clínicas
HD	Hipótese Diagnóstica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Vírus do Papiloma Humano
IDC	Índice de Diagnóstico Clínico
ml	militro (s)
mm³	milímetro cúbico
n	número de casos
NIC	Neoplasia Intra-Epitelial Cervical
OMS	Organização Mundial da Saúde
p	valor de significância estatística
PEC	Proteinase Extracelular
PMC	Prefeitura Municipal de Campinas
RN	Recém-Nascido
SMS	Secretaria Municipal da Saúde
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
WHO	World Health Organization
\bar{X}	Média

RESUMO

RESUMO

O recente aumento mundial da infecção feminina pelo HIV suscitou a necessidade de novas linhas de estudo da transmissão do vírus onde vários fatores parecem interferir com a infectividade do agente. Particularmente na transmissão heterossexual, acredita-se que modificações do ecossistema, e conseqüentemente da flora vaginal, poderiam exercer papel preponderante. Para analisar as características clínicas e microbiológicas do conteúdo vaginal destas mulheres, desenvolveu-se, no CAISM, um estudo clínico analítico controlado com 75 mulheres soronegativas para o HIV, sob risco de tal infecção, e 77 mulheres HIV soropositivas. Avaliando-se o tipo de flora microbiana vaginal, a intensidade do processo inflamatório e a freqüência de infecções genitais, encontrou-se que mulheres com AIDS, apresentaram um maior percentual global de corrimento vaginal, de flora vaginal alterada, de processo inflamatório acentuado e de tricomoníase vaginal. Estudou-se também o grau de acerto do diagnóstico clínico do corrimento vaginal evidenciando-se um maior índice de acerto clínico dos corrimentos causados por *Candida* sp quanto pior o estágio clínico imunológico da paciente. Com estas observações, concluiu-se que o ecossistema vaginal de mulheres HIV soropositivas sem AIDS é muito semelhante ao observado em mulheres HIV soronegativas sob risco. Por outro lado, ambos apresentaram diferenças significativas do ecossistema vaginal quando comparadas as mulheres com AIDS. Isso leva a crer que as modificações da flora microbiana vaginal de mulheres imunossuprimidas, usuárias de antimicrobianos, poderiam facilitar a transmissibilidade heterossexual do HIV uma vez que o processo inflamatório carrega para esta região um maior aporte de células alvo da infecção pelo HIV e conseqüentemente maior quantidade de partículas virais. Além disso, o baixo índice de acerto no diagnóstico clínico sugere também que não se façam tratamentos antimicrobianos indiscriminados de vulvovaginites diagnosticadas apenas clinicamente, pois o mesmo poderia agravar tal situação.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

No final do século XX, a mulher entra novamente em cena como vítima de um problema de saúde relativamente novo, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS).

O conceito de "grupo de risco" para AIDS, baseado apenas em aspectos como uso de sangue heterólogo e seus derivados, prática de auto-infusão de drogas endovenosas ou prática de sexo desprotegido, de maneira promíscua, com intercuro anal (principalmente entre homossexuais), é hoje um conceito desatualizado e, portanto, ultrapassado, devido às novas evidências epidemiológicas.

Vários estudos sobre a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) revelam um número crescente de mulheres infectadas no mundo (HANSEL et al., 1993) e na América Latina, com destaque importante para o Brasil (CARPENTER et al., 1991). A AIDS tornou-se na atualidade a maior causa de morte em mulheres de 25 a 30 anos nos Estados Unidos da América (EUA) (HANSEL et al., 1993), corroborando dados apresentados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de que

até o final de 1991 havia três milhões de mulheres infectadas, cifra aumentada para 5,5 milhões até o final de março de 1994. O Informe Epidemiológico da Secretaria de Saúde de Campinas mostra que a AIDS, em 1984, acometia 112 homens para cada mulher doente. Já em 1995, esta proporção aumentou para 4/1 (SMS/PMC, 1995). Previsões pouco otimistas estimam que no ano 2000 haverá no mundo mais de 24 milhões de pessoas infectadas, sendo que mais da metade serão mulheres.

Quando surgiu a AIDS, havia um consenso de que uma das formas mais comuns de transmissão do vírus era a prática do homossexualismo masculino, uma vez que o sêmen, um conhecido agente imunoestático, rico em HIV (ALEXANDER, 1990), estaria entrando em contato freqüente com a mucosa anal, um tecido de alto poder de absorção munido de verdadeiras placas linfóides. A mulher era vista, naquela época, como relativamente protegida desta moléstia com o pressuposto argumento de que o ambiente vaginal estaria melhor preparado para o intercuro sexual e que, por isso, teria melhores condições de defesa contra um possível contato com o HIV.

Essa suposição, entretanto, não se confirmou, visto que nos últimos anos observou-se uma rápida disseminação do vírus entre mulheres, tornando-as o grupo com maior incidência desta infecção (JONES & CATALAN, 1989). Tais observações epidemiológicas levaram a rever as bases teóricas da fisiopatologia da disseminação da doença.

Enquanto nos EUA os primeiros trabalhos ressaltando o aumento da incidência do HIV no sexo feminino relacionavam a infecção diretamente ao uso de drogas endovenosas, nos Estados africanos a via mais comum de infecção era a transmissão heterossexual (PLUMMER et al., 1991).

Inicialmente, o uso de drogas endovenosas proporcionou, sem dúvida, uma importante via de disseminação do HIV entre as mulheres. Contudo, mesmo as não-usuárias passaram a ser infectadas através do coito vaginal com parceiros heterossexuais que usavam drogas endovenosas. Outra forma de contaminação pôde ser atribuída à prática bissexual de alguns homens, geralmente mais velhos, freqüentemente casados (KO & CHANG, 1992) e por vezes usuários de drogas endovenosas que, mantendo um relacionamento homossexual extraconjugal, infectavam-se com o HIV e, posteriormente, transmitiam o vírus para suas esposas (SANTOS, 1994). A mulher, desta forma, acabou relacionando-se cada vez mais com homens infectados (CHU et al., 1992).

Assim, ao longo do tempo, constatou-se a mudança no padrão de transmissibilidade do HIV, de estritamente homossexual para heterossexual também (HOLMES, KARON, KREISS, 1990; CARPENTER et al., 1991; DELGADO & FRANCO, 1994). Atualmente, em muitos países, a transmissão heterossexual é a causa mais comum de infecção na mulher. No Estado de São Paulo, a transmissão heterossexual é responsável por 70% das infecções em mulheres com maior escolaridade, sendo que,

entre mulheres de menor escolaridade, o uso de drogas endovenosas ainda se mantém como o principal fator (SANTOS et al., 1994). Outra forma de contaminação da mulher sugerida seria o contato homossexual feminino. Apesar da descrição de casos isolados de transmissão do HIV por esta prática (MARMOR et al., 1986; MONZON & CAPELLAN, 1987), alguns autores (PETERSEN et al., 1992; RAITERI, FORA, SINICCO, 1994) repudiaram a hipótese e outros relacionaram a transmissão homossexual feminina à freqüente concomitância do uso de drogas endovenosas (CHU et al., 1990). Contudo, esta representa apenas 0,8% dos casos de AIDS em mulheres nos EUA (STEVENS, 1993).

Ainda revendo as formas de infecção feminina pelo HIV, esbarra-se numa outra problemática: a transmissão vertical do vírus que, além de causar doença e morte em uma parcela significativa de Recém-Nascidos (RN), ainda criará um grande grupo de crianças fadadas à orfandade precoce (DUARTE, 1994).

A da transmissão vertical, que ocorrer entre 14% e 25% de mulheres infectadas nos países desenvolvidos e até a 42% nos países em desenvolvimento (THE WORKING GROUP ON MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION OF HIV, 1995), foi recentemente e parcialmente minimizado pelo uso do AZT na gestação. O *AIDS Clinical Trial Group* (ACTG), através do protocolo ACTG 076, descreve a redução de 67,5% da transmissibilidade do HIV em gestantes infectadas que usaram Zidovudina (AZT) a partir da 14^a semana gestacional, durante o parto e nas seis primeiras semanas

de vida do recém-nascido destas mães em relação a um grupo de infectadas que usou placebo (CDC, 1994).

Pesquisas que buscaram identificar as possíveis vias de transmissão vertical concluem, baseadas na comprovação da presença do vírus na placenta (VILLEGAS-CASTREJON et al., 1994), que 25% a 35% das infecções neonatais ocorrem durante a vida intra-uterina (FIGUEROA-DAMIAN, 1994); que o aleitamento está relacionado à transmissão vertical em aproximadamente 14% a 29% dos casos (DUNN et al., 1992); e que, finalmente, a maioria das infecções neonatais estão relacionadas ao momento do parto.

DULIÈGE et al. (1995), estudando partos de gemelares em mulheres soropositivas, encontraram 35% de infecção entre os RN A (primeiro a nascer) das mulheres que deram à luz por parto normal, contra 16% dos RN A de mulheres que deram à luz por parto cesáreo, 15% dos RN B (segundo a nascer) dos partos normais e 8% nos RN B dos partos cesáreos. Concluíram que o parto cesáreo diminui em pelo menos 52% a taxa de infecção dos RN A (GOEDERT et al., 1991).

Essas observações, junto com a evidência de que a quantidade de vírus na secreção vaginal aumenta durante a gravidez (CLEMETSON et al., 1993), parecem estar levando à forte suspeita de que a passagem fetal pelas secreções do canal de parto seria o maior fator de risco para o feto infectar-se. Portanto, também na transmissão vertical o conteúdo vaginal parece exercer importante papel na transmissão do HIV.

Junta-se a estas informações os achados de SIMÕES & GIRALDO (1995) que ao pesquisar a flora vaginal de grávidas normais encontraram uma taxa global de infecções próxima a 40% mostrando que o processo inflamatório pode estar aumentado durante a gravidez. Apesar disso, nenhuma organização nacional ou internacional referendou, até agora, o parto cesáreo como via preferencial de parto de gestantes infectadas, justamente pela ausência de estudos desenhados diretamente para dirimir esta dúvida.

Apesar desta polêmica, sabe-se que outros fatores poderiam influenciar o risco da transmissão vertical do vírus: presença do antígeno P24 nas secreções vaginais, CD4 materno em valores inferiores a $200/\text{mm}^3$, prática do aleitamento materno, parto com menos de 34 semanas, uso da episiotomia, o uso de escalpes cefálicos, fórceps ou vácuo-extratores (FUITH et al., 1992), inflamação placentária (ST. LOUIS et al., 1993) e a deficiência materna de vitamina A (SEMBA et al., 1994). Como fatores protetores, podem ser citados: lavagem vaginal no início do trabalho de parto, lavagem imediata do recém-nascido e o uso do AZT durante e após o parto (GILLET et al., 1995).

Se por um lado foram identificados riscos importantes na transmissão vertical do HIV, por outro lado vários estudos identificaram os fatores de risco de mulheres em idade reprodutiva infectarem-se pelo HIV, sendo os mais importantes: múltiplos parceiros sexuais, antecedente de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST), estado marital não estável, ser profissional do sexo (CHAO et al., 1994), uso de

drogas endovenosas, parceiro sabidamente soropositivo, principalmente com CD4 < de 200/mm³ ou estágio clínico IV ou antígeno P24 positivo (SARACCO et al., 1993), início da atividade sexual com menos de 14 anos (GREENBERG, MAGDER, ARAL, 1992), uso de lubrificantes à base de petróleo (EUROPEAN WORKING GROUP ON HIV INFECTION IN FEMALE PROSTITUTES, 1993), prática do sexo anal (NICOLOSI et al., 1994) e mulheres com mais que 45 anos (EUROPEAN STUDY GROUP ON HETEROSEXUAL TRANSMISSION OF HIV, 1992).

Alguns trabalhos, como os de ALEXANDER (1990), PLUMMER et al. (1991) e CHAO et al. (1994), sugeriram que o uso de Anticoncepcional Combinado Oral (ACO) esteja relacionado ao maior risco de adquirir a infecção, enquanto LAZZARIN et al. (1991) e SARACCO et al. (1993) descreveram o uso de ACO como fator protetor. Só há consenso de que o uso do condom diminui consideravelmente o risco de infecção (PLUMMER et al., 1991; SARACCO et al., 1993) e de que o uso do Dispositivo Intra- Uterino (DIU) aumenta o risco (KAPIGA et al., 1994).

Deve-se ressaltar aqui a importância das DST como mais um e talvez o mais importante fator de risco para a infecção feminina pelo HIV. A presença de doenças ulcerativas (PLUMMER et al., 1991; LAZZARIN et al., 1991; LAGA et al., 1993), de verrugas genitais e também de cervicites (CLEGHORN et al., 1995) são exemplos claros e intuitivos. A úlcera é a verdadeira perda da proteção tegumentar. As verrugas causam friabilidade da mucosa, levando à formação de microfissuras neste tecido. As

cervicites, além do processo inflamatório adjacente, cursam quase que invariavelmente com a presença de ectrópios. Hoje, sabemos que a presença do ectrópio pode favorecer muito a contaminação pelo HIV, por formar uma solução de continuidade entre o ambiente vaginal e a circulação sangüínea (MOSS et al., 1991). O coito pode provocar um traumatismo deste epitélio pouco protegido que, simplesmente por se constituir de um revestimento cilíndrico simples, é mais susceptível à passagem de agentes estranhos. Supõe-se também que mínimas lesões traumáticas do tegumento vaginal, ocorridas com o uso inadequado de absorventes internos, poderiam favorecer a transmissibilidade do HIV do homem para a mulher (ALEXANDER, 1990).

Por um mecanismo menos claro, porém já comprovado a presença de DST não ulceradas também são fatores de risco, notadamente a infestação vaginal pelo *Trichomonas vaginalis*, ou endocervical pela *Neisseria gonorrhoea* e *Chlamydia tracomatis* (PLUMMER et al., 1991; LAGA et al., 1993).

Essas são algumas razões importantes pelas quais o risco da mulher adquirir o HIV através da relação sexual desprotegida, com um parceiro infectado, chega a ser de oito a 20 vezes maior do que seria o risco de um homem adquirir o vírus de uma mulher infectada (PADIAN, SHIBOSKI, JEWELL, 1991; DUARTE, 1994). Esta mudança de perfil dos pacientes soropositivos, com a maior disseminação da doença entre mulheres, suscitou a necessidade de novas pesquisas clínicas comparando a história natural da doença entre homens e mulheres. Algumas diferenças já foram

descritas. Por exemplo, o sarcoma de Kaposi, apesar de mais grave, é raro na mulher, enquanto a candidíase esofagiana e o herpes simplex tipo 2, por outro lado, são mais comuns nelas que nos homens (CARPENTER et al., 1991; VLAHOV et al., 1994; ALBRECHT et al., 1994).

A infecção oportunista mais comum entre homens é a pneumonia por *Pneumocystis carinii*, enquanto entre as mulheres é a candidíase esofagiana (CARPENTER et al., 1991). Não obstante autores como CARPENTER et al. (1991) e SHA et al. (1995) afirmarem que a gravidez não causa qualquer alteração na história natural da doença, outros, como GLOEB et al. (1992), DESCHAMPS et al. (1993), DUARTE (1993), afirmaram haver uma evolução mais rápida para a AIDS e uma diminuição da sobrevida das mulheres que engravidam já com a síndrome em relação à sobrevida dos homens. Estas diferenças entre os autores podem estar relacionadas às diferentes amostras populacionais utilizadas em cada estudo, sendo um fator importante a qualidade da assistência pré-natal em questão.

Entretanto, o interessante não é apenas a diferença da história natural da doença, mas principalmente as alterações genitais que ocorrem unicamente no sexo feminino e que podem estar relacionadas a maior transmissibilidade do vírus. Neste particular, pôde-se relacionar três principais grupos de infecções e síndromes dos genitais femininos já descritas em mulheres com HIV: 1) Doença Inflamatória Pélvica,

2) Infecção pelo Vírus do Papiloma Humano e Neoplasia Intra-Epitelial Cervical (NIC) e 3) Candidíase Vaginal Recorrente (CVR).

A DIP ocorre em aproximadamente 6% das mulheres com HIV (CLARK et al., 1993) e no Kenya, 20,9% das mulheres com DIP são soropositivas (OJWANG et al., 1993). Estudos de KORN et al. (1993) e de KAMENGA et al. (1995) descreveram quadros clínicos mais severos, evolução mais rápida, com floras bacterianas resistentes aos antibióticos tidos como de escolha para a doença e maior necessidade de tratamentos cirúrgicos.

O HPV, por sua vez, foi relacionado a uma maior prevalência de alterações displásicas do trato genital inferior de mulheres soropositivas quando comparadas a mulheres soronegativas (SUN et al., 1995). Tal informação sugere não exatamente que esteja ocorrendo uma maior incidência da infecção pelo HPV, mas sim uma maior manifestação destas infecções que estavam latentes (CHIRGWIN et al., 1995) até a instalação da imunossupressão. Isso condiz com estudos de *coorte* que demonstram uma maior recorrência de NIC associados ao HPV em mulheres portadoras do HIV quanto mais avançado o estágio da doença quando comparadas às soronegativas (MAIMAN et al., 1993).

A alta prevalência de NIC, de evolução rápida e menor resposta terapêutica (DEL- PRIORI et al., 1994), resultou numa maior incidência de carcinoma invasivo nestas mulheres, com comportamento mais agressivo e menor sobrevida (MAIMAN et

al., 1993). Como decorrência natural destas observações, não tardou para que o Centers for Disease Control (CDC), em 1993, classificasse o câncer invasivo do colo uterino como doença oportunista, estabelecendo-o como mais um dos critérios diagnósticos de AIDS (CDC, 1995).

A CVR em mulheres soropositivas foi citada pela primeira vez por RHOADS et al. (1987). A partir de então vários autores descreveram esta associação em frequência de até 61% em mulheres soropositivas, observando-se uma maior incidência de *Torulopsis glabrata* que teria uma maior resistência à terapia antifúngica convencional (SPINILLO et al., 1994). Devido a esta alta incidência de CVR, SOBEL (1993) chegou a propor que se torne mandatória a pesquisa do HIV em mulheres de risco com este quadro clínico.

Portanto, diante de todas essas evidências, percebe-se que a mulher está longe de ser um indivíduo com supostas proteções contra a doença, sendo, na verdade, uma vítima em potencial, pronta para ser infectada e para infectar, já que a mucosa vaginal não é uma túnica de proteção impermeabilizada, funcionando como uma peneira de fluxo bidirecional.

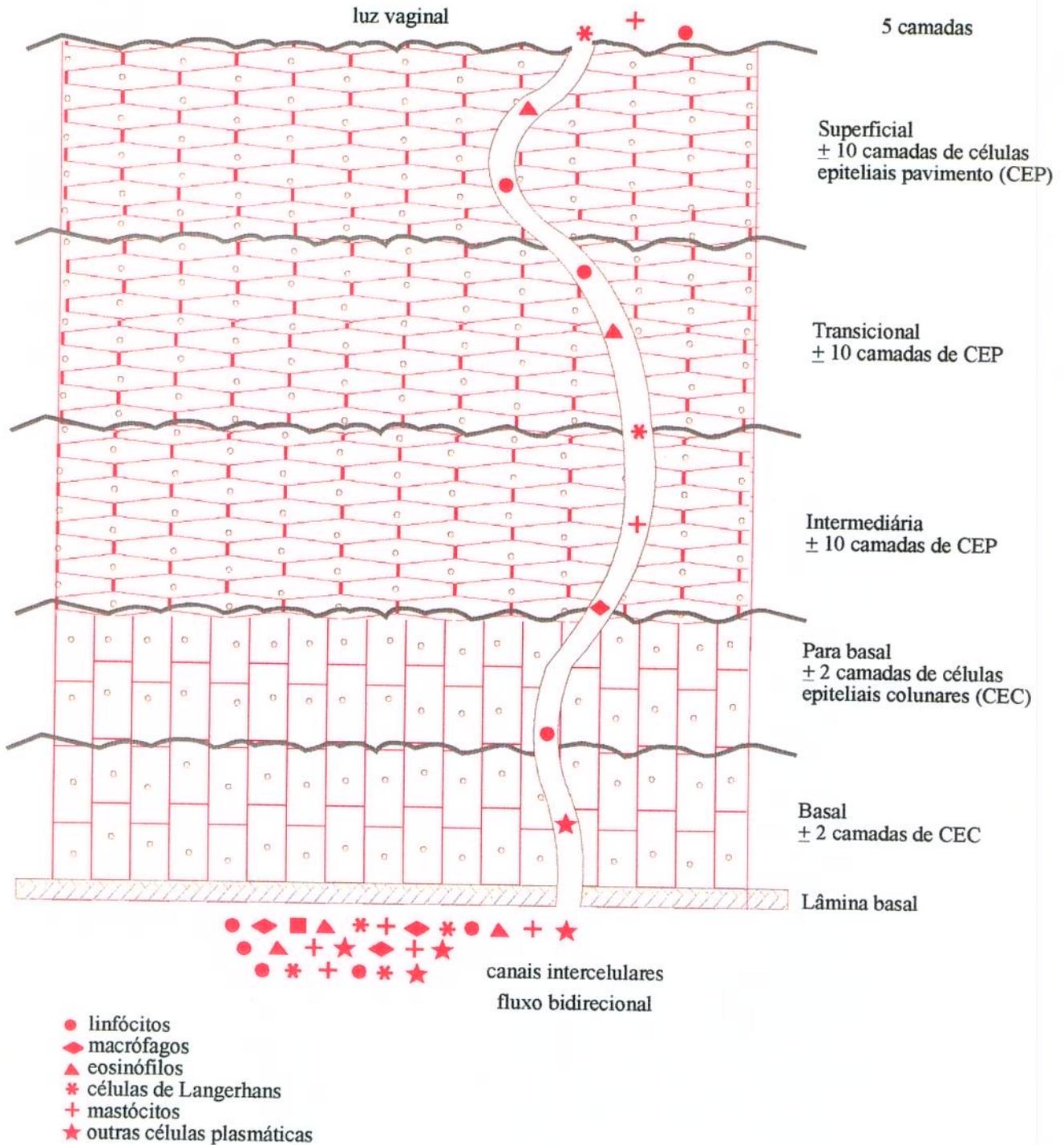
A esse respeito, WITKIN (1993) reenfatizou que, através de minúsculos canais intercelulares, fosse estabelecido um fluxo de células tanto do interstício para a luz vaginal como da luz para a camada basal da mucosa vaginal. O interessante é que

transitam nestes canais células de Langerhans, linfócitos e macrófagos, entre outros, justamente as células-alvos da infecção pelo HIV (FIGURA 1). Habitualmente, a população de linfócitos, macrófagos e células de Langerhans presentes na luz vaginal, nos canais intercelulares e na lâmina basal é pequena, podendo, contudo, aumentar significativamente quando se instala qualquer processo inflamatório e/ou infeccioso nestes tecidos. Exemplos seriam as vaginites infecciosas (candidíases e tricomoníases) e as vaginites químicas causadas por espermicidas (KREISS et al., 1992).

A aparente facilidade da mulher infectar-se com o HIV também levou a uma revisão na literatura do mecanismo através do qual floras vaginais alteradas propiciariam a transmissão viral. Neste aspecto, apesar do esforço atual de muitos pesquisadores, os processos da resposta imunológica e microbiológica vaginal são ainda pouco conhecidos e discutidos, sendo frequentemente citados separadamente em diferentes estudos de fisiopatogenia das infecções ginecológicas.

FIGURA 1

Esquema Morfofisiológico da Mucosa Vaginal (WITKIN, 1993)



Noções fisiopatológicas e imunológicas das vulvovaginites

Além da estimativa de que 75% das mulheres ao longo de sua vida terão ao menos um episódio de candidíase vaginal, que, destas, 50% apresentarão um segundo episódio e que em torno de 5% evoluirão para o quadro recorrente, a candidíase vaginal quase duplicou sua incidência nos EUA na última década (SOBEL, 1993). Existem várias espécies de *Candidas* descritas, sendo que 90% a 95% dos casos de candidíase vaginal na população em geral são devidos à *Candida albicans* e o restante é dividido entre outras espécies, principalmente *Torulopsis glabrata* e *Candida tropicalis*.

Na verdade, a *Candida sp.* é considerada comensal da vagina humana, estando presente em aproximadamente 20% de mulheres saudáveis. A presença da *Candida* na vagina poderá ser sintomática ou assintomática, dependendo do seu comportamento dimórfico clássico, ou seja, na forma de blastóporos (assintomática, porém transmissível) ou germinada (sintomática e produtora de micélios) (SOBEL, 1993).

Ao se estudar a fisiopatologia da infecção vaginal pela *Candida sp.*, encontram-se detalhes importantes, como a sua hormonodependência, tanto no aspecto do hospedeiro propiciar um melhor ambiente para sua perpetuação como na própria influência direta do hormônio sobre o fungo, que aumenta a formação de micélios (HOROWITZ, 1991).

Apesar de ISHIGURO et al. (1992) terem descrito com clareza que a *Candida* possui um antígeno específico chamado por eles de Proteinase Extracelular (PEC), que induz a formação de anticorpos anti-PEC no processo infeccioso agudo, parece não haver relação entre a imunidade humoral e a candidíase vaginal, visto que não há um aumento da incidência de candidíase vaginal em mulheres com deficiência de imunoglobulinas (SOBEL, 1993; FIDEL, LYNCH, SOBEL, 1995). No que se refere à imunidade celular, foi descrita a interação de linfócitos-T em nível local, produzindo gama interferon, que por sua vez diminui a produção de micélios pelas *Candidas sp.* Por outro lado, a produção de prostaglandina E2, pelos macrófagos presentes na lâmina basal da vagina inflamada, inibe a proliferação de linfócitos-T, diminuindo a resposta celular à infecção (SOBEL, 1993).

Ainda dentro do estudo da imunidade celular, IMAM et al. (1990) observaram que a candidíase de mucosas obedece a um padrão hierárquico onde a vaginal recorrente pode aparecer com níveis de CD4 normais ($\bar{X} = 506/\text{mm}^3$), que a candidíase oral geralmente ocorre em estádios de imunossupressão mais avançados ($\bar{X} = 230/\text{mm}^3$) e que a candidíase esofagiana, por sua vez, só se manifesta em casos de imunossupressão severa ($\bar{X} = 30/\text{mm}^3$). Justifica-se esta afirmativa com a observação de SOBEL (1993), que descreveu não haver qualquer relação entre níveis de CD4 e CVR, atribuindo a freqüente observação desta infecção em mulheres com AIDS primeiramente e principalmente a alterações da flora vaginal.

Outro quadro vaginal freqüente é a vaginose bacteriana que é descrita como a causa mais comum de corrimento vaginal em mulheres sexualmente ativas, estando presente em 35% de mulheres atendidas em clínicas de DST, em 15% a 20% de gestantes e em 5% a 15% de mulheres atendidas em Ambulatório de Ginecologia Geral (HILL, 1993).

Inicialmente chamada de vaginite inespecífica, foi renomeada como vaginose bacteriana, por se tratar de uma infestação bacteriana vaginal acentuada ($>10^7$ células/grama) acompanhada de completa ausência de processo inflamatório secundário, como costuma ocorrer nas vaginites em geral, numa flora com diminuição acentuada do número de bacilos de Doederlein.

Descreve-se a presença de *Gardnerella vaginalis* em até 97%, de *Mycoplasma sp.* em até 75% e de *Mobiluncus sp.* em até 96% de mulheres com vaginose bacteriana, comparada a 40%, 13% e 6% respectivamente em mulheres sem vaginose (BISWAS, 1993). O critério utilizado para o diagnóstico pode ser clínico (ANSEL et al., 1983) ou bacterioscópico (SPIEGEL, ANSEL, HOMES, 1983; NUGENT, KROHN, HILLER, 1991) e considera sempre corrimento característico pH acima de 4,5, teste de "whiff" positivo, a presença dos organismos, bem como de "clue cells" e ausência ou diminuição acentuada de polimorfonucleares, e lactobacilos de Doderlein.

Parece haver consenso de que a presença dos lactobacilos produtores de H_2O_2 , normalmente existentes na flora vaginal, promove uma proteção ecológica natural contra a instalação da vaginose bacteriana (HILLIER et al., 1993) e que a reposição da flora com lactobacilos não produtores de peróxido de hidrogênio não altera o curso da doença (PAHLSON & LARSSON, 1991).

De extremo interesse é a afirmação de HILL (1993), de que a presença de vaginose bacteriana poderia induzir susceptibilidade a outras infecções, entre elas as corioamniotites, endometrites puerperais, doença inflamatória pélvica e infecções pós-operatórias. Em relação à infecção feminina pelo HIV, concentrações normais de lactobacilos produtores de H_2O_2 ($8,4 \times 10^6/ml$) pareceram ter um efeito viricida sobre o HIV extracelular, associando novamente a alteração da flora vaginal com a susceptibilidade à transmissão feminina do HIV (KLEBANOFF & COOMBS, 1991)

Finalmente, o *Trichomonas vaginalis* aparece em duas formas biológicas (ou estados morfofisiológicos): na forma trofozoítica flagelar, mais conhecida e responsável pela manifestação clínica da doença, e na forma pseudocística aflagelar intra-epitelial, que pode existir silenciosamente. KRVAVAC (1992) sugeriu que a transformação da segunda para a primeira forma ocorre principalmente devido à queda dos mecanismos de defesa do hospedeiro, justificando a razão do aumento da frequência de tricomoníase vaginal em mulheres infectadas pelo HIV que, quando comparado ao dos homens, só ocorre no estágio avançado da doença.

A susceptibilidade do organismo feminino para a tricomoníase parece estar relacionada a dois fatores: a facilitação exposta pela presença do estrogênio na mulher e a presença do zinco no líquido seminal como fator protetor (MARTINOTTI, MUSSO, SAVOIA, 1988). Além disso, estão envolvidos na fisiopatogênese da tricomoníase vaginal fatores relacionados ao sistema de defesa do hospedeiro e os fatores intrínsecos do próprio protozoário. Um dos mais importantes aspectos relacionados à agressividade do microrganismo é a sua capacidade de aderência celular: quanto maior a aderência celular, maior é a sua capacidade de divisão celular e de citotoxicidade. Segundo GRAVES & GARDNER (1993), o *Trichomonas vaginalis* produz ácido láctico e ácido acético e estas substâncias, além de um efeito citocida, apresentam principalmente um efeito hemolítico que se incrementa com o aumento dos níveis do pH vaginal.

Mesmo já tendo sido identificadas imunoglobulinas séricas específicas contra o antígeno de superfície - do *Trichomonas vaginalis* (cisteína protease) -, a imunidade humoral não é bem clara e suspeita-se que representa pouco ou nenhum papel na defesa do hospedeiro. É proposto que a imunidade humoral pode atuar de forma a potencializar a opsonização do parasita pelas imunoglobulinas G, facilitando, assim, a fagocitose de macrófagos. A imunidade celular, por sua vez, também só será efetiva quando houver um ataque maciço dos linfócitos-T ao protozoário, pois o *Trichomonas* libera substâncias citostáticas para estes linfócitos (GRAVES &

GARDNER, 1993). Entretanto, a infestação vaginal pelo *Trichomonas* é acompanhada de um aumento proporcional do número de leucócitos, e esta resposta teria um efeito deletério sobre o hospedeiro porque, durante o processo oxidativo, que destrói o *Trichomonas*, há liberação de enzimas lisossômicas e radicais livres lesando células epiteliais, piorando a lesão celular local (BUCHVALD et al., 1992).

Apesar do *Trichomonas vaginalis* ter a capacidade de carrear consigo ao trato genital superior outros microrganismos, tais como a *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Mycoplasmas*, vírus e outras bactérias (GRAVES & GARDNER, 1993), ESTAMBALE & KNIGHT (1992), estudando infecções protozoárias em pacientes HIV soropositivas, propuseram que a razão da tricomoníase vaginal estar envolvida como fator de risco para a transmissão heterossexual do HIV, tanto no sentido de se infectar como de infectar, repousa justamente sobre a evidência do processo inflamatório com o aumento do número de células-alvos na vagina de mulheres com tricomoníase vaginal.

Condições tão comuns como as descritas fazem do ambiente vaginal um terreno naturalmente propício para a disseminação do HIV. Infelizmente, ainda esbarra-se na falta de informações para traçar um perfil do que vem a ser encontrado com maior frequência na flora de mulheres infectadas pelo HIV. Tanto do ponto de vista da composição da flora como da presença de patógenos neste ambiente, as informações

são escassas, não se encontrando na literatura atual uma descrição clara do que ocorre na flora microbiana vaginal destas mulheres.

Resta interrogar se existem diferenças da flora vaginal de mulheres portadoras e não portadoras do HIV e se estas diferenças estariam relacionadas ao estágio da doença. Não obstante a necessidade de se conhecer tal flora, está a necessidade de levar ao conhecimento dos ginecologistas que o diagnóstico clínico de vulvovaginite freqüentemente é incorreto, como demonstrado por GIRALDO et al. (1994). Desta forma, ainda há dúvidas se a dificuldade do diagnóstico clínico de vulvovaginite, que existe na população geral, mantém-se, eleva-se ou diminui de acordo com o estágio imunológico da paciente.

Um estudo elucidatório dessas questões traz consigo várias razões consistentes:

Em primeiro lugar, o conhecimento da ecologia vaginal de mulheres em diferentes estados imunológicos, somando-se às novas pesquisas na área da imunologia da vagina, trará, com certeza, informações muito valiosas ao entendimento da transmissibilidade heterossexual do HIV.

Em segundo lugar, se um determinado tipo de flora microbiana for mais comum em mulheres com imunossupressão, poderá sugerir-se que todas as mulheres com tal flora submetam-se ao exame laboratorial para pesquisa do HIV.

Um terceiro possível efeito positivo deste estudo diz respeito à profilaxia. É sabido ser razoável a conduta do uso de alguns antibióticos profiláticos em indivíduos infectados, como por exemplo o uso do bactrin® na prevenção de pneumonias por *Pneumocystis carinii*. Assim, se houver uma alteração típica da flora vaginal de mulheres imunossuprimidas, poderão ser elaborados protocolos testando drogas preventivas à desorganização da flora, avaliando o seu custo/benefício.

Finalmente, ainda neste estudo, poderá orientar-se aos ginecologistas como procederem, o que esperarem do exame ginecológico e com que segurança interpretarem a observação de corrimentos vaginais nestas mulheres. Para esclarecer alguns destes questionamentos, elaborou-se um estudo clínico analítico controlado onde se procedeu a uma avaliação da flora vaginal de 77 mulheres portadoras do HIV e 75 não portadoras do HIV com risco para a doença, e um cálculo do IAC envolvido no diagnóstico de cada mulher.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Comparar a flora microbiana vaginal de mulheres HIV soropositivas com mulheres HIV soronegativas sob *risco evidente* para esta infecção.

2.2. Objetivos Específicos

Entre mulheres HIV soropositivas com AIDS, HIV soropositivas sem AIDS e HIV soronegativas sob risco evidente da infecção pelo HIV:

- Determinar e comparar a frequência relativa das diferentes infecções vaginais.
- Descrever e comparar a flora microbiana vaginal.
- Comparar o processo inflamatório vaginal.
- Comparar o diagnóstico clínico do conteúdo vaginal com o diagnóstico laboratorial, estabelecendo o IAC.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Tipo de Estudo

Estudo clínico analítico controlado (corte transversal).

3.2. Tamanho Amostral

Considerando que a frequência de candidíase vaginal observada em pacientes portadoras do HIV é próxima a 41% (MAIMAN et al., 1991) e a frequência de candidíase observada entre pacientes que procuram atendimento no Ambulatório de Infecções Genitais (AIG) varia em torno de 15% (AIG/CAISM/UNICAMP) e considerando uma diferença desejada entre a proporção amostral e populacional de 15% para um nível de significância de 5% ($\alpha = 5\%$), foi calculado o tamanho amostral de 150 casos, sendo 75 mulheres soropositivas e 75 soronegativas.

3.3. Seleção da Amostra

A amostra utilizada para este estudo constituiu-se de mulheres HIV soropositivas provenientes de toda região de abrangência da UNICAMP, vindas por livre demanda ou freqüentemente encaminhadas por outras clínicas do HC, com destaque à Disciplina de Moléstias Infecciosas. As mulheres HIV soronegativas foram provenientes do AIG ou Ambulatório de Ginecologia Geral, quando com risco evidente identificado, assim como constituíram-se de parceiras de homens infectados acompanhados no Ambulatório de Moléstias Infecciosas.

3.3.1. Critérios de Inclusão

Foram incluídas no estudo todas as mulheres atendidas no AIG do CAISM entre fevereiro de 1994 e julho de 1995 (época em que atingiu-se o número desejado), que tiveram exame sorológico para HIV positivo pela técnica de ELISA e confirmação pelo teste de Western blot, ou por um segundo exame positivo pela técnica de ELISA. Também foram incluídas no estudo todas as mulheres atendidas no mesmo Ambulatório com *risco evidente* de infecção pelo HIV após o resultado de pelo menos um exame sorológico negativo para HIV pela técnica de ELISA. Foi considerado *risco evidente*: a presença de uma DST, o convívio sexual desprotegido com um parceiro sabidamente portador do HIV e com a afirmação de ser profissional do sexo em exercício, tendo história pregressa de DST positiva. Desta forma, foram inicialmente

incluídas no estudo 101 mulheres portadoras do HIV e 97 mulheres com sorologia negativa, das quais 24 do primeiro grupo e 22 do segundo, que foram posteriormente excluídas por problemas metodológicos descritos nos critérios de exclusão.

3.3.2. Critérios de Exclusão e Não-Inclusão

- Mulheres que por qualquer razão não puderam submeter-se a um exame ginecológico.
- Mulheres que estavam sofrendo de síndrome imunodeficitária causada por outra razão que não pelo HIV.
- Gestantes e puérperas até o 3º mês, devido à imunossupressão fisiológica inerente a este período.
- Mulheres das quais não foi obtida a amostra do material da secreção vaginal na primeira consulta.
- Mulheres com resultados laboratoriais incompletos ou exames extraviados.
- Mulheres usuárias de DIU.

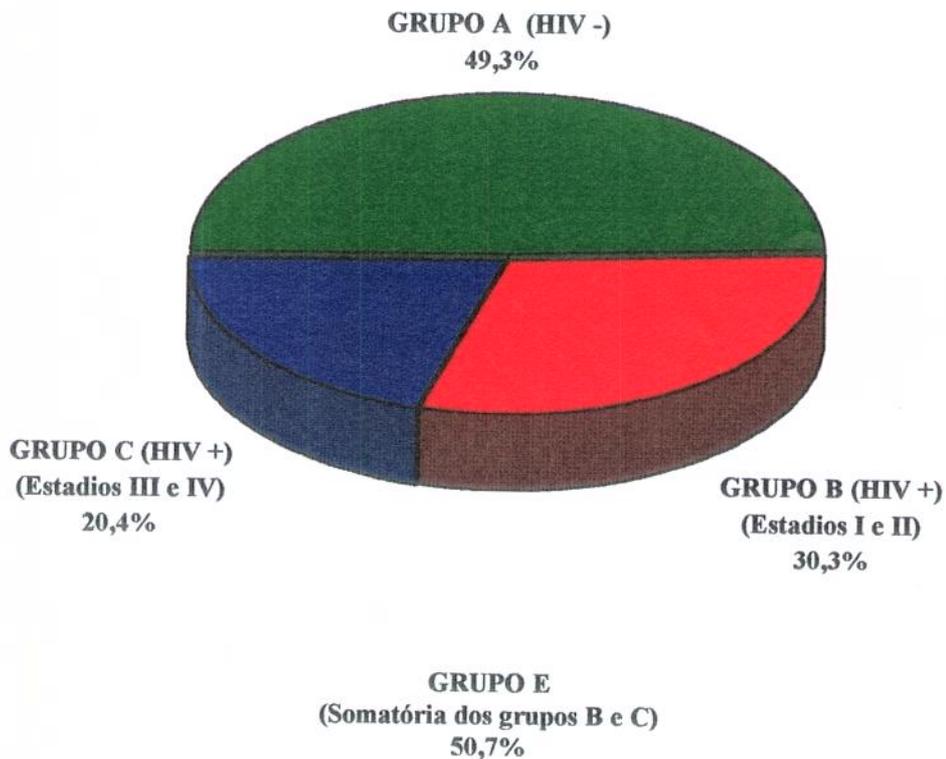
3.3.3. Critérios de Classificação

Nas pacientes portadoras do HIV foi utilizado o critério do CDC (1986) para classificação do estágio clínico da infecção no dia da inclusão no estudo (ANEXO 2). Desta forma, foram criados, para fins do estudo, três grupos (A, B e C) segundo o

estádio imunológico clínico da paciente; e, posteriormente, para efeito de análise estatística, criou-se um quarto grupo (E), constituído por todas as pacientes soropositivas, sendo, assim, a somatória dos grupos B e C (GRÁFICO 1).

GRÁFICO 1

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DA AMOSTRA SEGUNDO A SOROLOGIA
PARA HIV E A CLASSIFICAÇÃO DO CDC 1986



GRUPO A - 75 mulheres com teste sorológico para o HIV negativo consideradas de *risco evidente* para infecção pelo HIV.

GRUPO B - 46 mulheres comprovadamente portadoras do HIV subclassificadas nos estádios I e II da classificação do CDC de 1986 (ANEXO 2).

GRUPO C - 31 mulheres comprovadamente portadoras do HIV subclassificadas nos estádios III e IV da classificação do CDC (1986) (ANEXO 2).

GRUPO E - 77 mulheres comprovadamente portadoras do HIV, sem distinção da classificação do CDC, sendo a somatória dos grupos B e C.

3.4. Coleta de Dados

A coleta dos dados foi feita utilizando-se um livro onde foram anotados: o número do caso no estudo, o número da paciente no registro do AIG, o número do registro da paciente no arquivo médico (HC), suas iniciais, o resultado da sorologia para o HIV e um espaço para checar a completude das informações, divididas em três seções: anamnese, exame físico e exames complementares. Também utilizou-se na coleta de dados uma única ficha, que continha questões pré-codificadas e outras cujas

respostas foram anotadas textualmente. A ficha foi pré-testada em 22 casos, sofrendo correções na codificação de suas três seções que resultaram no ANEXO 1. A fase do pré-teste motivou melhorias na tabulação da ficha na coleta e armazenamento dos exames.

Foi realizada uma anamnese dirigida à questão das infecções genitais, atentando para os dados de perfil social, ginecológico e da atividade sexual. Também anotou-se nesta anamnese o uso atual de medicamentos e a queixa principal. Em seguida, executou-se um exame físico geral e ginecológico completo, sendo apenas o último anotado no ANEXO 1. Caso fosse detectada alguma alteração no primeiro-exame clínico, a paciente era encaminhada no final da consulta ao Ambulatório pertinente. Completou-se o exame ginecológico com a coleta de material para o exame bacterioscópico, a aferição do pH da secreção vaginal e a realização do teste de “whiff”, conforme descrito a seguir:

Bacterioscopia da secreção vaginal - foi realizada com duas amostras de material colhido da parede vaginal lateral no seu terço superior, utilizando-se espátula de madeira estéril. A primeira amostra foi depositada sobre uma lâmina de vidro para leitura após a coloração de Gram e a segunda amostra depositada em um frasco com 1ml de solução salina para leitura "a fresco". As duas amostras foram encaminhadas devidamente identificadas ao Laboratório de Microbiologia do HC, onde foram processadas e lidas num aumento de 400 vezes ao exame direto “a fresco” e num

aumento de 1.000 vezes ao exame do Gram em microscopia óptica de campo claro. Todos os exames foram processados no prazo máximo de duas horas, a contar do momento da coleta.

Aferição do pH da secreção vaginal - era feita colhendo-se secreção da parede vaginal lateral no seu terço superior com espátula de madeira, evitando todo e qualquer contato com o muco cervical. O material era aplicado sobre uma fita colorimétrica de graduação seqüencial por unidade de 0 a 14, marca MERCK, e a leitura era executada após um minuto de contato. A aferição do pH foi utilizada para corroborar o diagnóstico etiológico das vulvovaginites.

Teste de “whiff” - era realizado adicionando-se uma gota de solução de KOH a 10% sobre uma gota da secreção vaginal. O teste de “whiff” foi realizado para corroborar o diagnóstico etiológico das vaginites. Todas as pacientes foram atendidas no AIG do CAISM, priorizando-se o atendimento na primeira fase do ciclo catamenial, salvo os casos de espaniomenorréia ou de problemas sociais.

3.5. Variáveis

3.5.1. Variáveis Dependentes

- Tipo de flora
- Diagnóstico microbiológico final
- Processo inflamatório vaginal
- Conteúdo vaginal
- IAC

3.5.2. Variáveis Independentes

Principal

- Grupos em estudo

Secundárias

- Idade
- Estado marital
- Tipo de união conjugal
- Escolaridade
- Antecedentes obstétricos
- Número de parceiros
- Idade na primeira relação sexual completa
- História pregressa de DST
- Uso de medicação
- Queixa ginecológica
- Faixa do pH

3.6. Definições e Conceitos

Definiram-se, nesta seção, todas as categorias das variáveis em estudo, bem como os critérios e os conceitos utilizados para determinação de várias destas categorias.

Tipo de Flora

Utilizando-se o detalhado laudo do Laboratório de Microbiologia do HC, codificaram-se os resultados encontrados nas categorias tipo I, II e III, conforme segue (BOZZINI, 1993; LINHARES et al., 1995):

- **Flora tipo I:** Presença de células epiteliais, raros polimorfonucleares ou ausência destes; flora bacteriana representada por 90% a 95% de lactobacilos de Doderlein e 5% a 10% por outros gêneros bacterianos.
- **Flora tipo II:** Presença de células epiteliais, raros a numerosos polimorfonucleares; flora bacteriana representada por cerca de 50% de lactobacilos de Doderlein e 50% por outros gêneros bacterianos.
- **Flora tipo III:** Presença de células epiteliais, raros a numerosos polimorfonucleares; flora bacteriana com ausência de lactobacilos de Doderlein e 100% por outros gêneros bacterianos.

Diagnóstico Microbiológico Final

- **Flora Normal:** Flora do tipo I, na ausência de candidíase, tricomoníase e vaginose bacteriana.
- **Flora Anormal sem Agente Etiológico Identificado:** Flora do tipo II ou III, na ausência de candidíase, tricomoníase e vaginose.
- **Candidíase vaginal:** Visibilização de elementos leveduriformes e/ou filamentos micelianos no exame bacterioscópico "a fresco" e/ou na bacterioscopia após a coloração pelo Gram da secreção vaginal (pH < 3,8).
- **Tricomoníase vaginal:** Visibilização do *Trichomonas vaginalis* no exame bacterioscópico "a fresco" de secreção vaginal e/ou na bacterioscopia após a coloração por Gram (pH > 4,5).
- **Vaginose bacteriana:** Sempre que presentes na prova presuntiva, pelo menos quatro dos seguintes parâmetros (BLACKWELL & BARLOW, 1982; AMSEL, 1983; SPIEGEL, 1989; NUGENT et al., 1991):

Corrimento homogêneo acinzentado

pH > 4,5

Teste de "whiff" positivo

Ausência de lactobacilos de Doderlein

Presença de "clue cells" e *Gardnerella vaginalis*

Polimorfonucleares raros ou ausentes

Processo Inflamatório Vaginal

A partir dos resultados da bacterioscopia, classificou-se a intensidade do processo inflamatório em relação diretamente proporcional à análise quantitativa de polimorfonucleares por campos microscópicos, como se segue:

Ausente - ausente em todo o esfregaço.

Leve - de um a três.

Moderado - de quatro a dez.

Acentuado - quando mais de dez.

Conteúdo Vaginal

Secreção endovaginal encontrada no exame especular, classificada em duas categorias:

- a) **Normal** - quando não havia qualquer conteúdo vaginal ou quando havia secreção em pequena quantidade, com textura de muco, de aspecto límpido e translúcido, sem odor.
- b) **Anormal (\cong corrimento)** - quando havia conteúdo vaginal em moderada a grande quantidade ou de aspecto turvo, opalescente, com texturas distintas de mucóide ou com odor forte e desagradável. A presença do corrimento foi detalhada pelas seguintes características:

- **Quantidade do corrimento:** Volume de secreção vaginal encontrado na observação do exame especular: pouco se umedecido, moderado se formasse coleção no fundo de saco posterior e abundante se encobrisse o colo e/ou se exteriorizasse pelo intróito vaginal.
- **Cor do corrimento:** Coloração predominante da secreção vaginal definida entre as categorias amarela, branca, verde, marrom e cinza.
- **Textura do corrimento:** Aspecto da composição física do corrimento, definido como homogêneo quando inteiramente fluido e heterogêneo quando presentes partículas densas em meio a fluido ou quando pastoso ou com grumos.
- **Odor do corrimento:** Cheiro do corrimento ao natural, definindo como positivo quando semelhante ao odor de peixe e negativo caso contrário.

Índice de Acerto Clínico

É definido percentualmente considerando “quantas vezes” o examinador fez a hipótese diagnóstica correta. Para isso, foi aplicada a equação abaixo para cada um dos seguintes diagnósticos microbiológicos finais: - Flora normal - Flora anormal sem agente etiológico identificado - Candidíase - Tricomoníase - Vaginose bacteriana.

$$\frac{\text{n}^\circ \text{ de hipóteses diagnósticas corretas}}{\text{n}^\circ \text{ de casos confirmados}}$$

Idade: Idade em anos completos à época do exame;

Estado Marital: Situação conjugal da paciente no momento da consulta;
(casada, solteira, amasiada, viúva, separada)

Tipo de União Conjugal: Estável se casada ou amasiada, e não estável se viúva, solteira ou separada;

Escolaridade: Anos completos de estudo subdivididos em: nenhum, primeiro, segundo e terceiro grau;

Antecedentes Obstétricos: Número de gestações, partos e abortos durante a vida;

Número de Parceiros: Número total de parceiros masculinos com quem a paciente já manteve relação sexual completa durante a vida;

Idade na Primeira Relação Sexual Completa: Idade em anos completos da época em que teve a primeira relação sexual completa com parceiro de sexo oposto;

História Progressiva de DST: História positiva ou negativa de DST anterior à consulta referida pela paciente;

Uso de Medicação: História positiva ou negativa de uso de antibiótico, antifúngico, antiviral ou antiprotozoário nos últimos três meses que antecederam a primeira consulta;

Queixa ginecológica: Presença ou não de alguma queixa, objetiva ou subjetiva, no ato da primeira consulta;

Faixa de pH: Baixo se $< 3,8$ - normal se $\geq 3,8$ e $\leq 4,5$ - alto de $> 4,5$.

Resultado do teste de "whiff": 1) Positivo - quando exala odor fétido semelhante a "peixe podre"; 2) Negativo - caso contrário.

Hipótese diagnóstica do médico examinador

A hipótese do médico examinador definiu sua impressão do conteúdo vaginal observado em duas categorias:

- a) **Normal:** ausente ou presente em qualquer quantidade de aspecto mucóide, límpido e sem odor.
- b) **Anormal:** se presente um conteúdo vaginal de textura não mucóide, e/ou colorido e/ou com odor. A hipótese diagnóstica etiológica definiu-se nas categorias abaixo, segundo o aspecto clássico descrito na literatura (LINHARES, BAGNOLI, HALBE, 1993).
 - **Candidíase** - corrimento branco, heterogêneo, grumoso, aderido à mucosa, acompanhado ou não de sinais flogísticos locais.
 - **Tricomoniase** - corrimento esverdeado ou amarelo-esverdeado, homogêneo, bolhoso, com odor fétido ou não.

- *Vaginose bacteriana* - corrimento branco-acinzentado, homogêneo, podendo haver bolha, com odor fétido.
- *Inconclusivo* - qualquer corrimento não correspondente (exatamente) com as categorias descritas acima.

3.7. Processamento e Análise de Dados

As fichas (ANEXO 1) foram armazenadas em ordem numérica de atendimento. Os resultados da bacterioscopia foram posteriormente transferidos para as fichas já parcialmente preenchidas pela anamnese e exame físico na ocasião da primeira consulta.

Todas as fichas foram cuidadosamente revisadas para observar a completude das informações. Pacientes com fichas incompletas foram desconsideradas do estudo. Os dados foram introduzidos num arquivo QES do programa Epi Info 5.0 (DEAN et al., 1990) especialmente criado para este trabalho, utilizando-se o artifício “check” para verificação de consistência dos dados. Em seguida, os dados foram importados para o programa SAS no Setor de Estatística da Faculdade de Ciências Médicas, onde foi analisado por dois estatísticos.

Iniciou-se com uma análise para a descrição das características de cada um dos quatro grupos considerados, verificando a homogeneidade da amostra (Definição da Amostra, *item 4.1.*). Foram montadas tabelas analisando-se cada uma das variáveis

do estudo pelos testes de Qui-Quadrado ou Exato de Fisher (CONOVER, 1971), de acordo com os grupos. Na análise das médias, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis (CONOVER, 1971). Para cada tabela foram realizados dois cálculos estatísticos comparando os grupos A com B e com C e comparando os grupos A com E. Se a análise comparativa inicial (A, B, C) demonstrasse um resultado significativo, então era repetida a análise através de um teste de Qui-Quadrado, que procurava exatamente entre quais grupos existia a diferença.

Em seguida, utilizou-se os modelos de regressão logística, identificando os fatores associados a cada uma das infecções (HOSMER & LEMESHOW, 1989). Para isso, foram considerados os seguintes valores dicotomizados para as seguintes variáveis:

VARIÁVEIS DEPENDENTES

Corrimento	sim	(1)	não	(0)
Tricomoniase	sim	(1)	não	(0)
Candidíase	sim	(1)	não	(0)
Vaginose bacteriana	sim	(1)	não	(0)
Flora vaginal	anormal	(1)	normal	(0)

VARIÁVEIS INDEPENDENTES

Estado marital	estável	(0)	instável	(1)
Número de gestações	até 2	(0)	3 ou mais	(1)
Número de abortos	nenhum	(0)	1 ou mais	(1)
Número de parceiros	até 2	(0)	3 ou mais	(1)
História de DST	não	(0)	sim	(1)
Uso de remédios	sim	(0)	não	(1)
Idade na 1ª relação sexual	15 ou mais	(0)	até 14	(1)

3.8. Aspectos Éticos

O presente estudo foi analisado e aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética do CAISM/UNICAMP. Como a metodologia não incluiu nenhuma alteração na rotina normal do AIG, não se considerou necessária a realização do consentimento informado às pacientes. A identificação das pacientes foi mantida em sigilo, tendo acesso aos dados apenas os profissionais envolvidos na pesquisa. Não houve riscos a estas pacientes e foi garantido o acompanhamento no mesmo Ambulatório, fora do âmbito desta pesquisa. Foram cumpridas as recomendações do "Guiding Medical Doctors in Biomedical Research Involving Human Subjects" da Declaração de Helsinki, de 1964, com as diversas modificações já ocorridas, sendo a última a de Hong Kong, 1989.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Definição da Amostra

Aqui se caracteriza a amostra com dados pessoais inerentes às pacientes, independentemente da pesquisa.

A idade média do grupo A foi de 29 anos (DP = 9), do grupo E foi de 31 anos (DP = 8), sendo que nos grupos B e C foram respectivamente 32 (DP = 8) e 30 anos (DP = 8). A análise estatística não mostrou diferença entre os grupos ($p = 0,198$).

Observou-se um maior percentual de mulheres viúvas e separadas nos grupos B e C que no grupo A e maior percentual de mulheres casadas no grupo A (TABELA 1).

TABELA 1
DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO ESTADO MARITAL SEGUNDO OS GRUPOS EM ESTUDO

Estado marital	Grupos (%)			
	A	B	C	E
Solteira	28,0	21,7	32,2	25,9
Casada	46,7	21,7	29,0	24,7
Amasiada	20,0	26,1	22,6	24,7
Viúva	1,3	17,4	6,5	13,0
Separada	4,0	13,1	9,7	11,7
TOTAL (N)	75	46	31	77

A análise estatística do tipo de união conjugal evidenciou uma maior frequência de problemas conjugais no grupo E que no grupo A [p (AE) = 0,031].

Apesar desta diferença parecer oriunda da observação de que o grupo B tem 60% mais união não estável que o grupo A, não houve confirmação estatística desta diferença [p (ABC) = 0,092] (TABELA 2).

TABELA 2

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO TIPO DE UNIÃO SEGUNDO OS GRUPOS EM ESTUDO

União	Grupos (%)			
	A	B	C	E
Estável	66,7	47,8	51,6	49,3
Não estável	33,3	52,2	48,4	50,7
TOTAL (N)	75	46	31	77

p (ABC) = 0,092

p (AE) = 0,031

Não houve diferença entre os grupos ao se considerar escolaridade até 1º grau ou mais que 1º grau. Notou-se que em todos os grupos estudados aproximadamente 70% tinham apenas o 1º grau completo (TABELA 3).

TABELA 3

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DA ESCOLARIDADE SEGUNDO
OS GRUPOS EM ESTUDO

Escolaridade	Grupos (%)			
	A	B	C	E
Nenhuma	6,7	zero	6,5	2,6
1º grau	70,7	69,6	67,6	68,8
2º grau	13,3	13,0	19,4	15,6
3º grau	9,3	17,4	6,5	13,0
TOTAL (N)	75	46	31	77

p (ABC) = 0,637*

p (AE) = 0,405*

* Linha de corte: até 1º grau
2º grau ou mais

O grupo E apresentou um percentual de três ou mais gestações significativamente maior que o grupo A [p (AE) = 0,027], porém esta diferença não se notou na análise estatística conjunta dos grupos A, B e C [p (ABC) = 0,084].

O grupo C apresentou um percentual de um ou mais abortos maior que o grupo A, com uma diferença quase significativa [p (ABC) = 0,064].

Não houve diferença entre os grupos com relação à paridade (TABELA 4).

TABELA 4

**DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DOS ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS
SEGUNDO OS GRUPOS EM ESTUDO**

Antecedentes	Grupos (%)				p (ABC)	p (AE)
	A	B	C	E		
3 gestações ou +	29,3	45,7	48,4	46,7	0,084	0,027
3 partos ou +	20,0	28,3	25,8	27,3	0,556	0,292
1 aborto ou +	28,0	32,6	51,6	32,5	0,064	0,111
TOTAL (N)	75	46	31	77		

A idade média na primeira relação sexual completa foi de 18,0 anos (DP = 3,6) para o grupo A, 17,3 anos (DP = 4,2) para o grupo E, sendo 17,8 anos (DP = 4,3) para o grupo B e 16,6 anos (DP = 3,9) para o grupo C. Apesar da tendência observada de um início mais precoce da atividade sexual no grupo C, os grupos não diferiram entre si na análise estatística destas médias ($p = 0,068$).

A história de três ou mais parceiros durante a vida foi maior no grupo E que no grupo A [p (AE) = 0,05]. Esta diferença ainda acentuou-se na análise conjunta dos grupos A, B e C [p (ABC) = 0,003], levando à observação de que neste aspecto os grupos A e B são semelhantes, diferindo ambos do grupo C, que apresentou um percentual de três ou mais parceiros na vida - 90% maior que o grupo A e 80% maior que o grupo B (TABELA 5).

TABELA 5

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO NÚMERO DE PARCEIROS DURANTE A VIDA SEGUNDO OS GRUPOS EM ESTUDO

Número de parceiros	Grupos (%)			
	A	B	C	E
1	45,3	34,8	16,2	27,3
2	16,1	23,9	9,7	18,2
3	13,3	10,9	32,2	19,5
4 ou +	25,3	30,4	41,9	35,0
TOTAL (N)	75	46	31	77

p (ABC) = 0,003*

p (AE) = 0,05*

* Linha de corte: até 2

3 ou +

A prevalência da história progressiva positiva de DST no grupo C é 2,6 vezes maior que no grupo A. A análise estatística conjunta de A, B e C confirmou esta diferença [$p(ABC) = 0,021$] (TABELA 6).

TABELA 6

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO ANTECEDENTE DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS SEGUNDO OS GRUPOS EM ESTUDO

Antecedentes de DST	Grupos (%)			
	A	B	C	E
Positivo	14,7	21,7	38,7	28,6
Negativo	85,3	78,3	61,3	71,4
TOTAL (N)	75	46	31	77

$p(ABC) = 0,021$

$p(AE) = 0,057$

A análise da história pregressa de cada DST evidenciou que o grupo A apresentava menos hepatite e sífilis que o grupo E. A história pregressa de herpes também foi mais comum no grupo C que nos grupos A e B. Por outro lado, o grupo A teve mais história pregressa de HPV e gonorréia que os outros grupos (TABELA 7).

TABELA 7

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS DAS MULHERES COM ANTECEDENTE DE DST POSITIVO SEGUNDO OS GRUPOS EM ESTUDO

DST	Grupos (%)			
	A	B	C	E
HPV	50	40	44	43
Gonorréia	25	20	6	11
Hepatite	0	10	6	8
Herpes	8	0	19	11
Sífilis	17	30	25	27
TOTAL (N)	12	10	16	26

Nota: O número de pacientes com história positiva de DST foi: 11 no grupo A, 10 no grupo B, 12 no grupo C e 22 no grupo E, porém algumas pacientes tinham história positiva para mais de uma DST.

O uso de medicação pelo grupo E foi ao redor de 11 vezes maior que pelo grupo A [p (AE) < 0,001]. Desmembrando este fato, observou-se que o uso de medicação pelo grupo C foi aproximadamente 18 vezes maior que pelo grupo A e quase o triplo que pelo grupo B. O grupo B, por sua vez, usava medicação em uma frequência aproximadamente seis vezes maior que o grupo A [p (ABC) < 0,001].

No grupo A, os 4% de remédios usados eram todos antibióticos.

No grupo B, havia 19,6% de uso de antibióticos, 8,7% de uso de antivirais e 4,3% de uso de antimicóticos.

No grupo C, 64,5 foi o percentual de uso de antibióticos, 38,7% de uso de antimicóticos e igual número de antivirais (TABELA 8).

TABELA 8

PERCENTAGEM DE USO DE MEDICAÇÃO SEGUNDO
OS GRUPOS EM ESTUDO

Uso de medicação	Grupos (%)			
	A	B	C	E
Sim	4,0	26,1	70,9	44,6
TOTAL (N)	75	46	31	77

p (ABC) = < 0,001

p (AE) = < 0,001

4.2. Resultados da Análise

A seção de resultados será apresentada na mesma seqüência em que os dados foram coletados no ANEXO 1.

O grupo E apresentou menos queixas que o grupo A [p (AE) < 0,001]. O grupo B apresentou aproximadamente 2,7 vezes menos queixas que o grupo A e 2,5 vezes menos queixas que o grupo C [p (ABC) < 0,001], porém não se observou diferença significativa entre os grupos A e C.

Com relação à quantidade de queixas, observou-se que o grupo E apresentou um percentual de mais de uma queixa quase quatro vezes maior que o grupo A [p (AE) = 0,004]. Pode-se bem visualizar esta diferença no alto índice de múltiplas queixas do grupo C [p (ABC) = 0,001] (TABELA 9).

TABELA 9

**DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DA PRESENÇA DE QUEIXAS
SEGUNDO OS GRUPOS EM ESTUDO**

Queixa	Grupos (%)			
	A	B	C	E
Sem	20,0	50,0	19,4	37,7
1 queixa	74,7	37,0	47,3	41,5
+ de 1 queixa	5,3	13,0	32,3	20,8
TOTAL (N)	75	46	31	77

Com e sem queixa:

p (ABC) = < 0,001

p (AE) = < 0,001

Com mais de uma queixa e com uma ou menos queixas:

p (ABC) = 0,001

p (AE) = 0,004

As queixas variam de grupo para grupo, sendo as mais comuns: verrugas no grupo A, ausência de queixas no grupo B e corrimento no grupo C. A queixa de corrimento foi observada em todos os grupos (TABELA 10).

TABELA 10

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS QUEIXAS SEGUNDO OS GRUPOS EM ESTUDO

Queixa	Grupos (%)			
	A	B	C	E
Sem	19,0	43,4	13,9	30,2
Corrimento	24,1	22,5	34,9	28,2
Verruga	39,2	3,8	9,3	6,2
Prurido	2,5	17,0	13,9	15,6
Dor	8,9	5,7	4,7	5,2
Menstrual	1,3	5,7	11,6	8,4
Úlcera	2,5	1,9	4,7	3,1
Disúria	zero	zero	4,7	2,1
Mamária	zero	zero	2,3	1,0
Nódulo	2,5	zero	zero	zero
TOTAL (N)	79	53	43	96

A presença de conteúdo vaginal anormal evidenciada no exame especular foi bastante elevada em todos os grupos, sem diferenças estatísticas entre eles [p (ABC) = 0,319] [p (AE) = 0,135] (TABELA 11). Entretanto, a análise por Regressão Logística confirmou uma associação positiva da presença do corrimento com o pior estágio clínico imunológico das pacientes (p= 0,0152).

TABELA 11

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO CONTEÚDO VAGINAL
SEGUNDO OS GRUPOS EM ESTUDO

Conteúdo Vaginal	Grupos (%)			
	A	B	C	E
Normal	38,7	28,3	25,8	27,3
Anormal (≅ corrimento)	61,3	71,7	74,2	72,7
TOTAL (N)	75	46	31	77

p (ABC) = 0,319

p (AE) = 0,135

Não houve diferença entre os grupos quando observada a quantidade, a textura e o odor do corrimento. A cor predominante dos corrimentos foi branca (TABELA 12).

TABELA 12

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS CARACTERÍSTICAS DOS CORRIMENTOS OBSERVADOS SEGUNDO OS GRUPOS EM ESTUDO

Variáveis	Grupos (%)				p (ABC)	p (AE)
	A	B	C	E		
Quantidade					0,512	0,738
Pouca	41,3	51,5	30,4	42,8		
Moderada	36,9	27,3	34,8	30,3		
Abundante	21,8	21,2	34,8	26,9		
Textura					0,601	0,735
Homogênea	58,5	60,6	47,8	55,3		
Heterogênea	41,5	39,4	52,2	44,7		
Odor					0,359	0,293
Positivo	13,0	3,0	8,7	5,3		
Negativo	87,0	97,0	91,3	94,7		
Cor						
Amarela	13,0	3,0	26,1	12,5		
Branca	78,4	94,0	69,6	83,9		
Verde	zero	zero	4,3	1,8		
Marrom	4,3	3,0	zero	1,8		
Cinza	4,3	zero	zero	zero		
TOTAL (N)	46	33	23	56		

Não houve diferença significativa na média do pH obtido entre os grupos (TABELA 13). O percentual de pH considerado anormal (baixo e alto) não variou estatisticamente entre os grupos, apesar da maior tendência ao anormal no grupo C (TABELA 14).

TABELA 13

MÉDIA DO PH DO CONTEÚDO VAGINAL SEGUNDO
OS GRUPOS EM ESTUDO

	Grupos (%)			
	A	B	C	E
Média	4,5	4,4	5,0	4,7
DP	1	1	2	1
TOTAL (N)	75	46	31	77

(Kruskal-Wallis $p = 0,064$)

TABELA 14

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS FAIXAS DE PH SEGUNDO
OS GRUPOS EM ESTUDO

pH	Grupos (%)			
	A	B	C	E
Baixo	12,0	13,0	6,5	10,5
Normal	56,0	60,9	48,4	55,8
Alto	32,0	26,1	45,1	33,7
TOTAL (N)	75	46	31	77

$p(ABC) = 0,492$

$p(AE) = 0,940$

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

Algumas vezes, mais de um agente estava presente numa mesma paciente. Isto ocorreu três vezes no grupo A, quatro vezes no grupo B e seis vezes no grupo C, sendo dez vezes no grupo E (TABELA 15).

A análise por Regressão Logística não identificou nenhuma variável associada à candidíase ou à vaginose. Não foi realizada a Regressão Logística para a variável tricomoníase, devido ao pequeno número de casos a serem analisados.

TABELA 15

PERCENTAGEM DO DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO
FINAL SEGUNDO OS GRUPOS EM ESTUDO

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

A flora predominante em todos os grupos estudados foi a flora do tipo III. Apesar da tendência observada a menor frequência da flora tipo I e maior frequência da flora tipo III entre as mulheres com AIDS, esta diferença não obteve suporte estatístico [$p(ABC) = 0,328$] (TABELA 16). Ao se analisar a flora normal (Tipo I) e a flora anormal (Tipo II e III), esta tendência do grupo C à flora anormal acentua-se [$p(ABC)=0,055$].

A análise de Regressão Logística identificou o uso de medicação como variável independente associada ao tipo de flora. Esta associação afirma uma relação direta do uso de medicação com a anormalidade da flora, de forma que, quanto maior a frequência do uso de medicação, maior o percentual de flora anormal ($p = 0,0041$).

TABELA 16

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO TIPO DE FLORA ENCONTRADO
SEGUNDO OS GRUPOS EM ESTUDO

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

$p(ABC) = 0,328$

$p(AE) = 0,492$

O processo inflamatório também pareceu mais acentuado no grupo C, porém esta impressão não se confirmou na análise estatística bivariada [p (ABC) = 0,060] (TABELA 17).

A análise de Regressão Logística, no entanto, pôde relacionar o grupo e o uso de medicação à presença do processo inflamatório vaginal. O processo inflamatório relacionou-se diretamente ao estágio clínico imunológico das mulheres. Assim, quanto pior o estágio clínico imunológico, maior o processo inflamatório detectado ($p = 0,0230$). Da mesma forma, quanto maior a frequência de uso de medicação, pior também o processo inflamatório vaginal ($p = 0,0475$).

TABELA 17

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DA INTENSIDADE DO PROCESSO INFLAMATÓRIO OBSERVADO SEGUNDO OS GRUPOS EM ESTUDO

Processo Inflamatório	Grupos (%)			
	A	B	C	E
Ausente	22,7	10,8	6,4	9,1
Leve	37,3	41,3	35,5	38,9
Moderado	18,7	32,6	19,3	27,3
Acentuado	21,3	15,2	38,7	24,7
TOTAL (N)	75	46	31	77

p (ABC) = 0,060

p (AE) = 0,118

Considerando a hipótese diagnóstica do examinador, houve mais suspeitas de conteúdo vaginal anormal no grupo C que no grupo A, porém esta diferença não foi significativa [p (ABC) = 0,319] [p (AE) = 0,135] (TABELA 18).

TABELA 18

PERCENTUAL DA SUSPEITA DE CONTEÚDO VAGINAL ANORMAL
FEITA PELO MÉDICO SEGUNDO OS GRUPOS EM ESTUDO

	Grupos (%)			
	A	B	C	E
Suspeita de anormalidade	61,3	71,7	74,2	72,7
TOTAL (N)	75	46	31	77

p (ABC) = 0,319

p (AE) = 0,135

A distribuição das Hipóteses Diagnósticas (HD), feitas pelo médico examinador, encontra-se na TABELA 19. Notou-se um baixo número de HD de vaginose nos três grupos.

TABELA 19

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DA HIPÓTESE DIAGNÓSTICA DO MÉDICO EXAMINADOR SEGUNDO OS GRUPOS EM ESTUDO NOS CASOS CONSIDERADOS SUSPEITOS DE CONTEÚDO VAGINAL ANORMAL

Hipótese Diagnóstica	Grupos (%)			
	A	B	C	E
Candidíase	22,6	55,0	40,9	47,6
Vaginose	12,9	10,0	zero	4,8
Tricomoníase	6,4	5,0	4,5	4,8
Inconclusiva	58,1	30,0	54,5	42,8
TOTAL (N)	46	33	23	56

O IAC está representado nas TABELAS 20 a 23.

TABELA 20

ÍNDICE DE ACERTO CLÍNICO DO MÉDICO EXAMINADOR SEGUNDO O DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO FINAL PARA OS CASOS DO GRUPO A

	Diagnóstico				
	Flora Normal	Flora Anormal sem agente	Vaginose	Candidíase	Tricomoníase
N	20	17	24	13	3
nº Acertos	16	9	4	3	1
nº Erros	4	8	20	10	2
IAC	0,80	0,53	0,17	0,23	0,33

TABELA 21

ÍNDICE DE ACERTO CLÍNICO DO MÉDICO EXAMINADOR SEGUNDO O DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO FINAL PARA OS CASOS DO GRUPO B

	Diagnóstico				
	Flora Normal	Flora Anormal sem agente	Vaginose	Candidíase	Tricomoníase
N	11	8	17	10	4
nº Acertos	6	5	4	6	1
nº Erros	5	3	13	4	3
IAC	0,55	0,63	0,23	0,60	0,25

TABELA 22

ÍNDICE DE ACERTO CLÍNICO DO MÉDICO EXAMINADOR SEGUNDO O DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO FINAL PARA OS CASOS DO GRUPO C

	Diagnóstico				
	Flora Normal	Flora Anormal sem agente	Vaginose	Candidíase	Tricomoníase
N	4	9	9	9	6
nº Acertos	2	4	2	9	3
nº Erros	2	5	7	0	3
IAC	0,50	0,44	0,22	1,00	0,50

Nos casos com diagnóstico etiológico determinado, o IAC aumentou do grupo A para o grupo C, principalmente na candidíase, que mostrou 100% de índice de acerto no grupo C. Nos casos de flora normal ou anormal, esta tendência não foi observada (TABELA 23).

TABELA 23

ÍNDICE DE ACERTO CLÍNICO DO MÉDICO EXAMINADOR SEGUNDO O DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO FINAL PARA OS CASOS DE CADA GRUPO

Grupo	Diagnóstico				
	Flora Normal	Flora Anormal sem agente	Vaginose	Candidíase	Tricomoníase
A	0,80	0,53	0,17	0,23	0,33
B	0,55	0,63	0,23	0,60	0,25
C	0,50	0,44	0,22	1,00	0,50

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo indicam que a flora vaginal de mulheres portadoras do HIV acompanhadas no AIG é diferente da flora vaginal de mulheres soronegativas, sob risco evidente para a infecção pelo HIV, acompanhadas no mesmo Ambulatório. Indica também que esta alteração da flora é pior quanto mais avançado o estágio da doença.

Tal evidência se confirma através da observação de que as mulheres soropositivas têm uma frequência significativamente maior de tricomoníase que as mulheres soronegativas e que esta diferença ocorre às custas da alta prevalência desta infecção no grupo de mulheres com AIDS (grupo C). O percentual de tricomoníase encontrado no grupo de mulheres HIV soropositivas sem AIDS (grupo B) foi metade do encontrado no grupo de mulheres com AIDS (grupo C), e o percentual encontrado no grupo de mulheres soronegativas (grupo A) foi ainda metade do encontrado no grupo B.

Ainda como base para esta afirmativa tem-se a observação da tendência do grupo de mulheres com AIDS (grupo C) ter maior percentual de flora do tipo III e a evidência deste grupo ter um maior percentual de processo inflamatório vaginal que as mulheres soronegativas (grupo A). Dentro destes parâmetros, o grupo de mulheres apenas portadoras (grupo B) apresentou um percentual situado entre aqueles das soronegativas (grupo A) e das com AIDS (grupo C), sempre deixando subentendido que as alterações ocorrem relacionadas ao estágio clínico imunológico da doença e/ou também relacionadas às associações que invariavelmente estão presentes com a piora do estágio, como por exemplo o uso de medicação, que a própria análise estatística comprovou.

Os resultados desta pesquisa também indicam que a dificuldade no diagnóstico clínico de candidíase diminui de acordo com a piora do estado clínico imunológico da paciente. Porém, para as demais alterações da flora, a dificuldade no diagnóstico clínico mantém-se.

Suporta esta afirmação a análise do IAC para candidíase, que foi de 23% no grupo de soronegativas (grupo A) e de 100% no grupo de portadoras sintomáticas (grupo C). Os IAC para as demais alterações da flora mostraram uma alteração discreta.

As alterações relatadas acima parecem estar fundamentadas na fisiopatologia da AIDS, que envolve o enfraquecimento do sistema imunológico através da destruição paulatina das células de defesa do organismo. Esta queda da competência imunológica

tem sido estudada em vários compartimentos biológicos humanos e MILLER, KANG, MARTHAS (1992) já demonstraram a diminuição da defesa imunológica em nível vaginal em macacas portadoras do vírus da imunodeficiência simiesca.

Tão cedo este enfraquecimento chegue a um nível crítico, o indivíduo infectado começa a apresentar infecções secundárias, também chamadas oportunistas. Neste momento, já está claro que, nos homens, o uso de antibióticos profiláticos na prevenção de algumas destas infecções representa um efeito benéfico. Porém, HILL & EMBIL (1986) já citaram que o uso de antibióticos de largo espectro resulta na desorganização ecológica da flora microbiana vaginal, destruindo fatores protetores, que são principalmente os lactobacilos de Doderlein, produtores de peróxido de hidrogênio. Juntando esta observação àquela da diminuição da imunidade das mucosas, entendemos como as mulheres com doença avançada estão mais propícias a infecções vaginais.

Não obstante a observação de que a flora anormal foi a mais prevalente nos três grupos estudados, a análise de Regressão Logística associou o maior percentual de flora alterada no grupo C ao maior uso de medicação neste grupo, podendo, inclusive, associar-se a esta observação a tendência a um pH mais elevado e mais alterado. De fato encontrou-se neste estudo maior prevalência de tricomoníase entre mulheres com AIDS (grupo C), onde 64,5% usavam antibióticos, tricomoníase esta que pode ter se transformado de forma aflagelar "dormente" em flagelar patogênica (KRVAVAC,

1992) e que exerce seu importante efeito citotóxico e hemolítico, alcalinizando o meio vaginal (GRAVES & GARDNER, 1993).

A tricomoníase já foi descrita como fator de risco para a infecção feminina pelo HIV (LAGA et al., 1993), e esta afirmação tem fundamento nesta análise, pois, conforme observado nos resultados, a maior prevalência da tricomoníase no grupo de mulheres com AIDS (grupo C) esteve diretamente associada ao maior processo inflamatório vaginal, como já descrito por BUCHVALD et al. (1992). Completando a linha de raciocínio, WITKIN (1993) afirmou que o aumento do número de células inflamatórias aumenta o percentual de vírus e de células-alvos do HIV na flora vaginal, agravando, conseqüentemente, o risco de infecção do parceiro masculino que venha a ter contato com estas mulheres, ou vice-versa, agravando o risco de uma mulher com tricomoníase infectar-se numa relação com parceiro soropositivo. Confirmaram as suposições de Witkin os trabalhos de PATRICK et al. (1993) e FORREST (1991), que afirmaram, respectivamente, que os vírus encontrados na secreção vaginal estão, na grande maioria das vezes, intralinfocitários e que as células de defesa de Langerhans vão carrear o vírus desta região para a circulação sanguínea.

Como conseqüência imediata da diferença de flora microbiana vaginal existente entre estes grupos, houve a percepção da maior prevalência de corrimento vaginal no grupo de mulheres com AIDS (grupo C). HAYES et al. (1990) já haviam citado uma maior prevalência de história de corrimento vaginal entre mulheres

soropositivas que soronegativas. Não se pode deixar de considerar, contudo, que nossa amostra foi constituída de uma alta taxa de corrimento em todos os grupos, só vindo a surgir diferença estatística após a análise de Regressão Logística. A provável justificativa desta prevalência tão alta deve residir justamente no fato do grupo-controle constituir-se de mulheres de alto risco para infecções sexualmente transmissíveis, e por isso mesmo de intensa atividade sexual e com infecções genitais. Entretanto, apesar das diferenças de frequência, não houve qualquer tendência à mudança das características mais comuns dos corrimentos vaginais (quantidade, textura, odor e cor).

A frequência relativa de candidíase vaginal neste estudo não mostrou diferenças significativas entre os grupos. SELWYN et al. (1993) também descreveram uma prevalência de candidíase semelhante entre os grupos de soropositivos e soronegativos. Entretanto, é comum a referência de candidíase nestas mulheres, resultado que não aparece neste estudo provavelmente devido a múltiplas razões.

O que se descreve como mais típico nessas pacientes é a história de candidíase vaginal de repetição, dado não disponível nesta amostra e não especificamente com uma maior prevalência de candidíase em estudos de corte transversal como este. HILL & EMBIL (1986) citaram que a candidíase vaginal de repetição teria diferentes características fisiopatogênicas da candidíase episódica, pois a primeira seria causada preferencialmente por cepas de *Candidas* capazes de produzir

substâncias supressoras aos linfócitos, diminuindo acentuadamente a resposta imune celular local.

Um trabalho que descreve uma maior prevalência de candidíase entre mulheres soropositivas que soronegativas o faz ao comparar mulheres todas com vulvovaginites sintomáticas não incluindo mulheres assintomáticas, como grande parte da nossa amostra (SPINILLO et al., 1994). O grupo-controle deste estudo caracterizou-se por um grupo de alto risco com a presença de profissionais do sexo, além de muitos casos de DST, fatores considerados de risco para vulvovaginites, o que torna os grupos estudados bastante parecidos. Além disso, para que a candidíase se instale, é necessária a presença de lactobacilos na flora (HILL & EMBIL, 1986), ou seja, da presença da flora do tipo I que, conforme discutido anteriormente, ocorreu em percentual baixo no grupo C. Por fim, o alto índice de uso de antimicóticos no grupo de mulheres com AIDS nesta amostra (38,7%) pode ter colocado a análise estatística em situação delicada, incapaz de detectar diferenças entre os grupos.

Seguindo as observações feitas no estudo, que o grupo C apresentou um percentual maior de flora tipo III, era de se esperar que identificássemos também um maior percentual de vaginose bacteriana, por ser esta a flora compatível com a ocorrência de vaginose. No entanto, esta expectativa não foi constatada, e provavelmente isto esteve relacionado ao fato de que a flora do tipo III, encontrada nas mulheres do grupo C, coexistia freqüentemente com a presença de um acentuado

processo inflamatório, condição oposta aos critérios microbiológicos de diagnóstico de vaginose bacteriana. O processo inflamatório, por sua vez, foi diretamente associado ao estágio imunológico e uso de medicação, de forma que as mulheres com maior imunossupressão apresentavam maior processo inflamatório, além do fato da alta frequência de tricomoníase neste mesmo grupo, que cursa invariavelmente também com acentuado processo inflamatório. Concomitantemente, mulheres que usavam antimicrobianos, na verdade as mesmas, também tinham um processo inflamatório mais acentuado. Acreditamos, assim, que a presença maciça de processo inflamatório no conteúdo vaginal destas mulheres colaborou, em parte, com a baixa frequência do diagnóstico de vaginose bacteriana no grupo C.

Dentro dos resultados desta análise, abstraímos uma nova impressão de que a mulher de risco para a infecção pelo HIV em pouco difere da portadora assintomática do HIV, estando as alterações observadas na flora vaginal desta amostra provavelmente mais relacionadas ao estágio clínico avançado da doença ou às variáveis que acompanham este estágio clínico avançado, como o uso constante de medicações que alteram a flora. É igualmente ímpar a observação de que o IAC para o diagnóstico de candidíase aumenta com a piora do quadro clínico da doença.

Na verdade, o estudo do IMC para o corrimento vaginal neste trabalho partiu de observações prévias de GIRALDO et al. (1994), sugerindo que um “olhar clínico”, mesmo que de um “expert”, não seria suficiente para realizar o correto diagnóstico dos

corrimentos. De fato, novamente constataram esta dificuldade, passando a refletir apenas sobre as candidíases que, além de terem um diagnóstico clínico um pouco mais fácil, passaram a ser verdadeiramente típicas em mulheres com AIDS.

Como todos os estudos científicos do gênero, este também teve suas limitações metodológicas. O excesso de uso de medicação, antibióticos e antifúngicos, principalmente nas mulheres com AIDS, cria a necessidade de análises estatísticas mais elaboradas, necessitando de maior tamanho amostral.

A amostra escolhida para este estudo foi minuciosamente discutida e selecionada através dos critérios de seleção e exclusão descritos na seção de Material e Métodos, com o objetivo principal de comparar as alterações da flora e do IAC entre mulheres que diferissem entre si apenas na presença do vírus e no estágio de imunossupressão em questão. Porém, a dificuldade em selecionar amostras perfeitamente pareadas foi impossível, por se tratar de estudo clínico envolvendo seres humanos.

A diferença observada no tipo de união conjugal, onde se constatou a ocorrência de maior instabilidade no grupo infectado (grupo E) que no grupo A, não parece trazer maiores repercussões à análise, uma vez que isto pode e deve ser resultante das desavenças conjugais que obviamente ocorrem no diagnóstico inicial da doença. O número de gestações maior no grupo C deve estar relacionado à prática sexual despreocupada, pois neste mesmo grupo observou-se uma tendência a maior

prática de abortos, resultando num percentual de paridade bastante semelhante entre todos os grupos. O antecedente positivo de DST, dito maior no grupo de mulheres infectadas (grupo E), parece não proceder, já que a pesquisa de *antecedente positivo* não considerou a DST estudada, que incluiu pacientes no grupo-controle (grupo A), onde se observou, na primeira consulta deste grupo, o alto percentual de condilomatose (39,2%).

A frequência de queixas entre os grupos demonstrou diferença significativa, mas de certa forma já esperada. Enquanto as mulheres soronegativas (grupo A) apresentaram 80% de queixa, número semelhante o fez no grupo C, porém o grupo B só apresentou queixa em 52,2% das vezes. Ainda, mulheres com AIDS (grupo C) tiveram muitas queixas (32,2%) enquanto as soronegativas (grupo A) poucas vezes apresentaram mais de uma queixa (5,3%). Atribuímos isso à observação de LU et al. (1991), que a presença do HIV nas secreções vaginais de mulheres soropositivas sem AIDS aumenta a população de imunoglobulinas vaginais, levando a menor sintomatologia vaginal neste estágio. Ao longo do atendimento de mulheres soropositivas no AIG, no entanto, notamos que a maioria das mulheres HIV soropositivas assintomáticas (grupo B) vinham para um *check up* ginecológico sem queixas ou por consciência da necessidade, ou encaminhadas por colegas de outros Ambulatórios.

Finalmente notou-se que a prevalência de infecções vaginais foi alta nos três grupos. Obviamente as diferenças aumentariam caso o grupo de controle selecionado fosse constituído por mulheres sadias e sem riscos.

Não há, portanto, como ignorar a evidência importante e significativa do maior número de parceiros sexuais ao longo da vida no grupo de mulheres com AIDS (grupo C), nem a evidência inevitável do maior uso de medicações entre pacientes imunocomprometidas. Para afastarmos influências indesejadas destas variáveis, foi necessário recorrer-se à análise estatística por Regressão Logística.

Nossos achados sugerem a necessidade de continuarmos promovendo estudos com uma maior amostragem por grupo, ilustrados com a averiguação dos níveis de CD4, marcador laboratorial da resposta imunológica. Infelizmente este exame não esteve disponível no início da pesquisa, sendo introduzido na rotina do Hospital de Clínicas da UNICAMP da metade para o final da coleta dos casos, em parte impulsionado pela necessidade que emergiu de trabalhos científicos como este.

Logo, o estudo traz informações valiosas à prática clínica diária de ginecologistas e infectologistas. Em primeiro lugar, sugerimos que a antibioticoterapia profilática seja instituída nas mulheres com HIV, sempre considerando o risco e o benefício em questão, posto que esta mesma antibioticoprofilaxia resultará em uma maior alteração na flora vaginal, podendo aumentar o risco desta mulher infectar um de seus parceiros soronegativos.

Em segundo lugar, não se pode crer na impressão diagnóstica de corrimentos vaginais pelo alto índice de erro diagnóstico e conseqüente possibilidade de antibioticoterapia desnecessária. Entretanto, uma vez diante de um quadro clínico clássico de candidíase em uma mulher sabidamente com AIDS, não há necessidade de se protelar o tratamento, perpetuando a sintomatologia desagradável, porque a probabilidade de erro do diagnóstico clínico é baixa.

Muitas das observações descritas aqui servirão como trabalho-piloto para novos estudos da ecologia vaginal de mulheres infectadas pelo HIV. Dentro desta linha de pesquisa, achamos pertinente um estudo de coorte, com a finalidade de uma observação mais atenta da história natural das alterações vaginais nestas mulheres, bem como uma maior possibilidade de identificação de fatores confundidores desta análise.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

A frequência relativa de tricomoníase foi de 4,0% em mulheres soronegativas (grupo A), de 8,7% em mulheres HIV soropositivas sem AIDS (grupo B) e de 19,3% em mulheres HIV soropositivas com AIDS (grupo C). A frequência relativa da candidíase foi de 17,3%, 21,7% e 29,0% e da vaginose 32,0%, 36,9% e 29,0% para cada grupo, respectivamente, tendo sido estatisticamente significativa a presença de tricomoníase em pacientes com AIDS.

Nos três grupos prevaleceu a flora do tipo III, e a flora do tipo II foi pouco encontrada. A flora do tipo I foi encontrada no grupo C em um percentual aproximadamente 50% menor que nos grupos A e B e, apesar da análise bivariada dos três tipos de flora vaginal para cada grupo não ter demonstrado diferenças estatisticamente significativas, a análise de Regressão Logística destacou a relação do maior uso de medicação com maior percentual de flora vaginal alterada.

O processo inflamatório do conteúdo vaginal esteve positivamente associado com o pior estágio clínico imunológico e com o maior uso de medicação antimicrobiana por estas mulheres.

O IAC para os casos de candidíase aumenta quanto pior o estágio clínico imunológico da paciente. Para todas as outras observações da flora, o IAC não se relaciona expressivamente com o estágio clínico imunológico, sendo baixo em todos os grupos estudados.

ANEXOS

ANEXO 1

**FICHA PARA ARMAZENAMENTO DOS DADOS DA PESQUISA SOBRE
A FLORA VAGINAL DE MULHERES COM E SEM O HIV**

nº |__|__|__|

H.C. |__|__|__|__| . |__| AIG |__|__| GRUPO (A) (B) (C)

SEÇÃO I - ANAMNESE

1.1. Dia do ciclo: |__|__|

1.2. Iniciais: _____

1.3. Idade: |__|__|

1.4. Estado Civil: | 1 | solteira | 2 | casada | 3 | amasiada | 4 | viúva | 5 | separada

1.5. Escolaridade: | 0 | nenhuma | 1 | 1 g | 2 | 2 g | 3 | 3 g (completos)

1.6. Paridade: G |__|__| P |__|__| A |__|__|

1.7. Início atividade sexual: |__|__| 1.8. Número de parceiros: |__|__|

1.9. História de DST: | 1 | sim | 2 | não. Quais? _____

1.10. Grupo CDC 1986 _____

1.11. Usando medicação: | 1 | não | 2 | sim. Quais? _____

1) _____	4) _____	7) _____
2) _____	5) _____	8) _____
3) _____	6) _____	9) _____

1.12. Queixas ginecológicas:

SEÇÃO II - EXAME FÍSICO

2.1. Conteúdo vaginal: | 1 | ausente | 2 | mucorréia | 3 | sangue | 4 | corrimento

F.2.1. Se 2.1 = | 1 | ou | 3 | PASSE a 3.1

2.2. Quantidade: | 1 | pouca | 2 | moderada | 3 | abundante

2.3. Cor: | 1 | amarela | 2 | verde | 3 | branco | 4 | marrom | 5 | cinza | 6 | límpido

2.4. Textura: | 1 | homogênea | 2 | heterogênea

2.5. Odor: | 1 | sim | 2 | não

2.6. Teste de “whiff”: | 1 | positivo | 2 | negativo

SEÇÃO III - EXAMES

3.1. pH: | | | | |

3.2. Papanicolaou: | | | | | | | | | |

3.3. Bacterioscopia a fresco: | 0 | ausente | 1 | raros | 2 | alguns | 3 | numerosos

3.3.1. Cels. epiteliais descamativas | 0 | | 1 | | 2 | | 3 |

3.3.2. Leucócitos | 0 | | 1 | | 2 | | 3 |

3.3.3. Elem. micóticos | 0 | | 1 | | 2 | | 3 |

3.3.4. *Trichomonas* | 1 | Sim | 2 | Não

3.3.5. H.V. clue cells | 1 | Sim | 2 | Não

3.3.6. Outros: _____

3.4. Bacterioscopia por Gram

3.4.1. Lactob. Doderlein	0	1	2	3
3.4.2. Bac. gram + difteróides	0	1	2	3
3.4.3. Bac. gram -	0	1	2	3
3.4.4. Bac. gram - fusiformes	0	1	2	3
3.4.5. Cocos gram +	0	1	2	3
3.4.6. Cocobacilos gram lábeis	0	1	2	3
3.4.7. Diplococos gram - intracelular	0	1	2	3
3.4.8. Outros:	_____			

3.5. Tipo de flora: | 1 | | 2 | | 3 |

SEÇÃO IV - DIAGNÓSTICO

4.1. Hipótese diagnóstica: | 1 | normal | 2 | anormal

4.2. Se 4.1. = | 2 |, especifique:

| 1 | Candidíase | 2 | Vaginose bacteriana | 3 | Tricomoníase | 4 | Inconclusivo

4.3. Diagnóstico microbiológico final

| 1 | Normal | 2 | *Candida* | 3 | *Trichomonas* | 4 | Vaginose bacteriana

| 5 | 2 + 3 | 6 | 2 + 4 | 7 | 3 + 4 | 8 | 2 + 3 + 4

ANEXO 2

CLASSIFICAÇÃO DO CDC (1986) PARA INFECÇÕES PELO HIV

GRUPO I	infecção aguda
GRUPO II	infecção assintomática
GRUPO III	linfadenopatia persistente generalizada
GRUPO IV	outras doenças
Subgrupo IV A	doença constitucional
Subgrupo IV B	doença neurológica
Subgrupo IV C	doença infecciosa secundária
Categoria IV C-1	doença infecciosa secundária específica listada no critério CDC de AIDS*
Categoria IV C-2	outras doenças infecciosas secundárias específicas
Subgrupo IV D	cânceres secundários
Subgrupo IV E	outras condições

* Inclui pacientes nos quais o quadro clínico preenche a definição do CDC de AIDS

SUMMARY

8. SUMMARY

The recent worldwide increase of HIV infection among women has given rise to the necessity of new researchs into the transmission of the virus where various factors seem to interfere with the infectiousness of the agent. Especially in heterosexual transmission, it is believed that modifications in the ecosystem and, consequently, in vaginal flora could exercise a preponderant role. To be able to analyse the clinical and microbiological characteristics of vaginal content among these women, a clinically controlled analytical study of 75 high risk HIV seronegative women and 77 HIV seropositive women was carried out at the CAISM. By evaluating the type of vaginal flora, the intensity of the inflammatory process and the frequency of genital infections women with AIDS were observed to present a greater overall percentage of vaginal discharge, altered vaginal flora, acute inflammation and vaginal trichomoniasis. Also, the level of correction in the clinical diagnosis of vaginal discharge was studied and a greater degree of clinically correct diagnosis of candidiasis was observed as the patient's clinical immunological state worsened. These observations led to the conclusion that the vaginal ecosystem of HIV seropositive women without AIDS is very similar to that observed in high risk HIV seronegative women. On the other hand both presented significant differences in the vaginal ecosystem when compared to women with AIDS. This leads to the belief that modifications of vaginal microbial flora in immune-suppressed women, who use antimicrobials, could facilitate the heterosexual transmission of HIV, as the inflammatory process carries a great amount of target cells for HIV infection therefore a greater number of virus particles. Apart from this, the difficulties of correct clinical diagnosis suggest that indiscriminate antimicrobial treatments of vulvovaginitis, only clinically diagnosed, should also not be applied, since this could aggravate such a situation.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

*** 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ALBRECHT, H.; HELM, E.B.; PLETTENBERG, A.; EMMINGER, C.; HEISE, W.; SCHWARTLANDER, B.; STELLBRINK, H.J. - Kaposi's sarcoma in HIV infected women in Germany: more evidence for sexual transmission. A report of 10 cases and review of the literature. **Genitourin. Med.**, **70**:394-8, 1994.

ALEXANDER, N.J. - Sexual transmission of human immunodeficiency virus: virus entry into the male and female genital tract. **Fertil. Steril.**, **54**:1-18, 1990.

AMSEL, R.; TOTTEN, P.A.; SPIEGEL, C.A.; CHEN, K.C.S.; ESCHENBACH, D.; HOLMES, K.K. - Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. **Am. J. Med.**, **74**:14-22, 1983.

BISWAS, M.K. - Bacterial vaginosis. **Clin. Obstet. Gynecol.**, **36**:166-76, 1993.

BLACKWELL, A. & BARLOW, D. - Clinic diagnosis of anaerobic vaginosis (non-specific vaginitis): A practical guide. **Br. J. Vener. Dis.**, **58**:387-93, 1982.

BOZZINI, N. - **Avaliação da flora vaginal no pré e pós-operatório de mulheres submetidas à histerectomia total abdominal por doença benigna.** São Paulo, 1993. [Tese de Mestrado - Universidade de São Paulo]

BUCHVALD, D.; DEMES, P.; GOMBOSOVA, A.; MRAZ, P.; VALENT, M.; STEFANOVIC, J. - Vaginal Leukocyte characteristics in urogenital trichomoniasis. **APMIS**, **100**:393-400, 1992.

* HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses. BIREME, São Paulo, 1991. 45p.

- CARPENTER, C.C.J.; MAYER, K.H.; STEIN, M.D.; LEIBMAN, B.D.; FISHER, A.; FIORE, T.C. - Human immunodeficiency virus infection in north american women: experience with 200 cases and a review of the literature. **Medicine**, **70**:307-25, 1991.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL - Zidovudine for the prevention of HIV transmission from mother to infant. **Morb. Mortal. Wkly Rep.**, **43**:285-7, 1994.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL - Update: AIDS among women-United States, 1994. **Morb. Mortal. Wkly Rep.**, **44**:81-4, 1995.
- CHAO, A.; BULTERYS, M.; MUSANGANIRE, F.; HABIMANA, P.; MAWROCKI, P.; TAYLOR, E.; DUSHIMIMANA, A.; SAAH, A.; THE NATIONAL UNIVERSITY OF RWANDA - JOHNS HOPKINS UNIVERSITY AIDS RESEARCH TEAM - Risk factors associated with prevalent HIV-1 infection among pregnant women in Rwanda. **Int. J. Epidemiol.**, **23**:371-80, 1994.
- CHIRGWIN, K.D.; FELDMAN, J.; ALGENBRAUN, M.; LANDESMAN, S.; MINKOFF, H. - Incidence of venereal warts in human immunodeficiency virus-infected and uninfected women. **J. Infect. Dis.**, **172**:235-8, 1995.
- CHU, S.Y.; BUEHLER, J.W.; FLEMING, P.L.; BERKELMAN, R.L. - Epidemiology of reported cases of AIDS in lesbians, United States 1980-89. **Am. J. Public Health**, **80**:1380-1, 1990.
- CHU, S.Y.; PETERMAN, T.A.; DOLL, L.S.; BUEHLER, J.W.; CURRAN, J.W. - AIDS in bisexual men in the United States: Epidemiology and transmission to women. **Am. J. Public Health**, **82**:220-4, 1992.
- CLARK, R.A.; BRANDON, W.; DUMESTRE, J.; PINDARO, C. - Clinical manifestations of infection with the human immunodeficiency virus in women in Louisiana. **Clin. Infect. Dis.**, **17**:165-72, 1993.
- CLEGHORN, F.R.; JACK, N.; MURPHY, J.R.; EDWARDS, J.; MAHABIR, B.; PAUL, R.; WHITE, F.; BARTHOLOMEW, C.; BLATTNER, W.A. - HIV-1 prevalence and risk factors among sexually transmitted disease clinic attenders in Trinidad. **AIDS**, **9**:389-94, 1995.

- CLEMETSON, D.B.A.; MOSS, G.B.; WILLERFORD, D.M.; HENSEL, M.; EMONYI, W.; HOLMES, K.K.; PLUMMER, F.; NDINYA-ACHOLA, J.; ROBERTS, P.L.; HILLIER, S.; KREISS, J.K. - Detection of HIV DNA in cervical and vaginal secretions. Prevalence and correlates among women in Nairobi, Kenya. **JAMA**, 269:2860-4, 1993.
- CONOVER, W.J. Contingency tables. In: CONOVER, W.J. - Practical nonparametric statistics (ed.) 1ª ed. John Wiley & Sons, New York, 1971. p. 140.
- DEAN, A.G.; DEAN, J.A.; BURTON, A.H.; DICKER, R.C. Epi Info, Version 5: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. USD, Incorporated, Stone Mountain, Georgia, 1990.
- DECLARAÇÃO DE HELSINKI, 1983 - In: Graphos comunicaciones LTDA. Ética Médica. Colégio Médico de Chile, Santiago, Chile, 1986.
- DELGADO, G.A.G. & FRANCO, M.I.P. - The epidemiological surveillance of AIDS in Panamá. **Rev. Med. Panamá**, 19:186-92, 1994.
- DEL-PRIORI, G.; LEE, M.J.; BARNES, M.; GARCIA, P.; TILL, M. - The inadequacy of standard treatment of dysplasias in a woman with acquired immune deficiency syndrome. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, 47:273-4, 1994.
- DESCHAMPS, M.M.; PAPE, J.W.; DESVARIEUX, M.; WILLIAMS-RUSSO, P.; MADHAVAN, S.; HO, J.L.; JOHNSON JR., W.D. - A prospective study of HIV-seropositive asymptomatic women of childbearing age in a developing country. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, 6:446-51, 1993.
- DUARTE, G. - **Contribuição ao estudo da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana durante o ciclo gravídopuerperal.** Ribeirão Preto/SP, 1993. [Tese de Livre-Docência - Universidade de São Paulo]
- DUARTE, G. - AIDS e a mulher. **Boletim da SOGESP nº 18**, São Paulo, 1994.
- DULIÈGE, A.M.; AMOS, C.I.; FELTON, S.; BIGGAR, R.J.; GOEDERT, J.J. - Birth order, delivery route, and concordance in the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mothers to twins. **J. Pediatr.**, 126:625-32, 1995.

- DUNN, D.T.; NEWELL, M.L.; ADES, A.E.; PECKHAM, C.S. - Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. **Lancet**, 340:585-8, 1992.
- ESTAMBALE, B.B.A. & KNIGHT, R. - Protozoan infections and HIV-1 infection: a review. **East Afr. Med. J.**, 69:373-7, 1992.
- EUROPEAN STUDY GROUP ON HETEROSEXUAL TRANSMISSION OF HIV. - Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. **BMJ**, 304:809-13, 1992.
- EUROPEAN WORKING GROUP ON HIV INFECTION IN FEMALE PROSTITUTES - HIV infection in European female sex workers: epidemiological link with use of petroleum-based-lubricants. **AIDS**, 7:401-8, 1993.
- FIDEL JR., P.L.; LYNCH, M.E.; SOBEL, J.D. - Circulating CD4 and CD8 T cells have little impact on host defense against experimental vaginal candidiasis. **Infect. Immun.**, 63:2403-8, 1995.
- FIGUEROA-DAMIAN, R. - Obstetrical management of a patient with HIV infection. **Ginecol. Obstet. Mex.**, 62:211-6, 1994.
- FORREST, B.D. - Women, HIV, and mucosal immunity. **Lancet**, 337:835-6, 1991.
- FUITH, L.C.; CZARNECKI, M.; WACHTER, H.; FUCHS, D. - Mode of delivery in HIV-1-infected women. **Lancet**, 339:1007-12, 1992.
- GILLET, J.Y.; BONGAIN, A.; MONPOUX, F.; MARIANI, R. - Maternal-fetal transmission of HIV. **Arch. Pediatr.**, 2:169-72, 1995.
- GIRALDO, P.C.; RIBEIRO FILHO, A.D.; SIMÕES, J.A.; VON NOWAKONSKY, A.; ALMEIDA, V.C.; CAMPAGNARO, A.L. - Dificuldades na interpretação clínica das vulvovaginites. **Bol. Inform. Unión**, 19:12-7, 1994.
- GLOEB, D.J.; LAI, S.; EFANTIS, J.; O'SULLIVAN, M.J. - Survival and disease progression in human immunodeficiency virus-infected women after an index delivery. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 167:152-7, 1992.

- GOEDERT, J.J.; DULIEGE, A.M.; AMOS, C.I.; FELTON, S.; BIGGAR, R.J. - High risk of HIV-1 infection for first-born twins. The International Registry of HIV-exposed Twins. **Lancet**, **338**:1471-5, 1991.
- GRAVES, A. & GARDNER JR., W.A. - Pathogenicity of trichomonas vaginalis. **Clin. Obstet. Gynecol.**, **36**:145-52, 1993.
- GREENBERG, J.; MAGDER, L.; ARAL, S. - Age at first coitus. A marker for risky sexual behavior in women. **Sex. Transm. Dis.**, **19**:331-4, 1992.
- HANSEL, N.K.; WEEKS, M.E.; RYAN, J.G.; FOWLER, G.C. - The female role in the transmission of HIV infection. **Arch. Fam. Med.**, **2**:870-3, 1993.
- HAYES, C.G.; MANALOTO, C.R.; BASACA-SEVILLA, V.; PADRE, L.P.; LAUGHLIN, L.W.; O'ROURKE, T.F.; ESPINOSA, G.E.; ANDRADA, A.B.; MEJIA, P.; CANO, D. - Epidemiology of HIV infection among prostitutes in the Philippines. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, **3**:913-20, 1990.
- HILL, L.V. & EMBIL, J.A. - Vaginitis: current microbiologic and clinical concepts. **Can. Med. Assoc. J.**, **134**:321-31, 1986.
- HILL, G.B. - The microbiology of bacterial vaginosis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **169**:450-4, 1993.
- HILLIER, S.L.; KROHN, M.A.; RABE, L.K.; KLEBANOFF, S.J.; ESCHENBACH, D.A. - The normal vaginal flora, H₂O₂-Producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. **Clin. Infect. Dis.**, **16**:S273-81, 1993.
- HOLMES, K.K.; KARON, J.M.; KREISS, J. - The increasing frequency of heterosexually acquired AIDS in the United States, 1983-88. **Am. J. Public Health**, **80**:858-63, 1990.
- HOROWITZ, B.J. - Mycotic vulvovaginitis: A broad overview. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **165**:1188-92, 1991.
- HOSMER, D.W. & LEMESHOW, S. - Applied logistic regression. John Wiley & Sons. New York, 1989. 307p.

- IMAM, N.; CARPENTER, C.C.J.; MAYER, K.H.; FISHER, A.; STEIN, M.; DANFORTH, S.B. - Hierarchical pattern of mucosal candida infections in HIV seropositive women. **Am. J. Med.**, 89:142-6, 1990.
- ISHIGURO, A.; HOMMA, M.; SUKAI, T.; HIGASHIDE, K.; TORII, S.; TANAKA, K. - Immunoblotting analysis of sera from patients with candidal vaginitis and healthy females. **J. Med. Vet. Mycol.**, 30:281-92, 1992.
- JONES, L. & CATALAN, J. - Women and HIV disease. **Br. J. Hosp. Med.**, 41:526-38, 1989.
- KAMENGA, M.C.; DE-COCK, K.M.; ST.-LOUIS, M.E.; TOURÉ, C.K.; ZAKARIA, S.; N'GBICHI, J.M.; GHYS, P.D.; HOLMES, K.K.; ESCHENBACH, D.A.; GAYLE, H.D.; KREISS, J.K. - The impact of human immunodeficiency virus infection on pelvic inflammatory disease: a case-control study in Abidjan, Ivory Coast. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 172:919-25, 1995.
- KAPIGA, S.H.; SHAO, J.F.; LWIHULA, G.K.; HUNTER, D.J. - Risk factors for HIV infection among women in Dar-es-Salaam, Tanzania. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, 7:301-9, 1994.
- KLEBANOFF, S.J. & COOMBS, R.W. - Viricidal effect of *Lactobacillus acidophilus* on human immunodeficiency virus type 1: possible role in heterosexual transmission. **J. Exp. Med.**, 174:289-92, 1991.
- KO, Y.C. & CHANG, S.I. - Sexual patterns and human immunodeficiency virus infection among homosexual in Taiwan. **Sex. Transm. Dis.**, 19:335-8, 1992.
- KORN, A.P.; LANDERS, D.V.; GREEN, J.R.; SWEET, R.L. - Pelvic inflammatory disease in human immunodeficiency virus-infected women. **Obstet. Gynecol.**, 82:765-8, 1993.
- KREISS, J.; NGUGI, E.; HOLMES, K.; NDINYA-ACHOLA, J.; WAIYAKI, P.; ROBERTS, P.L.; RUMINJO, I.; SAJABI, R.; KIMATA, J.; FLEMING, T.R.; ANZALA, A.; HOLTON, D.; PLUMMER, F. - Efficacy of nonoxynol 9 contraceptive sponge use in preventing heterosexual acquisition of HIV in Nairobi prostitutes. **JAMA**, 268:477-82, 1992.

KRVAVAC, S. - Pre-existing chronic infraepithelial *Trichomonas* invasion with consecutive immunodepression enables progression of human immunodeficiency virus: a new concept of acquired immunodeficiency syndrome pathogenesis. **Med. Hypotheses**, **39**:225-8, 1992.

LAGA, M.; MANOKA, A.; KIVUVU, M.; MALELE, B.; TULIZA, M.; NZILA, N.; GOEMAN, J.; BEHETS, F.; BATTER, V.; ALARY, M.; HEYWARD, W.L.; RYDER, R.W.; PIOT, P. - Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. **AIDS**, **7**:95-102, 1993.

LAZZARIN, A.; SARACCO, A.; MUSICCO, M.; NICOLOSI, A.; ITALIAN STUDY GROUP ON HIV HETEROSEXUAL TRANSMISSION - Man-to-woman sexual transmission of the human immunodeficiency virus. Risk factors related to sexual behavior, man's infectiousness, and woman's susceptibility. **Arch. Intern. Med.**, **151**:2411-6, 1991.

LINHARES, I.M.; BAGNOLI, V.R.; HALBE, H.W. - Vaginose bacteriana, candidose e tricomoníase. In: HALBE, H.W. - **Tratado de Ginecologia**. 2. ed. São Paulo, Roca Ltda., 1993. p. 875-81.

LINHARES, I.M.; SIQUEIRA, L.F.G.; MIRANDA, S.D.; REALTI, C.; QUEIROZ, J.A.; FONSECA, A.M.; BAGNOLI, V.R. - Vaginose bacteriana: experiência com o tianfenicol. **J. Bras. Ginecol.**, **105**:405-9, 1995.

LU, N.S.; BELEC, L.; MARTIN, P.M.; PILLOT, J. - Enhanced local immunity in vaginal secretions of HIV-infected women. **Lancet**, **338**:323-4, 1991.

MAIMAN, M.; TARRICONE, N.; VIEIRA, J.; SUAREZ, J.; SERUR, E.; BOYCE, J.G. - Colposcopic evaluation of human immunodeficiency virus-seropositive women. **Obstet. Gynecol.**, **78**:84-8, 1991.

MAIMAN, M.; FRUCHTER, R.G.; SERUR, E.; LEVINE, P.A.; ARRASTIA, C.D.; SEDLIS, A. - Recurrent cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-seropositive women. **Obstet. Gynecol.**, **82**:170-4, 1993.

- MARMOR, M.; WEISS, L.R.; LYDEN, M.; WEISS, S.H.; SAXINGER, W.C.; SPIRA, T.J.; FEORINO, P.M. - Possible female-to-female transmission of HIV. *Ann. Inter. Med.*, **105**:969, 1986.
- MARTINOTTI, M.G.; MUSSO, T.; SAVOIA, D. Influence of gender in pathogenesis of trichomoniasis in congenitally athymic (nude) mice. *Genitourin. Med.*, **64**:18, 1988.
- MILLER, C.J.; KANG, D.W.; MARTHAS, M. Genital secretory immune response to chronic simian immunodeficiency virus (SIV) infection: a comparison between intravenously and genitally inoculated rhesus macaques. *Clin. Exp. Immunol.*, **88**:520, 1992.
- MONZON, O.T. & CAPELLAN, J.M.B. - Female-to-female transmission of HIV. *Lancet*, **2**:40-1, 1987.
- MOSS, G.B.; CLEMETSON, D.; D'COSTA, L.; PLUMMER, F.A.; NDINYA-ACHOLA, J.O.; REILLY, M.; HOLMES, K.K.; PIOT, P.; MAITHA, G.M.; HILLIER, S.L.; KIVIAT, N.C.; CAMERON, C.W.; WAMOLA, I.A.; KREISS, J.K. - Association of cervical ectopy with heterosexual transmission of human immunodeficiency virus: Results of a study of couples in Nairobi, Kenya. *J. Infect. Dis.*, **164**:588-91, 1991.
- NICOLOSI, A.; MUSICCO, M.; SARACCO, A.; LAZZARIN, A. - Risk factors for woman-to-man sexual transmission of the human immunodeficiency virus. Italian Study Group on HIV Heterosexual Transmission. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, **7**:296-300, 1994.
- NUGENT, R.P.; KROHN, M.A.; HILLIER, S.L. - Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J. Clin. Microbiol.*, **29**:297-301, 1991.
- OJWANG, A.W.; LEMA, V.M.; WANJALA, S.H.M. - HIV infection among patients with acute pelvic inflammatory disease at the Kenyatta National Hospital, Nairobi, Kenya. *East Afr. Med. J.*, **70**:506-11, 1993.
- PADIAN, N.S.; SHIBOSKI, S.C.; JEWELL, N.P. - Female-to-male transmission of human immunodeficiency virus. *JAMA*, **266**:1664-7, 1991.

- PAHLSON, C. & LARSSON, P.G. - The ecologically wrong vaginal lactobacilli. *Med. Hypotheses*, 36:126-30, 1991.
- PATRICK, S.L.; WRIGHT, T.C.; FOX, H.E.; GINSBERG, H.S. - Human immunodeficiency virus infection of early passage cervical epithelial cultures. *Int. J. STD AIDS*, 4:342-5, 1993.
- PETERSEN, L.R.; DOLL, L.; WHITE, C.; CHU, S. - No evidence for female-to-female HIV transmission among 960,000 female blood donors. The HIV Blood Donor Study Group. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 5:853-5, 1992.
- PLUMMER, F.A.; SIMONSEN, J.N.; CAMERON, D.W.; NDINYA-ACHOLA, J.O.; KREISS, J.K.; GAKINYA, M.N.; WAIYAKI, P.; CHEANG, M.; PIOT, P.; RONALD, A.R.; NGUGI, E.N. - Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J. Infect. Dis.*, 163:233-9, 1991.
- RAITERI, R.; FORA, R.; SINICCO, A. - HIV risk found "non-existent" among lesbians. *Nurs. Times*, 90:10-1, 1994.
- RHOADS, J.L.; WRIGHT, D.C.; REDFIELD, R.R.; BURK, D.S. - Chronic vaginal candidiasis in women with human immunodeficiency virus infection. *JAMA*, 257:3105-7, 1987.
- SANTOS, B.R.; BECK, E.J.; PEIXOTO, M.F.; KITCHEN, V.; WEBBER, J. - Changing patterns of HIV-1 transmission in southern Brazil 1985-1991. *Int. J. STD AIDS*, 5:202-6, 1994.
- SANTOS, N.J.S. - *As mulheres e a AIDS*. São Paulo, 1994. [Tese de Mestrado - Universidade de São Paulo]
- SARACCO, A.; MUSICCO, M.; NICOLOSI, A.; ANGARANO, G.; ARICI, C.; GAVAZZENI, G.; COSTIGLIOLA, P.; GAFA, S.; GERVASONE, C.; LUZZATI, R.; PICCININO, F.; PUPPO, F.; SALASSA, B.; SINICCO, A.; STELLINI, R.; TIRELLI, U.; TURBESSI, G.; VIGEVANI, G.M.; VISCO, G.; ZERBONI, R.; LAZZARIN, A. - Man-to-woman sexual transmission of HIV: Longitudinal study of 343 steady partners of infected men. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 6:497-502, 1993.

SECRETARIA DA SAÚDE DE CAMPINAS. Número especial. **Boletim epidemiológico**, 1995. 4p.

SELWYN, P.A.; BUDNER, N.S.; WASSERMAN, W.C.; ARNO, P.S. - Utilization of on-site primary care services by HIV-seropositive and seronegative drug users in a methadone maintenance program. **Public Health Reports**, 108:492-500, 1993.

SEMBA, R.D.; MIOTTI, P.G.; CHIPHANGWI, J.D.; SAAH, A.J.; CANNER, J.K.; DALLABETTA, G.A.; HOOVER, D.R. - Maternal vitamin A deficiency and mother-to-child transmission of HIV-1. **Lancet**, 343:1593-7, 1994.

SHA, B.E.; BENSON, C.A.; POTTAGE JR., J.C.; URBANSKI, P.A.; DAUGHERTY, S.R.; KESSLER, H.A. - HIV infection in women: an observational study of clinical characteristics, disease progression, and survival for a cohorte of women in Chicago. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, 8:486-95, 1995.

SIMÕES, J.A. - **Prevalência e fatores de risco das infecções cervicovaginais em gestantes normais**. Campinas/SP, 1995 [Dissertação de Mestrado- Universidade Estadual de Campinas].

SOBEL, J.D. - Candidal vulvovaginitis. **Clin. Obstet. Gynecol.**, 36:153-65, 1993.

SPIEGEL, C.A.; AMSEL, R.; HOLMES, K.K. - Diagnosis of bacterial vaginosis by direct Gram stain of vaginal fluid. **J. Clin. Microbiol.**, 18:170-7, 1983.

SPIEGEL, C.A. - Vaginitis/vaginosis. **Clin. Lab. Med.**, 9:525-33, 1989.

SPINILLO, A.; MICHELONE, G.; CAVANNA, C.; COLONNA, L.; CAPUZZO, E.; NICOLA, S. - Clinical and microbiological characteristics of symptomatic vulvovaginal candidiasis in HIV-seropositive women. **Genitourin. Med.**, 70:268-72, 1994.

ST-LOUIS, M.E.; KAMENGA, M.; BROWN, C.; NELSON, A.M.; MANZILA, T.; BATTER, V.; BEHETS, F.; KABAGABO, U.; RYDER, R.W.; OXTOBY, M. - Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic, and placental factors. **JAMA**, 269:2853-9, 1993.

- STEVENS, P.E. - Lesbians and HIV: Clinical, research, and policy issues. **Am. J. Orthopsychiatry**, **63**:289-94, 1993.
- SUN, X.W.; ELLERBROCK, T.V.; LUNGU, O.; CHIASSON, M.A.; BUSH, T.J.; WRIGHT JR., T.C. - Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. **Obstet. Gynecol.**, **85**:680-6, 1995.
- THE WORKING GROUP ON MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION OF HIV - Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: Results from 13 perinatal studies. **J. Acquir. Immune Def. Syndr. Hum. Retrovirol.**, **8**:506-10, 1995.
- VILLEGAS-CASTREJON, H.; CARRILLO-FARGA, J.; PAREDES, Y.; BARRON, A.; KARCHMER, S. - Estudio ultraestructural de placentas en mujeres seropositivas para el VIH. **Ginecol. Obstet. Mex.**, **62**:136-42, 1994.
- VLAHOV, D.; MUNOZ, A.; SOLOMON, L.; ASTEMBORSKI, J.; LINDSAY, A.; ANDERSON, J.; GALAI, N.; NELSON, K.E. - Comparison of clinical manifestations of HIV infection between male and female injecting drug users. **AIDS**, **8**:819-23, 1994.
- WITKIN, S.S. - Immunology of the vagina. **Clin. Obstet. Gynecol.**, **36**:122-8, 1993.
- ZEIGER, M. - Essentials of writing biomedical research papers. Mc-Graw-Hill, 1991.