JOÃO PAULO MOREIRA PEREIRA DA MOTA

PATOLOGIA INFECCIOSA CERVICO-VAGINAL E GRAVIDEZ

- ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS -

1996

JOÃO PAULO MOREIRA PEREIRA DA MOTA

PATOLOGIA INFECCIOSA CERVICO-VAGINAL E GRAVIDEZ

- ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS -

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor
apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade do Porto

1996

Orientador: Prof. Doutor Daniel Serrão
Co-orientador: Prof. Doutor L. Pereira Leite

Art.° 48°, parág. 3° - A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação
(Regulamento da Faculdade de Medicina do Porto, 29 de Janeiro de 1931, Decreto n° 1937)

FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO

PROFESSORES CATEDRÁTICOS

Doutor Alexandre Alberto Guerra de Sousa Pinto
Doutor Amândio Gomes Sampaio Tavares
Doutor António Alberto Falcão de Freitas
Doutor António Augusto Lopes Vaz
Doutor António Carvalho de Almeida Coimbra
Doutor António Fernandes Oliveira Barbosa Ribeiro Braga
Doutor António Germano Pina da Silva Leal
Doutor António Luís Tomé da Rocha Ribeiro
Doutor António Manuel Sampaio de Araújo Teixeira
Doutor Cândido Alves Hipólito Reis
Doutor Carlos Rodrigo Magalhães Ramalhão
Doutor Celso Renato Paiva Rodrigues da Cruz
Doutor Daniel dos Santos Pinto Serrão
Doutor Eduardo Jorge da Cunha Rodrigues Pereira
Doutor Francisco José Zarco Carneiro Chaves
Doutor Henrique José Ferreira Gonçalves Lecour Menezes
Doutor Joaquim Germano Pinto Machado Correia da Silva
Doutor Jorge Manuel Mergulhão Castro Tavares
Doutor José Augusto Fleming Torrinha
Doutor José Carvalho de Oliveira
Doutor José Fernando de Barros Castro Correia
Doutor José Manuel da Costa Mesquita Guimarães
Doutor José Vaz Saleiro e Silva
Doutor Levi Eugénio Ribeiro Guerra
Doutor Luís António Mota Prego Cunha Soares de Moura Pereira Leite
Doutor Manuel Alberto Coimbra Sobrinho Simões
Doutor Manuel Augusto Cardoso de Oliveira
Doutor Manuel Machado Rodrigues Gomes
Doutor Manuel Maria Paula Barbosa
Doutor Manuel Miranda Magalhães
Doutora Maria Amélia Duarte Ferreira
Doutora Maria da Conceição Fernandes Marques e Magalhães
Doutora Maria Isabel Amorim de Azevedo
Doutor Mário José Cerqueira Gomes Braga
Doutor Norberto Teixeira Santos
Doutor Serafim Correia Pinto Guimarães
Doutor Valdemar Miguel Botelho dos Santos Cardoso
Doutor Vitor Manuel Oliveira Nogueira Faria

PROFESSORES JUBILADOS

Doutor Albano dos Santos Pereira Ramos
Doutor António Fernandes da Fonseca
Doutor Carlos Ribeiro da Silva Lopes
Doutor Fernando de Carvalho Cerqueira Magro Gomes Ferreira
Doutor Francisco Sousa Lé
Doutor João Silva Carvalho
Doutor Joaquim José Monteiro Bastos
Doutor Joaquim Oliveira da Costa Maia
Doutor José Pinto de Barros
Doutor Júlio Machado de Sousa Vaz
Doutor Manuel Teixeira Amarante Júnior

PROFESSORES APOSENTADOS

Doutor Abel José Sampaio Tavares
Doutor Artur Manuel Giesteira de Almeida
Doutor Casimiro Águeda de Azevedo
Doutor José Manuel Gonçalves Pina Cabral
Doutor José Ruiz de Almeida Garrett
Doutor Manuel José Bragança Tender
Doutor Walter Friedrich Alfred Oswald

À memória do meu Pai
À minha família

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Doutor Daniel Serrão, Director do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de S. João/Faculdade de Medicina do Porto, pela sábia orientação e colaboração na elaboração final deste trabalho, e pelo apoio e incentivo constantes, por várias vezes reafirmado, em fases distintas da sua execução.

Ao Prof. Doutor L. Pereira Leite, Director do Departamento de Ginecologia/Obstetrícia do Hospital de S. João/Faculdade de Medicina do Porto, por ter facultado as condições necessárias à execução desta dissertação, assim como pelo contínuo aconselhamento, orientação e estímulo imprescindíveis à concretização deste trabalho.

Ao Prof. Doutor Henrique de Barros, Director do Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina do Porto, pela valiosa colaboração, disponibilidade, entusiasmo e amizade sempre evidenciados na análise e revisão estatística dos dados.

Ao Prof. Doutor António Freitas da Fonseca, Director do Serviço de Microbiologia da Faculdade de Medicina do Porto, e ao Dr. Acácio Rodrigues, pelos vários conhecimentos e contactos científicos prestados.

Ao Dr. Carlos Guimarães e Dr. Correia da Fonseca, Directores do Serviço de Microbiologia do Hospital de S. João, pela cooperação e disponibilidade laboratorial verificadas, e, em particular à Drª. Fernanda Cotta, Drª. Valquíria Alves, Drª: Dolores Pinheiro e Drª. Maria Luís Queirós, pela excelente ajuda e colaboração na interpretação dos resultados microbiológicos, a par da disponibilidade e amizade sempre manifestadas, e sem as quais este trabalho não teria sido exequível.

À Drª. Conceição Saldanha e Drª. Isabel Amendoeira, do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de S. João, que nos entusiasmaram para a introdução da nova nomenclatura da citologia cervico-vaginal, pela solicitude e cooperação sempre demonstradas na interpretação dos resultados citológicos e histológicos.

À Drª. Ana Varizo, do Departamento de Ginecologia/Obstetrícia do Hospital de S. João, colaboradora desde a primeira hora neste trabalho e no Sector de Patologia do Tracto Genital Inferior e Colposcopia, pela extraordinária dedicação, disponibilidade e colaboração.

Aos Colegas, Médicos, Parteiras, Enfermeiras, Técnicos e Administrativos, com quem tive oportunidade de trabalhar e contactar, pela ajuda prestada, além da solidariedade e companheirismo expressos em todas as ocasiões.

À Comissão de Fomento da Investigação em Cuidados de Saúde, do Ministério da Saúde, pelo financiamento dos projectos de investigação (22/92 e 1/95) que permitiram o desenvolvimento técnico e científico do Sector de Patologia do Tracto Genital Inferior e Colposcopia.

À Indústria Farmacêutica, nomeadamente à Schering Lusitana, Upjohn Farmoquímica, Bial e Ciba-Geigy, e à Indústria Tecnológica, nomeadamente à Cooper Surgical e à Wallach Surgical, por terem possibilitado o acesso à informação científica solicitada, bem como pela diligência para os esclarecimentos técnicos necessários.

Ao grande número de pessoas que ficou por referir, pela sua incomensurável ajuda, e que tornaram, discretamente, este trabalho possível.

PREFÁCIO

Iniciei a minha formação em colposcopia ginecológica, no Serviço de Ginecologia da Faculdade de Medicina do Porto-Hospital de S. João (Prof. Doutor João Silva Carvalho) em 1990. Adquiri as noções básicas de colposcopia e tive oportunidade de praticar esta técnica, em fase de divulgação e aplicação quase restricta à área da ginecologia.

No mesmo ano o Serviço de Obstetrícia da Faculdade de Medicina do Porto-Hospital de S. João (Prof. Doutor L. Pereira Leite) adquiriu um colposcópio e, assim, contribuí para a criação, no Sector da Consulta Externa Especializada, de uma consulta de colposcopia obstétrica, em 1991, assim como para o estabelecimento de protocolos de investigação clínica com o Serviço de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina-Hospital de S. João (Prof. Doutor Daniel Serrão).

Em 1991, realizei as Provas de Aptidão Pedagógica e Capacidade Científica com uma Lição subordinada ao tema - "*Profilaxia do Parto Pré-termo*". Este facto, associado à introdução, pelo Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de S. João, do Sistema de Bethesda na interpretação da citologia cervico-vaginal e da experiência, entretanto obtida, na prática do exame colposcópico, incentivou-me para o estudo concomitante da patologia infecciosa cervico-vaginal no decurso da gravidez, pelo que elaborei também protocolos de actuação clínica e de investigação laboratorial, estes últimos em conjunto com os Serviços de Microbiologia do Hospital de S. João (Dr. Carlos Guimarães, e posteriormente Dr. Correia da Fonseca) e da Faculdade de Medicina do Porto (Prof. Doutor Freitas da Fonseca).

Visando aperfeiçoar e actualizar o diagnóstico e a terapêutica da patologia infecciosa e oncológica do tracto genital inferior, realizei, em Paris, em 1992 ,um estágio no Hospital de Pitié-Salpétriére, sob a orientação directa do Dr. F. Coupez e Prof. J. Blondon. É de salientar que este Hospital é um padrão de referência mundial na área da colposcopia e da patologia cervico-vaginal. Realizei também um estágio no Hospital de Rothschild (Paris), sob a orientação directa do Prof. G. Sadoul. Contactei com as novas tecnologias aí disponíveis, de que saliento a electrocirurgia com ansa diatérmica e *laser*, e, desde então, mantive contacto permanente com estes Serviços, posteriormente alargado ao Instituto Universitário Dexeus de Barcelona.

Tive a honra de ser eleito, em 1993, Sócio Efectivo da Sociedade Espanhola de Patologia Cervical e de Colposcopia e Membro Associado da Sociedade Francesa de Colposcopia e de Patologia Cervico-Vaginal e, em 1995, Membro Titular da referida Sociedade.

Procurei actualizar e reformular os protocolos de estudo da patologia infecciosa cervical, vaginal e vulvar e melhorei as condições de equipamento de apoio, designadamente de criocirurgia, electrocirurgia com ansa diatérmica e *laser*.

Deste modo, o conjunto de investigações desenvolvidas na área da patologia do tracto genital inferior em grávidas, proporcionou a base científica e simultâneamente o estímulo permanente para o estabelecimento de relações estreitas com outros Serviços da Faculdade de Medicina do Porto-Hospital de S. João, nomeadamente com os Serviços de Higiene e Epidemiologia (Prof. Doutor Henrique Barros) e Dermatologia (Prof. Doutor Mesquita Guimarães).

Por outro lado, constituiu estímulo para aumentar o interesse da Especialidade por esta área do conhecimento, pelo que me disponibilizei para colaborar em diversas acções de formação, desde reuniões temáticas a estágios de Assistentes Hospitalares de várias Instituições.

ÍNDICE

1. **Introdução** 1

2. **Métodos de estudo das infecções cervico-vaginais** 7
   2.1. Citologia 7
   2.2. Colposcopia 15
   2.3. Histologia 25
   2.4. Microbiologia 30

3. **Infecções cervico-vaginais - aspectos gerais e específicos** 37
   3.1. Bacterianas 37
      3.1.1. *Neisseria gonorrhoeae* 37
      3.1.2. *Chlamydia trachomatis* 39
      3.1.3. Vaginose bacteriana 43
      3.1.4. Micoplasmas 49
      3.1.5. *Streptococcus agalactiae* 52
      3.1.6. *Staphylococcus aureus* 54
      3.1.7. *Escherichia coli* 55
   3.2. Víricas 56
      3.2.1. *Herpesvírus* 56
      3.2.2. *Papilomavírus humano* 59
   3.3. Parasitárias 70
      3.3.1. *Trichomonas vaginalis* 70
   3.4. Fúngicas 73
      3.4.1. *Candidose* 73

4. **Infecções cervico-vaginais - aspectos peri e neonatais** 79
   4.1. Bacterianas 79
      4.1.1. *Neisseria gonorrhoeae* 79
      4.1.2. *Chlamydia trachomatis* 80
      4.1.3. Vaginose bacteriana 82
      4.1.4. Micoplasmas 86
      4.1.5. *Streptococcus agalactiae* 88
      4.1.6. *Staphylococcus aureus* 91
      4.1.7. *Escherichia coli* 91
   4.2. Víricas 92
      4.2.1. *Herpesvírus* 92
      4.2.2. *Papilomavírus humano* 94
   4.3. Parasitárias 98
      4.3.1. *Trichomonas vaginalis* 98
   4.4. Fúngicas 99
      4.4.1. Candidose 99

5. **Patologia infecciosa cervico-vaginal na gravidez** - *contribuição pessoal* 101
5.1. Objectivos 101
5.2. Metodologia 101
5.3. Grupos estudados 106
5.4. Resultados globais 106
5.5. Resultados comparativos 111
5.5.1. Colposcopia 111
5.5.2. Histologia 115
5.5.3. Tipo de infecções 123
5.5.4. Patologia materno-fetal 130
5.5.5. Influência da terapêutica 133
5.5.6. Implicações materno-fetais da presença dos agentes de maior prevalência 135

6. **Discussão geral** 147

7. **Conclusões** 155

8. **Resumo / Summary / Resumé** 159

9. **Bibliografia** 163

1. INTRODUÇÃO

A principal função do muco cervical é a actividade antimicrobiana que é acompanhada pela presença de leucócitos, os quais diminuem a meio do ciclo, e por outras substâncias inibidoras, que efectuam a inibição microbiana desde o princípio ao fim do ciclo (Settlage D., 1981 [275]).

Há cada vez mais dados (Romero R. e col. 1992 [257]) que sugerem o papel das infecções uterinas por via ascendente como causa de trabalho de parto pré-termo com membranas intactas, e de rotura prematura de membranas pré-termo. A dilatação cervical prematura, expondo as membranas corioamnióticas à flora microbiana do tracto genital inferior, favorece as infecções ascendentes.

Não há dúvidas de que os microrganismos associados às vaginites são muitas vezes isolados em grávidas assintomáticas. É, por isso, importante saber quais são as características dos microrganismos que lhes permitem causar os sintomas de vaginites, e apurar quais as características do meio ambiente que o podem impedir. O conceito fundamental do ecossistema vaginal é que o tecido colonizado forneça condições para a flora microbiana colonizadora.

Os elementos essenciais a serem considerados no ecossistema vaginal são: o epitélio vaginal, a flora vaginal humana e, finalmente, a complexidade das interacções microrganismo--hospedeiro e das diversas espécies microbianas, endógenas ou exógenas, ou ainda se sinérgicas ou antagónicas (Larsen B., 1993 [153]).

Estudos realizados no início deste século mostraram que a colonização da vagina pelos Lactobacilos se relacionava directamente com o efeito estrogénico a nível do epitélio vaginal (Cruickshank R. e col. 1934 [58]). Nos recém-nascidos do sexo feminino, os Lactobacilos são abundantes, devido à passagem transplacentária de estrogénios, diminuindo depois até à menarca. Durante a idade reprodutora e, particularmente, durante a gravidez, a colonização pelos Lactobacilos aumenta, vindo a decrescer após a menopausa. Estudos culturais realizados em grávidas revelaram uma prevalência aumentada de Lactobacilos e de colonização fúngica e, inversamente, uma diminuição da maioria dos outros grupos de microrganismos.

Os Lactobacilos produzem ácido a partir da fermentação do glicogénio e, consequentemente, um pH vaginal baixo que restringe a flora aos microrganismos primariamente ácido tolerantes. Contudo, nem todos os Lactobacilos da vagina ocasionam a fermentação e, segundo outros estudos (Witkin S., 1993 [323]), pode haver acidificação vaginal sem que haja acção bacteriana.

A existência de imunoglobulinas (IgA e IgG) produzidas pelas células plasmáticas e linfócitos na camada basal do epitélio vaginal e com fácil acesso ao lúmen indica que a vagina é capaz de produzir localmente anticorpos (Wolff H. e col. 1988 [325]).

Embora a metodologia de diagnóstico das infecções cervico-vaginais na grávida seja idêntica à da mulher não-grávida, a gravidez levanta, por si mesma, problemas intrínsecos, designadamente:

- As terapêuticas habituais podem ser teratogénicas para o feto;
- Certas infecções atingem o feto directamente (ex: herpes simplex vírus), ou indirectamente, desencadeando parto pré-termo (ex: vaginose bacteriana);
- Durante a gravidez, existem alterações qualitativas e quantitativas da flora vaginal, que ocasionam uma maior resistência, de determinadas infecções, à terapêutica.

Galask R. e col. 1984 [87], verificaram que os agentes microbianos podem atravessar membranas intactas e alojar-se na cavidade amniótica. Os factores adjuvantes importantes incluem: a amplitude das membranas corioamnióticas expostas à flora vaginal; a duração da exposição; as características microbiológicas da flora genital e a resposta do hospedeiro à invasão microbiana.

É fundamental esclarecer os termos habitualmente utilizados, sabendo-se que a cavidade amniótica é estéril. A expressão *"invasão microbiana da cavidade amniótica"* traduz a presença de microrganismos nas culturas de líquido amniótico, independentemente da presença ou ausência de sinais clínicos ou sintomas de infecção. A *"corioamniotite clínica"* refere-se ao síndrome associado à invasão microbiana da cavidade amniótica, e cujas manifestações incluem: febre materna, amolecimento uterino, corrimento vaginal fétido, taquicardia fetal e leucocitose materna. A *"corioamniotite patológica"* traduz a presença de lesões inflamatórias agudas das membranas e da placenta (Romero R. e col. 1991 [256]).

As membranas corioamnióticas são essencialmente estruturas de tecido conjuntivo e, como tal, a sua força tênsil é determinada pelo seu conteúdo em tecido conjuntivo fibroso. A invasão microbiana ascendente da cavidade uterina pode enfraquecer o tecido conjuntivo fibroso, por efeito directo dos produtos bacterianos, ou indirectamente induzindo uma inflamação aguda da decídua e das membranas. Os microrganismos normalmente presentes na vagina podem subir através do endocolo e terem acesso à decídua e às membranas corioamnióticas, e pensa-se que tal ocorre em alguns casos, por haver uma diminuição local da imunidade da mucosa cervical. Os microrganismos são fonte de proteases (ex: colagenases) as quais podem debilitar directamente as membranas, conforme foi demonstrado em estudos experimentais por McGregor J. e col. 1987 [175]. Por outro lado, sabe-se que os macrófagos existentes na decídua são a 1ª linha celular de defesa do hospedeiro contra a infecção microbiana. Certos produtos bacterianos, como as endotoxinas, são capazes de induzir a activação dos macrófagos, intensificando a actividade bactericida. Durante o processo de activação, os macrófagos libertam vários agentes biológicamente activos, incluindo citoquinas, tais como, a interleucina-1, o factor de necrose tumoral, a interleucina-6 e o peptídeo activador dos neutrófilos (ou interleucina-8). A interleucina-1 e o factor de necrose tumoral estimulam a colagenase e a lise de expressão dos genes do estroma de vários tipos de células, incluindo as células coriónicas. A interleucina-6, produzida por vários tipos de células, incluindo as células do estroma endometrial, pode originar a produção de interleucina-1 e do factor de necrose tumoral e, assim, ampliar a cascata de acontecimentos que debilitam as membranas. A interleucina-8, também resultante da activação dos macrófagos, ocasiona uma diminuição da tensão de rotura e da elasticidade das membranas coriónicas. Vários estudos (Romero R. e col. 1991 [256]), mostram uma concentração mais alta destas citoquinas no líquido amniótico das grávidas com rotura prematura de membranas pré-termo, do que nas grávidas com membranas intactas.

Por outro lado, é conhecida a elaboração de uma toxina pela *Candida albicans*, a qual, em quantidade suficiente, pode originar sintomas, mas só se a proliferação deste microrganismo resultar de uma perturbação do ecossistema vaginal. Por isso, a terapêutica antibiótica, ao reduzir a flora bacteriana, pode causar uma proliferação da flora fúngica, com o subsequente desenvolvimento de sintomas vaginais (Larsen B., 1993 [153]).

A inflamação decidual ocasiona uma multiplicidade de proteases capazes de degradar a matriz extracelular das membranas corioamnióticas e de formar agentes que induzem a contractilidade miometrial (ex: prostaglandinas). A expressão distinta destas funções biológicas (actividade proteolítica ou uterotónica) pode resultar em rotura prematura de membranas ou em parto pré-termo.

Romero R. e col. 1992 [257], estudaram a prevalência e o significado clínico da invasão microbiana da cavidade amniótica em grávidas com dilatação cervical ($\geq$ 2cm), membranas intactas e na ausência de trabalho de parto ou de abortamento tardio entre as 14-24 semanas de gravidez, recorrendo à prática de amniocentese e à identificação dos agentes infecciosos por coloração Gram e por exame cultural. Os resultados obtidos mostraram uma prevalência de 51,5% de invasão microbiana da cavidade amniótica e os agentes mais frequentemente isolados foram, por ordem decrescente: *Ureaplasma urealyticum, Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, Candida albicans* e *Fusobacterium sp.*. Em todas as grávidas com infecção intra-

-uterina surgiram complicações após realização de ciclorrafia (rotura prematura de membranas, morte fetal ou corioamniotite), ao contrário do que se verificou nas grávidas que tinham exames culturais negativos, nas quais não ocorreram complicações. Os autores concluíram que a invasão microbiana da cavidade amniótica é mais frequente quando há dilatação cervical assintomática no 2º trimestre da gravidez, que o prognóstico da gravidez depende directamente da existência de corioamniotite e que a prática de amniocentese, complementada com exame cultural, deve ser realizada sempre e previamente à realização das ciclorrafias.

Goodlin R. e col. 1987 [99], constataram uma prevalência de 25% de culturas positivas do líquido amniótico, mas a diferença de prevalência registada pode ser explicada por no 1º estudo terem sido realizadas culturas de Micoplasmas, o que não se verificou no estudo de Goodlin R. e col., porque, na realidade, o *Ureaplasma urealyticum* foi mesmo o agente mais frequentemente isolado por Romero R. e col. 1991 [256] e 1992 [257].

Naeye R. e Peters E., 1980 [203], constataram que as grávidas, com rotura prematura de membranas, 1 a 4 horas antes do início do trabalho de parto, apresentavam uma prevalência mais alta de corioamniotite histológica relativamente às grávidas em que ocorreu parto pré-termo, mas sem rotura prematura de membranas. Considerando, que não é provável que a inflamação das membranas se desenvolva em menos de 24 horas, é mais legítimo admitir que a corioamniotite histológica preceda, a rotura prematura das membranas amnióticas (Romero R. e col. 1991 [256]).

A invasão microbiana subclínica da cavidade amniótica em grávidas de termo com rotura prematura de membranas ocorreu em 34% dos casos e foi um factor de risco de endometrite puerperal. A ministração de antibióticos a grávidas de termo com rotura prematura de membranas ocasionou uma redução significativa na morbilidade materna relacionada com patologia do foro infeccioso (Ovalle A. e col. 1995 [221]).

É possível identificar 2 subgrupos de grávidas (entre as grávidas que têm parto pré-termo por trabalho de parto pré-termo ou rotura prematura de membranas pré-termo) um, com infecção dos produtos da concepção, e, outro, com vasculopatia placentar materna (Arias F. e col. 1993 [11]).

A possibilidade duma relação causa-efeito entre infecção e parto pré-termo e rotura prematura de membranas é largamente aceite. As grávidas com trabalho de parto pré-termo ou rotura prematura de membranas e com infecção tiveram o parto mais cedo, recém-nascidos mais pequenos, maior morbilidade e mortalidade do que as grávidas com trabalho de parto pré-termo ou rotura prematura de membranas sem infecção, mas com vasculopatia placentar materna.

Arias F. e col. 1993 [11], referem que aproximadamente 60 a 70% dos casos de trabalho de parto pré-termo ou rotura prematura de membranas são consequência de infecção e de vasculopatia placentar materna. Por isso, os esforços de tocólise e consequente prolongamento da gravidez podem ser inapropriados, não só pela sua ineficácia, mas porque o prolongamento da gravidez mantem o feto num ambiente hostil e pode potencialmente ser mais nefasto que benéfico.

Romero R. e col. 1995 [255], estudaram a participação do feto na etiologia do parto pré-termo, recorrendo, após prévia autorização, à prática de cordocenteses em 66 grávidas com trabalho de parto pré-termo e membranas intactas entre as 22 e as 34 semanas. A análise dos resultados permitiu constatar que os fetos que nasciam pré-termo apresentavam valores mais elevados de leucócitos e de neutrófilos do que os que nasciam de termo, não se verificando entre estes 2 grupos diferenças significativas no que se refere aos glóbulos rubros e às plaquetas, e que tal facto se verificou, inclusive, em grávidas sem invasão microbiana da cavidade amniótica.

Por outro lado, um estudo recente de Manny A. e col. 1995 [162], sugere que a gravidade do polihidrâmnio não se relaciona com a incidência de parto pré-termo. O processo subjacente

ao polihidrâmnio, mais do que a quantidade de líquido amniótico acumulado, é que terá implicações no determinismo do parto.

Estudos recentemente realizados, por Piper J. e col. 1995 [234], sugerem que o mecónio, particularmente quando espesso, estaria associado a um aumento da morbilidade infecciosa periparto.

Há uma multiplicidade de situações que podem simular os sintomas de vaginite, exigindo ao clínico, para realizar o diagnóstico, o recurso a exames complementares de diagnóstico, incluindo o uso liberal da biópsia vulvar. Um diagnóstico exacto é essencial para um tratamento correcto e efectivo. Muitas das patologias vulvares são crónicas e difíceis ou mesmo impossíveis de curar, mas a sintomatologia pode ser reduzida, na maioria dos casos, recorrendo a vários tipos de tratamento, (Sharp H., 1993 [277]). Num estudo realizado em 335 mulheres com infecção por HPV detectado por exame citológico, verificou-se atingimento vulvar em 44% das mulheres (Planner R. e col. 1988 [235]).

Investigação realizada por Kurki T., 1993 [148], mostrou uma prevalência da vaginose bacteriana de 21%, e, embora se tenha verificado um risco relativo de ameaça de parto pré-termo de 2.6, um risco de parto pré-termo de 6.9, e um risco de rotura prematura de membranas pré-termo de 7.3, o seu uso clínico liberal era condicionado pela alta taxa de falsos positivos. Contudo, a sua ausência no início da gravidez revelava interesse clínico, porque constituía um sinal de parto de termo em população de baixo risco. Quanto ao doseamento sérico da proteína C reactiva materna (CRP), se positivo, não se relacionou directamente com a existência de infecção intra-uterina, mas a existência de valores negativos de CRP traduziu ausência de infecção.

Estudos adicionais de Meis P. e col. 1995 [180], sugeriram que a presença de vaginose bacteriana às 28 semanas de gravidez associava-se a um risco aumentado de parto pré-termo espontâneo, ao contrário do que ocorria nas infecções cervico-vaginais por *Trichomonas vaginalis* e *Candida albicans.*

Muñoz H. e col. 1995 [202], salientam que o estudo do líquido amniótico é superior ao doseamento sérico de proteína C reactiva materna, quer na detecção de infecção intra-amniótica, quer no valor predictivo de falência da tocólise.

O uso dos lubrificantes assépticos (nomeadamente, betadine e gel bacteriostático), habitualmente utilizados no exame ginecológico de grávidas de termo com rotura prematura de membranas, não tinha qualquer efeito directo na incidência de infecção intra-parto (Fuentes A. e col. 1995 [86]).

Em geral, os microrganismos isolados em recém-nascidos com sepsis congénita têm sido idênticos aos encontrados no líquido amniótico e, portanto, iguais aos da flora do tracto genital inferior (Romero R. e col. 1991 [256]).

A prematuridade, mais do que tratada, deve ser prevenida. A prevenção deve englobar uma melhor assistência durante a gravidez, rastreio de patologias pré e coexistentes com a gravidez, e particularmente, o tratamento da infecção genito-urinária detectada durante a gestação (Silva Cruz A. e col. 1995 [281]). As cervicovaginites são um factor de risco de rotura prematura de membranas, mas potencialmente anulável (Allen S., 1991 [6]).

Por outro lado, Evaldson G. e col. 1992 [71], preconizam, para os Departamentos de Ginecologia e de Obstetrícia, um programa de rastreio e de vigilância das infecções, como meio de reduzir não só a morbilidade e a mortalidade materna mas, também, a fetal peri e neonatal.

As doenças transmitidas sexualmente (DTS) constituem um importante problema de saúde pública e o aumento da sua incidência traduz uma consequência de múltiplas transformações a nível social, cultural, económico, político e tecnológico.

Múltiplas causas, designadamente a anticoncepção oral, o início mais precoce da actividade sexual, o aumento do turismo interno e externo, são factores, entre muitos outros,

que estão na génese do aumento, senão da incidência, pelo menos do reconhecimento das infecções genitais.

A multiplicação de testes de rastreio e o uso de novas técnicas laboratoriais permitiu identificar agentes infecciosos anteriormente desconhecidos, assim como precisar o seu papel em síndromes já conhecidos.

Paralelamente, a introdução do Sistema de Bethesda (1988) na interpretação e classificação do esfregaço cervico-vaginal, incorporando os conhecimentos actuais sobre a patogénese das doenças cervico-vaginais e possuindo uma maleabilidade suficiente para integrar as novas descobertas científicas nas áreas da virologia, patologia e biologia molecular, estabeleceu uma articulação mais real e efectiva entre o clínico e o citopatologista.

Esta nova sistematização revelou-se mais descritiva quanto aos agentes infecciosos que se associam às doenças cervico-vaginais, embora o diagnóstico definitivo implique uma investigação adicional do foro histológico, bacteriológico e/ou virológico.

Na década de 90, a avaliação das grávidas com citologia anormal por colposcopia foi considerada, pela primeira vez, como uma parte fundamental da prática obstétrica contemporânea.

A gravidez possui características intrínsecas que acarretam um maior risco de doenças sexualmente transmissíveis, nomeadamente a maior tolerância imunitária e o ectropion fisiológico do colo uterino. Por outro lado, estudos já realizados demonstram que a maior parte das infecções materno-fetais ocorre geralmente por via ascendente a partir de focos infecciosos do tracto genital inferior. Contudo, apesar desta verdadeira explosão de conhecimentos científicos, ainda há actualmente muito desconhecimento sobre a epidemiologia, fisiopatologia e a clínica das infecções cervico-vaginais durante a gravidez.

Na realidade, constatamos por exemplo que, a incidência da prematuridade se tem mantido constante e, apesar das novas tecnologias disponíveis ao Obstetra e ao Neonatologista, o conhecimento é ainda incipiente e o vasto campo das infecções permanece pouco explorado.

Finalmente, como algumas das doenças sexualmente transmissíveis são hoje em dia consideradas como pré-neoplásicas, a gravidez constitui ainda uma oportunidade, muitas vezes única, de realizar o verdadeiro rastreio da neoplasia do colo do útero.

A constatação de todos estes factos motivou-nos para o estudo da patologia infecciosa na gravidez, e não tivemos dúvidas de seleccionar para estudo as infecções por via ascendente, com ponto de partida no tracto genital inferior (colo do útero, vagina e vulva).

Neste contexto se insere o presente trabalho, visando contribuir para o conhecimento da epidemiologia e clínica das infecções cervico-vaginais na gravidez, e consequentes implicações na área da Medicina Materno-Fetal. Devemos salientar que tal trabalho é por nós considerado não como um fim, mas sim como o possível indutor de múltiplos futuros trabalhos de investigação.

2. MÉTODOS DE ESTUDO DAS INFECÇÕES CERVICO-VAGINAIS

2.1. CITOLOGIA

Embora Virchow (1821-1902) seja considerado o criador da patologia celular, as primeiras comunicações descritas, na literatura, sobre observações citológicas, devem-se a Donalson, que, em 1853, descreveu a presença de células atípicas em líquidos tumorais. A aplicação da citologia à patologia, em clínica humana, está indubitavelmente ligada a G. Papanicolaou [224], que, em 1941, publicou, com Traut, o trabalho: "Valor diagnóstico do esfregaço vaginal no carcinoma do útero".

O mérito de Papanicolaou e da sua escola foi o de sistematizar: técnicas de colheita, métodos de coloração e critérios de valorização que constituíram o ponto de partida da citologia clínica actual e que esteve na origem da criação da Academia Internacional de Citologia em 1957.

Leopold Koss [142] definiu o diagnóstico citológico como *"a arte e a ciência de interpretação das células do corpo humano, sejam resultantes de descamação espontânea das superfícies epiteliais ou obtidas dos diferentes tecidos por métodos variados"*.

Quando a citologia cervico-vaginal foi utilizada como meio de rastreio, originou uma redução na frequência e na taxa de mortalidade por neoplasia cervical uterina. A citologia, como meio de diagnóstico, esteve na génese de muitos conhecimentos científicos, sobretudo ao nível da detecção pré-clínica e precoce do carcinoma do colo uterino, mas todos os dias se vão ampliando as suas indicações e os seus campos de acção, que englobam na actualidade os processos inflamatórios e víricos (Fernandez-Cid A., López Marin L., 1993 [77]).

As vantagens decorrentes de um diagnóstico precoce podem ser assim resumidas:

1. Menor extensão local da doença com consequente:
   - 1.1. Maior eficácia terapêutica;
   - 1.2. Menor incidência de recidivas;
   - 1.3. Menor efeito mutilante;
   - 1.4. Menor incidência de complicações pós-tratamento.
2. Frequência menor de metástases ganglionares, e, portanto:
   - 2.1. Limitação do tratamento cirúrgico;
   - 2.2. Limitação do tratamento adjuvante.
3. Ausência de metástases.

O rastreio é um programa organizado com objectivos bem claros e métodos estandardizados, e visando uma população bem definida. Constituem atributos fundamentais para a realização de um programa de rastreio oncológico:

- A doença ser considerada como um importante problema de saúde pública;
- Existir uma terapêutica eficaz que erradique a doença ou modifique a sua história natural e, portanto, ocasione uma redução acentuada nos índices de morbilidade e mortalidade;
- Haver um estádio sintomático precoce e um período pré-clínico de latência reconhecível;
- A história natural da doença deve ser conhecida e os grupos de risco identificados, no caso de rastreios selectivos;
- Deve haver um consenso adequado sobre a definição de "caso positivo";
- Os custos económicos associados a cada caso identificado (diagnóstico e tratamento) devem ser razoáveis;
- Deve existir um teste diagnóstico simples, barato, facilmente aplicável e aceite pela população;
- A percentagem de falsos negativos do teste diagnóstico deve ser idealmente nula.

O carcinoma do colo uterino é a neoplasia que melhor se adapta a um diagnóstico pré-clínico, porque possui os seguintes requisitos:

- Longa fase pré-invasiva;
- O diagnóstico e o tratamento da lesão intra-epitelial cervical podem prevenir a neoplasia invasora;
- Os estádios invasivos, diagnosticados quando assintomáticos, podem ser tratados de forma menos radical e com maior sucesso do que os mesmos estádios diagnosticados numa fase sintomática.

O rastreio do carcinoma do colo do útero apresenta dois níveis, representando a citologia cervico-vaginal o 1° nível. É um método estático, que fornece uma positividade ou negatividade citológica. O método de 2° nível é a colposcopia, que identifica a lesão e fornece informações sobre o tipo de tratamento adequado.

Com efeito, o diagnóstico precoce da neoplasia invasora reduziu a taxa de mortalidade ao diminuir o número de casos em fase avançada. A citologia identifica a lesão intra-epitelial pavimentosa do colo uterino no 1° rastreio, em aproximadamente 80% dos casos. Um 2° rastreio identifica 80%, dos 20% de falsos negativos. Concluindo, o risco de falsos negativos é de 4%, mas, se não for realizado um 2° rastreio, com intervalo de um ano, a percentagem de erro é de aproximadamente 20% (De Palo G., 1993 [63]).

Contudo, a classificação de Papanicolaou da citologia cervico-vaginal, com o decorrer dos anos, foi apresentando várias deficiências, a mais importante das quais era a dificuldade de comunicação e entendimento sobre as informações citológicas entre o citopatologista e o clínico, e que podemos sistematizar do seguinte modo:

1. Não adaptação aos novos e crescentes conhecimentos sobre a neoplasia cervical/vaginal;
2. Os graus não tinham equivalência na terminologia diagnóstica histológica;
3. Não forneciam o diagnóstico de patologia de foro não oncológico;
4. Ausência de uniformidade entre os graus de Papanicolaou e as interpretações diagnósticas.

Por isso, em 12 e 13 de Dezembro de 1988, em Bethesda, nos Estados Unidos da América (E.U.A), foi decidida, em Reunião do Instituto Nacional do Cancro, a aprovação de uma nova classificação da citologia cervico-vaginal, que, visando corrigir as deficiências da anterior classificação, foi posteriormente adoptada pela quase totalidade dos citopatologistas de todo o mundo, sob a designação de Sistema de Bethesda. Com este sistema uniformizado de relatório da citologia cervico-vaginal, procurou-se facilitar: a comunicação entre o citopatologista e o clínico; a correlação entre a citologia e a histopatologia; a investigação nas áreas da epidemiologia, biologia e patologia da doença cervico-vaginal e, finalmente, a obtenção de dados que permitam uma análise comparativa das Estatísticas Nacionais e Internacionais (Solomon D., 1989 [288]).

As duas modificações mais significativas, decorrentes da aplicação do Sistema de Bethesda relativamente à Classificação de Papanicolaou, foram as seguintes (Wilkinson E. e col. 1990 [321]):

a) Substituição da anterior classe II de Papanicolaou pela classificação *"Alterações reactivas e reparativas"*. Assim, esta nova classificação engloba e procura discriminar alterações inflamatórias, terapêuticas e outros efeitos com repercussões sobre as células, mas sem serem do foro neoplásico;

b) Introdução do termo *"Lesão intra-epitelial pavimentosa"* que inclui *"Lesão intra-epitelial pavimentosa de baixo grau"*, alterações celulares compatíveis com infecção por HPV e displasia ligeira (CIN 1) que correspondem ao anterior grau III de Papanicolaou e a *"Lesão intra-epitelial pavimentosa de alto grau"*, incluindo displasia moderada (CIN 2), displasia grave/carcinoma *in situ* (CIN 3), que substituem os anteriores graus III e IV de Papanicolaou.

ANATOMIA PATOLÓGICA - CITOLOGIA CERVICO-VAGINAL Nº .....

✠

Hospital de S. João
PORTO

Data U.M...../...../.....

Método contraceptivo Hormonal ❑ DIU ❑ Outro ❑

Esfregaço - V C E EM VU

Informação clínica adicional:.....

Data:...../...../..... O Médico:.....

AVALIAÇÃO GLOBAL DO ESFREGAÇO

Satisfatório ❑ Satisfatório limitado por..... Não satisfatório por .....

CATEGORIZAÇÃO GERAL

Dentro dos limites normais ❑

Alterações celulares benignas ❑
Alterações das células epiteliais ❑

DIAGNÓSTICO DESCRITIVO

ALTERAÇÕES CELULARES BENIGNAS

Infecção:
Fúngica..... Bacteriana.....
Protozoários..... Vírica.....

Alterações reactivas associadas a:
Inflamação..... ❑ DIU ❑
"Vaginite atrófica" ❑ Outras ❑

ALTERAÇÕES DAS CÉLULAS EPITELIAIS

Células Pavimentosas
Células atípicas de significado indeterminado ❑
Lesão intra-epitelial
- de baixo grau ❑
- de alto grau ❑

Carcinoma epidermoide ❑

Células glandulares
Células endometriais..... ❑
Células atípicas de significado indeterminado.. ❑
Adenocarcinoma..... ❑

Neoplasia Maligna não Especificada (SOE) ❑

AVALIAÇÃO HORMONAL (SÓ SE APLICA AO ESFREGAÇO VAGINAL)

Padrão compatível com a idade/história ❑ Padrão incompatível com a idade/história ❑
Avaliação impossível por.....
OBS:.....
Data...../...../..... O Médico.....

Quadro 1
Protocolo de citologia cervico-vaginal no Hospital de S. João, utilizando o Sistema de Bethesda

Devemos referir, contudo, que esta tentativa demasiado simplista e objectiva de tentar uma correspondência entre estes 2 sistemas de classificação, não é actualmente aceite pela maioria dos citopatologistas de todo o mundo, e não foi por nós, embora essencialmente clínicos, utilizada.

A especificidade da citologia cervico-vaginal é de aproximadamente 99,8%, ou seja, há cerca de 0,2% de falsos positivos, devidos à presença de cervicite, cicatrização, radiação, quimioterapia ou metaplasia.

A sensibilidade é de aproximadamente 85%, isto é, há 15% de falsos negativos, consequentes a erros na técnica de colheita, fixação, interpretação laboratorial ou dactilografia dos resultados (Wilkinson E., 1990 [321]; Figge D., 1970 [79]).

O Sistema de Bethesda apresenta uma listagem de agentes infecciosos que se associam a doença cervical e/ou vaginal, e cuja presença possa ser sugerida pelo exame citológico. Contudo, o diagnóstico definitivo destes agentes requer estudos confirmatórios adicionais (Solomon D., 1989 [288]; Koss L., 1990 [143]).

Em 29 e 30 de Abril de 1991, foi realizada nova reunião do Instituto Nacional do Cancro em Bethesda, nos Estados Unidos da América (E.U.A.), para apreciar os resultados da prática corrente da citologia cervico-vaginal e da sua classificação segundo o Sistema de Bethesda. As modificações introduzidas foram publicadas na Acta Cytologica [330], e a reformulação aprovada englobou, sobretudo, os seguintes factos:

a) A anterior categorização geral em 2 partes (*dentro dos limites normais* e *outros*), foi alargada para 3 subgrupos (*dentro dos limites normais; alterações celulares benignas* e *alterações das células epiteliais)*. O termo *dentro dos limites normais* poderá ser utilizado como diagnóstico, sem necessidade de qualquer explicação adicional. As 2 outras designações substituem a antiga classificação de outros. Assim, as *alterações celulares benignas* englobam uma categoria para as modificações infecciosas e/ou reactivas. As *alterações das células epiteliais* referem-se a lesões potencialmente malignas ou pré-malignas;

b) Sob a designação geral de infecção, incluída nas *alterações celulares benignas*, o Sistema de Bethesda pode auxiliar no diagnóstico de agentes infecciosos, cuja presença possa ser identificada por citologia com elevada especificidade. Contudo, o reconhecimento das limitações associadas à identificação destes agentes, através da microscopia óptica, levou a que os citopatologistas proponentes do Sistema de Bethesda aconselhem que o relatório da citologia seja escrito com frases evocativas, tais como, *"organismos morfologicamente consistentes com ....."* ou *"alterações celulares associadas com ....."*. A intenção foi a de recordar aos clínicos que o diagnóstico citopatológico não é um método de referência ou de diagnóstico, para identificação microbiológica;

c) As alterações reactivas, igualmente incluídas nas *alterações celulares benignas*, englobam um conjunto de alterações celulares resultantes de diversos factores, nomeadamente, a presença de inflamação, radiação ou de um dispositivo intra-uterino. Estas alterações reparativas (ou "reparação típica") podem ser visualizadas no epitélio pavimentoso e cilíndrico, geralmente na presença de inflamação. Contudo, uma atipia significativa, que possa sugerir uma possível lesão maligna ou pré-maligna ("reparação atípica"), deve ser classificada como *células atípicas* pavimentosas ou cilíndricas *de significado indeterminado.* Estudos realizados demonstraram que uma proporção elevada de doentes com citologia cervico-vaginal classificada como de *células atípicas de significado indeterminado* apresentavam lesões intra--epiteliais pavimentosas, e por isso devem ser classificadas como *alterações das células epiteliais;*

d) As designações de *hiperqueratose, paraqueratose e disqueratose* resultam de alterações nucleares e citoplasmáticas, e não fazem parte da sistematização adoptada pela classificação da citologia cervico-vaginal, pelo Sistema de Bethesda. Com efeito, a paraqueratose traduz, geralmente, uma alteração reactiva benigna e não deve ser considerada como uma alteração das células epiteliais. Contudo, as células isoladas ou agrupadas em três dimensões, que

apresentam um aumento do tamanho nuclear ("paraqueratose atípica"), devem ser classificadas como células atípicas de significado indeterminado ou lesão intra-epitelial pavimentosa;
e) As *lesões intra-epiteliais pavimentosas* (do inglês: squamous intraepithelial lesion - SIL) dividem-se em 2 categorias: *lesão intra-epitelial pavimentosa de baixo grau* (LSIL) e *lesão intra-epitelial pavimentosa de alto grau* (HSIL). A designação LSIL inclui as alterações celulares de HPV e de displasia ligeira (CIN1). O termo HSIL engloba a displasia moderada e a displasia grave/carcinoma *in situ* (CIN2 e CIN3).

A inclusão das alterações celulares de HPV, anteriormente designadas de *coilocitose e atipia condilomatosa*, na categoria das *lesões intra-epiteliais pavimentosas de baixo grau* (LSIL), exige que o diagnóstico seja formulado em critérios rigorosos, para evitar o seu diagnóstico excessivo e consequente tratamento desnecessário.

As lesões referidas, como *condiloma atípico* ou *displasia queratinizante*, devem ser actualmente classificadas como *lesões intra-epiteliais pavimentosas de alto grau* (HSIL). Caracterizam-se por células de citoplasma mais abundante, mas anormalmente queratinizado, e com núcleo aumentado e hipercromático.

A opção do Sistema de Bethesda, ao classificar as lesões intra-epiteliais pavimentosas em apenas 2 graus, deveu-se a 3 factores:

1. **Melhoria da reprodutibilidade** dos estudos usando só 2 categorias, em vez de 3 ou 4 sistemas de classificação, reduzindo assim a variabilidade intra e inter-observador.
2. **Distribuição dos tipos de HPV,** porque os tipos de HPV de alto risco oncológico, nomeadamente o 16 e o 18, surgem homogeneamente nas lesões intra-epiteliais pavimentosas de alto grau (HSIL), enquanto os tipos de HPV de baixo risco neoplásico, nomeadamente o 6 e o 11, distribuem-se heterogeneamente nas lesões intra-epiteliais pavimentosas de baixo grau (LSIL), sem qualquer diferença entre as classificadas como "HPV só" e as classificadas como de "displasia ligeira/CIN 1".
3. **Comportamento clínico,** dado que vários estudos longitudinais demonstraram taxas de progressão citológica semelhantes, em mulheres cuja citologia inicial foi classificada como "coilocitose" e nas diagnosticadas como displasia ligeira/CIN 1. Por isso, a CIN 1 e a "coilocitose" não podem ser distinguidas com base em sinais morfológicos, biologia molecular ou comportamento clínico. Uma percentagem altamente significativa de lesões de baixo grau associa-se a infecções por HPV de baixo risco e a um risco ligeiro de progressão, ao contrário das lesões de alto risco. Consequentemente, a conduta clínica nas mulheres com um diagnóstico citológico de LSIL pode incluir colposcopia e/ou "follow-up" citológico ginecológico. Inversamente, nas mulheres com HSIL, a conduta adequada exige avaliação colposcópica com eventual biópsia dirigida.

Finalmente, devemos ainda referir que, embora o Sistema de Bethesda preconize a subdivisão das lesões intra-epiteliais pavimentosas (SIL) em 2 graus, como base de trabalho para uma linguagem comum, *não exclui a adição de subclassificações da lesão, para os citopatologistas que desejam manter os graus de displasia ou graus de CIN.*

O exame citológico cervico-vaginal baseia-se na exfoliação espontânea ou induzida de células normais ou patológicas do colo do útero e deve ser realizado previamente ao exame ginecológico. O material celular deve ser recolhido no fundo de saco vaginal posterior, junção escamo-colunar e endocolo (tripla colheita cervico-vaginal de Wied), e, de preferência, na fase intermenstrual, quando nas 24 horas precedentes, a mulher não tiver feito lavagens vaginais, tratamento intra-vaginal ou praticado relações sexuais (De Palo G., 1993 [63]; Wilkinson E., 1990 [321]).

Devemos salientar, contudo, que o índice de precisão diagnóstica oncológica do exame citológico em esfregaço vaginal é inferior a 50%, comparado com o obtido com o exame citológico em esfregaço cervical, e, por isso, o esfregaço vaginal pode ser dispensável como método diagnóstico só oncológico (De Palo G., 1993 [63]).

Quanto ao material de colheita, salientamos o aparecimento, em 1946, através de um ginecologista, Dr. J.E. Ayre [15], de uma espátula de madeira que tem uma extremidade redonda, destinada à colheita de material vaginal, e a outra extremidade em forma de V com um ramo mais estreito. Este, introduz-se ligeiramente no orifício cervical externo e, através de um movimento de rotação de 360º, recolhem-se células do exocolo e idealmente da junção do epitélio cilíndrico com o epitélio pavimentoso, local onde os processos neoplásicos se iniciam, e que ficou conhecida como a espátula de Ayre.

A colheita de material celular do endocolo era feita com um bastão de madeira de 20 cm, com algodão hidrófilo numa das extremidades ("swab"). Em 1987, surgiu uma escova destinada à colheita de material endocervical ("cytobrush"), a qual, pela sua flexibilidade, penetra com maior facilidade no canal cervical e obtém material endocervical em quantidade suficiente, após se ter realizado a sua rotação no endocolo. Estudos recentes (Frost L., 1990 [84]), mostram que apenas 1,4% dos esfregaços endocervicais, com "cytobrush" não contém células endocervicais, contra 19% dos esfregaços endocervicais, se realizados com "swab". Múltiplas variantes têm sido descritas, mas com idênticos resultados (utilizando, nomeadamente, o "cervex-brush") ou controversos, como é o caso do uso de técnicas de lavagem para recolha das células cervico-vaginais exfoliadas (Burk R., Spitzer C., 1990 [36]). A extensão do material colhido deve ser realizada suavemente num só sentido em 2 ou 1 lâminas, consoante se colheu, ou não, material celular vaginal.

O material celular recolhido deve ser fixado numa mistura em partes iguais de álcool--éter ou em álcool etílico a 95%. Para maior comodidade e facilidade de transporte, deve-se usar um spray fixador, a aplicar a 10 cm da(s) lâmina(s), o qual fixa pelo seu conteúdo em etanol, mas deve-se ter presente que, se tiver pouco álcool, pode causar alterações nas células metaplásicas.

Finalmente, é importante o envio, para o laboratório, do material celular colhido, acompanhado da identificação da mulher, motivo da citologia cervico-vaginal, data da última menstruação, tipo de contracepção e ainda de toda e qualquer informação adicional, susceptível de ser valorizada pelo citopatologista.

O controlo de qualidade em citologia foi analisado, pela 1ª vez, no Canadá (Relatório Walton). Nesse estudo, foram analisados os laboratórios que interpretavam a citologia ginecológica, por um grupo de peritos, que fez circular 20 conjuntos de 5 lâminas-teste de citologia cervico-vaginal. Os resultados obtidos concluíram que um laboratório especializado não poderá ser considerado idóneo, se não dispuser de um índice de confirmação, sobre os casos que citologicamente requerem uma confirmação histológica, de pelo menos 50% sobre um mínimo de 40 casos anuais e se não providenciar, ao menos a cada 2 anos, o controlo da concordância diagnóstica dos próprios citologistas com um conjunto de 100 lâminas oportunamente escolhidas entre diferentes Centros (controlo de qualidade externa) (Curry H. e col. 1987 [59]).

Mais recentemente, surgiram sistemas de análise automatizada de rastreio cervical (PAPNET), apresentando benefícios evidentes no armazenamento e arquivo de dados citológicos. Permitem, ainda, melhorar a sensibilidade da citologia, ao reduzirem o número de falsos negativos através de leitura computorizada automática (Boon M. e col. 1993 [29]).

Quanto à periodicidade da prática da citologia cervico-vaginal, o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (1988) recomenda que toda a mulher que tem vida sexual activa ou 18 anos de idade, deve ser submetida, anualmente, a citologia e a exame pélvico. Após 3 ou mais exames anuais normais, deve-se optar por estes exames com uma periodicidade de 3 em 3 anos. Contudo, há estudos (Shy K. e col. 1989 [278]), que mostram que o risco de carcinoma cervical é 3.9 vezes superior nas mulheres com periodicidade trienal, relativamente às mulheres com periodicidade anual de execução de citologia cervico-vaginal.

Kjaer S. e col. 1990 [139], constataram que os factores de risco de carcinoma cervical invasor são idênticos aos da citologia cervical anormal. O factor de risco mais importante foi a

presença de múltiplos parceiros sexuais, seguida, por ordem decrescente de importância, pelo início precoce da actividade sexual e pela presença de infecção por HPV. Concluíram que as infecções estão profundamente implicadas na carcinogénese cervical, porque a existência de múltiplos parceiros sexuais constituiu o principal factor de risco, e que isso não se verificava, quando foram utilizados métodos de barreira.

A prática da citologia cervico-vaginal durante a gravidez foi proposta, pela 1ª vez, em 1959, por Andros [10]: *"a gravidez constitui uma oportunidade única para realizar a citologia cervico-vaginal, porque muitas mulheres jovens não recorrem ao ginecologista, excepto durante a gravidez e no pós-parto imediato"*. Por outro lado, sabe-se que o pico de incidência das lesões pré-neoplásicas do colo do útero coincide com o máximo da idade reprodutora e de actividade sexual na mesma década (25-35 anos). Em consequência das alterações fisiológicas da gravidez, a junção escamo-colunar torna-se mais acessível, o que facilita, quer o exame colposcópico, quer a colheita de material celular para citologia cervico-vaginal (Lundvall L., 1989 [160]; Bertini-Oliveira A. e col. 1982 [214]; Hannigan E., 1990 [107]; Talebian F. e col. 1976 [302]; De Palo G., 1993 [63]), ao contrário do que foi publicado em 1979 por Ostergard D., 1979 [220], referindo que a gravidez estimulava a migração endocervical da junção escamo-colunar.

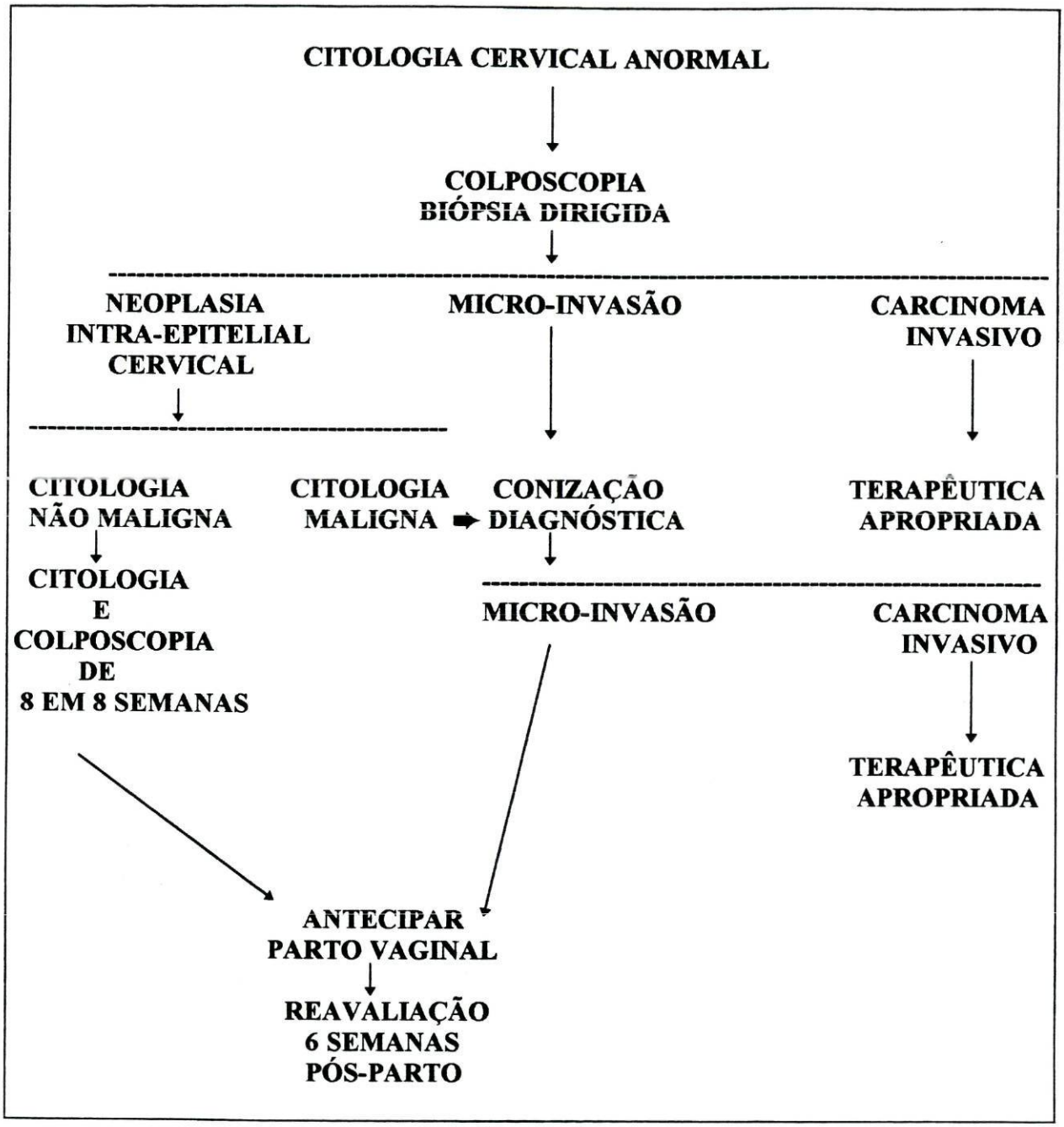
Até meados da década de 60, perante uma citologia anormal, optava-se pela conização cirúrgica ou pela cesariana com concomitante histerectomia, consoante a idade gestacional em causa (Feste J. e col. 1966 [78]). Estudos realizados na mesma década, por Rogers III R., e Williams J., 1967 [254], verificando a existência de complicações operatórias (em 1/3) e de complicações perinatais (em 1/5) das grávidas submetidas a conização cirúrgica, propunham a revisão e estudo sobre a prática de biópsia cónica cervical na gravidez.

Na década de 70, Abitbol M. e col. 1973 [1], após análise de 286 citologias cervicais anormais e de 42 casos de carcinoma *in situ*, concluíram que, mesmo sendo possível realizar o exame colposcópico, perante uma citologia cervico-vaginal anormal durante a gravidez, deve-se optar por biópsias múltiplas em detrimento da conização cirúrgica. Estudos realizados por Townsend D. e col. 1970 [308], Talebian F. e col. 1976 [302], DePetrillo A. e col. 1975 [65], são unânimes em considerar que a avaliação das grávidas com citologia anormal deveria ser feita recorrendo ao exame colposcópico complementado com biópsia(s) dirigida(s) sob controlo colposcópico.

Na década seguinte, surgem na literatura especializada múltiplos trabalhos usando a colposcopia na avaliação da citologia anómala durante a gravidez. Bertini-Oliveira A. e col. 1982 [214], estudaram 3534 grávidas e verificaram que 125 (3,5%) tinham diagnóstico citológico de malignidade pré-clínica, sendo 93 casos de displasia ligeira ou moderada (2,6%), 29 de displasia grave/carcinoma *in situ* (0,8%) e 3 de carcinoma micro-invasivo do colo do útero (0,08%). A análise da referida população mostrou que a maior prevalência de lesões displásicas ocorreu entre os 20 e os 29 anos, e sobretudo em multíparas com início precoce da actividade sexual. O aspecto colposcópico de mosaico ou de ponteado associava-se às lesões de maior gravidade, e o aspecto colposcópico de epitélio branco, às lesões de menor gravidade. Concluíram que é fundamental a realização de citologia cervico-vaginal durante a gravidez, e, no caso de anormalidade citológica, deve-se recorrer ao exame colposcópico como meio de diagnóstico precoce da patologia cervical de foro oncológico. As mesmas conclusões foram obtidas por Hacker N. e col. 1982 [106], que, numa revisão de vários trabalhos, num total de 991536 grávidas, verificaram uma prevalência de neoplasia cervical uterina de 0,807 por 1000, ou seja, aproximadamente 1/1240 gravidezes.

Hellberg D. e col. 1987 [116], estudaram 132 grávidas com citologia cervico-vaginal anormal, sugerindo, pelo menos, displasia moderada (CIN 2), ou formas mais graves de displasia. Verificaram uma prevalência de grávidas neste grupo de 1,1%, que foram orientadas através da repetição de citologias e por exame colposcópico mensal, e, quando indicado, por biópsias sob controlo colposcópico. Todas as mulheres foram de novo reavaliadas 3 meses pós-parto. Os resultados obtidos mostraram que o diagnóstico pós-parto era idêntico ao obtido

no decurso da gravidez, e que estas mulheres deviam ser consideradas como um grupo de alto risco e vigiadas por citologia cervico-vaginal anual, durante, pelo menos, 5-10 anos.



Quadro 2
Protocolo de avaliação das grávidas com citologia anormal
(*Adapt. LaPolla J. e col. 1988* [152])

Lundvall L., 1989 [160], estudou, durante 3 anos, 35 grávidas com citologia anormal de grau III e IV de Papanicolaou, num total de 9758 grávidas, ou seja, uma prevalência de 0,35%, por meio de exame colposcópico, complementado com biópsias dirigidas, sempre que tal se justificou. Verificou uma correlação de 90%, entre o diagnóstico colposcópico anteparto e o diagnóstico histológico final, e a ausência de complicações decorrentes da prática de biópsia no decurso da gravidez. Concluiu pela necessidade de estudar os casos de citologia anormal na gravidez com recurso ao exame colposcópico, e eventual realização de biópsias dirigidas, e

reavaliação, de 8 em 8 semanas, durante a gravidez, e complementada com nova reavaliação 8 semanas pós-parto.

Assim, no final da década de 80 e início da década de 90, e consequente à prática sistemática de citologia cervico-vaginal na gravidez e à difusão do uso da colposcopia na avaliação das grávidas com citologia anormal, surgem trabalhos que desmitificam alguns conceitos tidos por dogmas. Com efeito, a teoria de Woodruff J. e col. 1958 [326], de que as lesões de condiloma cervical e vulvar regrediam espontaneamente no período pós-parto, foi desmentida por Garry R. e col. 1985 [90], que demonstraram que uma elevada percentagem de condilomas clinicamente aparentes regridem após a gravidez mas não desaparecem e persistem de modo subclínico. Tal facto, foi também comprovado por técnicas de hibridização *in situ* do HPV, por Schneider A. e col. 1987 [270], estudando a prevalência de infecção por HPV em casos de citologia cervico-vaginal normal, comparando um grupo de grávidas assintomáticas com um grupo de mulheres não grávidas. A percentagem de positividade de HPV foi de 28% nas grávidas, versus 12% nas não grávidas, o que levou a concluir que, ou a gravidez era um factor de risco para a infecção por HPV, ou favorecia a replicação do vírus.

LaPolla J. e col. 1988 [152], estabeleceram mesmo um protocolo de actuação clínica na gravidez (*quadro 2*), e estudos realizados por Hannigan E., 1990 [107], permitiram constatar que 10% das citologias cervico-vaginais realizadas nas grávidas da consulta pré-natal da Universidade do Texas apresentavam anormalidades citológicas, sendo em 86% anormalidades de baixo grau e, em 14%, de alto grau. Por isso, considerou que a avaliação das grávidas com citologia cervico-vaginal anormal constitui uma parte fundamental da prática obstétrica contemporânea.

2.2. COLPOSCOPIA

Em 1925, foi criado, na Alemanha, por Hinselmann H. [127], um instrumento óptico destinado a visualizar, com diferentes ampliações, a vagina e a porção vaginal do colo do útero - o colposcópio. O mesmo autor viria a introduzir, em 1938, o uso de ácido acético diluído como parte integrante do exame colposcópico. Além da idealização do instrumento, reconheceu e posteriormente descreveu uma série de lesões frequentemente associadas ao carcinoma invasor, que, após estudos histológicos, classificou como lesões pré-cancerosas - "áreas matrizes do carcinoma". Contudo, a limitada expansão da colposcopia, excluindo os países de língua alemã, foi motivada por múltiplas e variadas razões, nomeadamente:

1. Publicações em língua Alemã;
2. Teste de Schiller (1928), técnica simples e muito difundida;
3. II Guerra Mundial;
4. Aparecimento do exame citológico nos Estados Unidos da América, como método valioso de rastreio;
5. Desinteresse inicial dos Países Anglo-Saxónicos, porque a colposcopia foi difundida como técnica rival da citologia, e não como método complementar.

Na história da colposcopia é reconhecida a existência de 3 períodos, desde 1930 até à actualidade:

1º Período (1930-1970) - Introdução e utilização do método pelas Escolas Médicas da Europa e América do Sul;

2º Período (1970-1980) - Evolução dos critérios de definição e de classificação dos achados colposcópicos. Utilização da colposcopia pelas Escolas Médicas Anglo-Saxónicas;

3º Período (1980-até hoje) - Descoberta do papel da colposcopia no reconhecimento das infecções víricas, sobretudo a infecção por HPV, com consequentes dificuldades ao nível da definição e de reinterpretação dos quadros colposcópicos.

A terminologia ou nomenclatura colposcópica é a tradução da imagem observada num termo que a permita correlacionar com o provável significado histológico. A classificação

colposcópica consiste no enquadramento dos termos que definem os vários aspectos colposcópicos em grupos homogéneos do ponto de vista biológico e do seu presumível significado histológico e clínico. É evidente que uma correspondência total entre a colposcopia e a histologia é impossível, porque a primeira tem graus variáveis de intensidade relacionados com múltiplas situações, como, por exemplo, as infecciosas, as hormonais e as iatrogénicas.

A confusão entre descrição, classificação e nomenclatura é muito frequente, e por isso devem-se definir com precisão estes termos. A 1ª consiste na descrição de um quadro elementar que corresponde aos "sinais da semiótica clássica"; a 2ª, na atribuição racional de um termo, o que equivale ao "diagnóstico"; e, finalmente, a 3ª é o enquadramento dos aspectos colposcópicos num grupo homogéneo pela derivação biológica e correlação histológica. Por exemplo, o epitélio cilindríco é o quadro elementar, a ectopia é o diagnóstico e a lesão benigna é a classificação.

A classificação inicial de Hinselmann dividindo os aspectos colposcópicos em normais (epitélio pavimentoso; epitélio glandular e zona de transformação) e anormais (leucoplasia; ponteado e mosaico), foi posteriormente modificada no 2º Congresso Mundial de Patologia Cervical e Colposcopia realizado em Outubro de 1975, em Graz, Áustria. (Stafl A., 1976 [293]). Contudo, a sua aplicação não viria a corresponder aos novos conhecimentos, e, por isso, surgiram diversas propostas de classificação de várias escolas, designadamente, Francesa - Coupez (1983), Italiana - Mossetti e col. (1987), Alemã - Burghardt (1984), Espanhola - Dexeus e col. (1986) e Argentina (1978).

A necessidade imperiosa de dispor de uma terminologia e de uma classificação internacional única foi sentida por todos os colposcopistas e pelo Comité da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC). Por isso, no 7º Congresso Mundial de Patologia Cervical e Colposcopia, que se realizou em Maio de 1990, em Roma, foi aprovada uma Nova Classificação (*quadro 3*), que resultou de um compromisso entre os autores Americanos e os Europeus, e que é a actual Classificação Colposcópica Internacional, que é mais descritiva do que a anterior classificação, e pode ser aplicada a todo o tracto genital inferior.

O colposcópio é um instrumento óptico constituído por: uma óptica estereoscópica com aumentos variáveis; eixo binocular; objectivas com distância focal ideal de 250-300 mm; fonte de luz incorporada; filtro verde e/ou azul para avaliação da rede vascular do colo; comandos de regulação da posição, orientação e focagem e, eventualmente, como opções, poderá ter máquina fotográfica (de 35 mm ou fotografia/Polaroid) ou sistema de vídeo incorporado. O colposcópio pode ser de braço rígido ou desdobrável e o suporte pode ser no chão, no tecto ou articulado à própria mesa ginecológica.

O exame colposcópico compreende, na actualidade, uma exploração com diversos aumentos, antes e após aplicação de reagentes, de todo o tracto genital inferior, ou seja, *colposcopia cervical, dos fundos de saco vaginais, vagina, vulva e períneo.*

Os principais reagentes usados no exame colposcópico são o ácido acético e o lugol. O principal efeito do ácido acético é o de coagular as proteínas citoplasmáticas e nucleares do epitélio pavimentoso e, assim, dissolver o muco cervical. No colo uterino normal, o epitélio pavimentoso contendo glicogénio não é modificado pelo ácido acético e permanece de cor rósea, ao contrário do epitélio cilíndrico que é profundamente modificado, as papilas adquirem cor esbranquiçada e forma redonda, dando o chamado - aspecto em cacho de uvas. A imagem colposcópica surge 10 a 30 segundos após a aplicação de ácido e desaparece espontaneamente ao fim de 40 segundos.

Quanto ao lugol (solução iodo-iodetada contendo 50g de iodo metalóide + 100g de iodeto de potássio + água destilada até completar 1 litro), verificou-se que a intensidade da coloração é proporcional à quantidade de glicogénio contido nas células do epitélio pavimentoso, não tendo qualquer efeito sobre o epitélio cilíndrico que é desprovido de glicogénio.

I) Achados colposcópicos normais
- Epitélio pavimentoso original
- Epitélio cilíndrico
- Zona de transformação normal

II) Achados colposcópicos anormais

1) Dentro da zona de transformação
- Epitélio branco *
  - plano
  - micropapilar
- Ponteado *
- Mosaico *
- Leucoplasia *
- Área iodonegativa
- Vasos atípicos

2) Fora da zona de transformação (exocolo, vagina)
- Epitélio branco *
  - plano
  - micropapilar
- Ponteado *
- Mosaico *
- Leucoplasia *
- Área iodonegativa
- Vasos atípicos

III) Colposcopia suspeita de carcinoma invasor

IV) Colposcopia insatisfatória
- Junção escamo-colunar não visualizada
- Inflamação ou atrofia grave
- Colo não visualizável

V) Achados colposcópicos diversos
- Micropapilar não ácido-positivo
- Condiloma exofítico
- Inflamação
- Atrofia
- Ulceração
- Outros

(*) - especificar o grau:

Grau 1	Grau 2
Epitélio fino	Epitélio espesso
Mosaico regular	Mosaico irregular
Ponteado regular	Ponteado irregular
Leucoplasia fina	Leucoplasia espessa

Quadro 3

Classificação Colposcópica Internacional (1990)

No colo uterino normal, o epitélio pavimentoso torna-se castanho, imediatamente após a aplicação da solução de iodo, ao contrário do epitélio cilíndrico que não sofre qualquer modificação de cor. Desaparece espontaneamente ao fim de, aproximadamente, 15 minutos. O lugol pode ser removido imediatamente, recorrendo à aplicação de bissulfito de sódio, sempre que se justificar nova aplicação de ácido acético para realizar a biópsia dirigida. Relativamente aos termos utilizados na Classificação Colposcópica Internacional, é fundamental descrever pormenorizadamente o seu significado, para que se obtenha uma uniformidade de descrição colposcópica.

Assim, mencionamos, a seguir, os diferentes grupos e o seu significado:

I - Achados colposcópicos normais -

- *Epitélio pavimentoso original* - é ácido negativo e iodo positivo;
- *Epitélio cilíndrico* - é ácido positivo e iodo negativo;
- *Zona de transformação normal*- zona do colo que já foi epitélio cilíndrico e que por um processo de metaplasia se transformou em epitélio pavimentoso normal.

II - Achados colposcópicos anormais (dentro e fora da zona de transformação) -

- *Epitélio branco* - lesão branca, mas que só aparece após a aplicação do ácido acético, em áreas desprovidas de glicogénio e ricas em proteínas, onde há um aumento da densidade nuclear de forma plana ou micropapilar. Fixa debilmente o iodo, surgindo estas zonas após a aplicação de iodo, de cor amarela ténue.
- *Ponteado* - a seguir à aplicação de ácido acético, o epitélio torna-se opaco, excepto no extremo de cada eixo vascular, que fica mais delgado e o córion observa-se à transparência, formando pontos vermelhos. Os aspectos de mosaico e ponteado traduzem a diferença de espessura do epitélio e surgem frequentemente associados.
- *Mosaico* - de características estruturais idênticas às do epitélio branco, no entanto, os vasos sanguíneos desenham linhas ao redor das células, dando o chamado padrão de mosaico, que, após aplicação do lugol, desaparece e fica de coloração amarela ténue.
- *Leucoplasia* - mancha branca, de alto relevo, sem rede vascular, isolada ou em grupos e prévia à aplicação de ácido acético, e iodo negativa. Resulta da queratinização do epitélio, com para e/ou hiperqueratose.
- *Área iodo-negativa* - zona de epitélio pavimentoso que não fixa o iodo total ou parcialmente, por falta de glicogénio.
- *Vasos atípicos* - são mais facilmente observáveis, recorrendo ao filtro verde e previamente à aplicação do ácido acético. A sua distribuição é irregular, com grandes variações de calibre e direcção.

Os achados colposcópicos anormais constituem o grande grupo das lesões precursoras do carcinoma do colo uterino (HPV; CIN 1; CIN 2; CIN 3). Podem ter várias expressões, as designadas Imagens Elementares Atípicas, cujo conjunto vai formar o Complexo ou Quadro Colposcópico ou Zona de Transformação Atípica (Z.T.A.), que se divide em 2 grupos:

- Lesão Significativa ou Zona de Transformação Atípica Grau 1- corresponde a HPV e CIN 1
- Lesão Altamente Significativa ou Zona de Transformação Atípica Grau 2- traduz CIN 2 e CIN 3.

A graduação obtem-se anexando à lista das Imagens Elementares Atípicas, as características descritas no *quadro 4.*

III - Colposcopia suspeita de carcinoma invasivo -

Não é evidente ao exame clínico, apresentando-se, regra geral, como uma lesão não plana, de contornos superficiais irregulares e com vasos atípicos.

IV - Colposcopia insatisfatória - por:

- Junção escamo-colunar não visível;
- Inflamação ou atrofia grave;
- Colo não visível.

V - Achados colposcópicos diversos -

- *Micropapilar não ácido-positivo* - associa-se, geralmente, a reacções inflamatórias ou irritantes químicos;
- *Condiloma exofítico* - devido a infecção pelo *Papilomavírus humano* (HPV);
- *Inflamação* - pode surgir sob vários aspectos: ponteado, mosaico, micropapilar ou como ulcerações;
- *Atrofia* - epitélio fino, desprovido de estrogénio;
- *Ulceração* - área sem estroma e sem epitélio (deve-se diferenciar da erosão, em que só não há epitélio);
- *Outros* - inclui *pólipos, endometriose, adenose, erosão, alterações pós-radiação e cicatriciais.*

Características	Lesão Significativa	Lesão Altamente Significativa
Tamanho da lesão	Pequena	Extensa
Bordos da lesão	Nítidos	Imprecisos
Superfície	Regular, lisa	Irregular, abaulada
Congestão do córion	Não	Sim
Vascularização	Sem atípias	Com atípias
Densidade visual	> periferia	> centro
Anomalias associadas	Não	Sim
Orifícios glandulares	Não	Sim
Reacção ao lugol	Amarelo uniforme	Amarelo manchado
Reacção ao ácido acético	Pequena	Intensa

Quadro 4

Sinais colposcópicos para diagnóstico diferencial

Em resumo, podemos dizer que a imagem colposcópica é determinada pelas variações de estrutura e de vascularização do tecido conjuntivo e pela natureza e variações fisiológicas ou patológicas da mucosa observada sem preparação e após aplicação de ácido acético e de lugol. A técnica do exame colposcópico engloba várias etapas cronológicas (De Palo G. e col. 1993 [63] ; Wright V. e col. 1993 [327] ; Dexeus S. e col. 1989 [67]):

- Elaboração da história clínica;
- Inspecção dos orgãos genitais externos;
- Introdução de espéculo vaginal descartável;
- Colheita de material vaginal para exame microbiológico;
- Colheita de material endocervical para exame microbiológico;
- 1ª observação colposcópica a fresco e após limpeza com soro fisiológico;
- 2ª observação colposcópica dos vasos com filtro verde ou azul;
- 3ª observação colposcópica após aplicação de ácido acético a 3% ou 5%;
- 4ª observação colposcópica após aplicação de lugol (Teste de Schiller);
- 5ª observação colposcópica após remoção do lugol com bissulfito de sódio;
- Eventual biópsia cervical e/ou vaginal dirigida sob controlo colposcópico;
- Vulvoscopia e perineoscopia, repetindo os reagentes, mas usando o ácido acético a 5%;
- Eventual biópsia vulvar e/ou perineal;
- Hemostase;
- Preenchimento da ficha de exame colposcópico e registo gráfico da observação realizada e local da biópsia, caso tenha sido realizada.

A ficha colposcópica destina-se a registar os aspectos colposcópicos observados e para estudo dos dados anamnésicos (avaliação epidemiológica), exames citológicos e histológicos, exames bacteriológicos e víricos, e para comunicar ao médico o resultado dos exames. Deve ser elaborada de modo compreensível para médicos não colposcopistas.

O correcto preenchimento da ficha de registo colposcópico é muito importante para: representar o tipo, localização e extensão da lesão; decidir o tratamento a efectuar consoante a localização da junção escamo-colunar; avaliar os resultados do tratamento; orientar outros clínicos que examinem a doente; objectivar a evolução de um quadro, substituindo a colpofotografia que nem sempre pode ser realizada e, finalmente, documentar o tipo de lesão para a própria doente.

A colpofotografia permite estudar o comportamento biológico de determinadas lesões em períodos sucessivos, controlar a capacidade de diagnóstico do colposcopista (controlo de qualidade), comparar com os resultados histológicos e criar material para fins didácticos ou investigacionais. O aparecimento de novos acessórios, nomeadamente a criação das lâmpadas de halogénio, filmes fotográficos de alta sensibilidade e registos de luz automática, permitiu a obtenção de fotografias de alta qualidade.

O cerviscópio é um aparelho fotográfico constituído por uma câmara com objectiva macro de 100 mm e uma câmara polaróide, em que é obtida uma fotografia do colo do útero após a aplicação de ácido acético a 3% ou a 5%, e esta técnica ficou conhecida como cervicografia. Foi proposto por Stafl A., em 1981[292], face às necessidades dos principiantes em colposcopia que, com uma aparelhagem simples e relativamente barata, podiam documentar casos de difícil interpretação, para poderem, mais tarde, ser analisados pelos especialistas.

A sensibilidade da cervicografia é de 94%, contudo a especificidade é só de, aproximadamente, 50% (Spitzer M. e col. 1987 [291]; Tawa K. e col. 1988 [303]), ou seja, é menos específica que a citologia cervico-vaginal no rastreio da neoplasia cervical. Estudos recentes sugerem a utilização da cervicografia apenas nos casos de citologia cervical anormal e sem alterações das células epiteliais, quando não houver disponibilidade de recurso ao exame colposcópico (Wilkinson E., 1990 [321]). Segundo Burghardt E., 1991 [35], a cervicografia só se justificará nos países onde os ginecologistas não tiverem experiência colposcópica.

Nos últimos anos e consequentemente à expansão da informática, têm surgido trabalhos visando o tratamento computorizado da imagem colposcópica, os quais tem vários óbices, designadamente o facto de o colo ser uma estrutura tridimensional e a imagem ser digitalizada como plana, e também porque, além dos custos económicos, exige, por parte dos médicos, conhecimentos profundos de informática (Contini V. e col. 1989 [52]). Outra dificuldade, entretanto já resolvida, dizia respeito ao envio da imagem digitalizada para Centros Hospitalares com médicos altamente diferenciados em colposcopia, e este facto, associado ao cada vez menor custo do equipamento informático, pode, no futuro, vir a permitir uma maior difusão e divulgação desta técnica, mas não permitirá substituir os médicos altamente especializados em patologia do tracto genital inferior e concretamente na área da colposcopia.

O aumento de incidência das doenças sexualmente transmissíveis nas adolescentes, e consequente prática de maior número de citologias de rastreio, tem implicações directas no número de mulheres desta faixa etária, que vão necessitar de exame colposcópico para esclarecimento de citologias anormais. Embora o exame colposcópico seja um método invasivo, não é habitualmente doloroso, mas ocasiona, contudo, algum desconforto e, por isso, foi mesmo sugerido por Rikert V. e col. 1994 [250], que o exame colposcópico das adolescentes deveria ser acompanhado de vídeos de música, como meio de diminuir a ansiedade e os movimentos corporais.

Numa correcta avaliação colposcópica há, portanto, vários factores que podem interferir e que podemos agrupar em 3 categorias: *subjectivos* (preparação, experiência, conhecimento histopatológico de base, precisão, rapidez de execução do exame);

classificativos (terminologia e classificação) e *objectivos* (presença e sobreposição de alterações víricas - HPV; ou de outra natureza - gravidez) (De Palo G., 1993 [63]).

Podemos resumir, de forma sucinta, como indicações para exame colposcópico:

- Avaliação dos casos de citologia cervico-vaginal anormal;
- Pesquisa de doentes sintomáticas;
- Diagnóstico de lesões benignas e de normalização cervical após tratamento adequado;
- Avaliação da resposta ao estímulo estrogénico (pela iodopositividade do epitélio pavimentoso, na menopausa);
- Controlo da lesão intra-epitelial cervical durante a gravidez;
- Selecção das doentes com lesão intra-epitelial a serem tratadas com crioterapia, electrocirurgia, *laser* ou conização.

As vantagens da colposcopia são: permitir o diagnóstico precoce da neoplasia do colo uterino, localizar com precisão o sítio ideal para biopsar, realizar com mais rigor os tratamentos locais, controlar os tratamentos locais de diversos tipos (crioterapia, electrocirurgia, terapia com *laser*) e, finalmente, reconhecer a existência de processos inflamatórios assintomáticos com consequente indicação para a realização de exames bacteriológicos (De Palo G., 1993 [63]).

Os cuidados a ter na prática colposcópica foram sistematizados da seguinte forma:

Inexperiência	Aprendizagem inadequada
Inadequada compreensão da doença	Incapacidade de usar protocolos de diagnóstico
Tratamento destrutivo sem prévia biópsia	Incapacidade de escolher o local ideal de biópsia
Incapacidade de obter material suficiente	Incapacidade de realizar várias biópsias
Incapacidade de realizar raspagem endocervical por rotina	Incapacidade de registar os diversos achados colposcópicos
Incapacidade de excisão cirúrgica se: - Raspagem endocervical positiva - A biópsia sugere invasão	Incapacidade de procurar consultas médicas mais diferenciadas em casos mais complicados e, por vezes, na gravidez
Incapacidade de inspeccionar a vulva, vagina e outros locais	Ausência de diálogo com o citopatologista
Incapacidade de correlacionar os diagnósticos	Incapacidade de actuação médica e cirúrgica
Incapacidade de interpretar, de modo correcto, os padrões colposcópicos exagerados pela gravidez	Incapacidade de manter a perícia técnica, por falta de movimento assistencial adequado

Quadro 5

Diversos riscos inerentes à prática da colposcopia
(*Adapt. Popkin. Pitfalls in colposcopy. 1989* [327])

Contudo, a colposcopia apresenta limitações diagnósticas, sendo a principal a impossibilidade de avaliar as características do epitélio endocervical, quer nos casos em que a lesão exocervical penetra no canal cervical, quer nos casos em que a lesão é exclusivamente endocervical. A junção escamo-colunar não é visível à colposcopia em apenas 10 a 15% das mulheres em idade fértil e na pré-menopausa, mas após a menopausa a junção torna-se geralmente invisível, requerendo a necessidade de utilização de pinça endocervical, microcolpohisteroscopia ou curetagem endocervical (Wright V., e col. 1993 [327]).

Benedet J. e col. 1985 [21], estudando retrospectivamente 180 mulheres com neoplasia cervical uterina oculta ou micro-invasiva, verificaram que a colposcopia conduziu ao

diagnóstico correcto em 90% dos casos de carcinoma oculto, e em 84% das mulheres com carcinoma micro-invasivo. Constataram, que o erro foi quase sempre devido ao examinador ou por não identificação da lesão, ou, mais frequentemente, por falta de adesão ao esquema de exame colposcópico protocolado.

Nos últimos anos, o exame colposcópico ampliou as suas fronteiras e passou a englobar também a avaliação e estudo dos orgãos genitais externos - vulvoscopia. Uma noção fundamental é a de que não existe aspecto específico em colposcopia (Cartier R., 1988 [44]).

Vários factores, incluindo o aumento de incidência da neoplasia intra-epitelial cervical na adolescência, o crescente descontentamento com a conização cirúrgica diagnóstica (pelos seus custos económicos, complicações e seus eventuais efeitos nefastos na função reprodutora), a par do aparecimento de novos meios de tratamento em ambulatório, como o *laser*, electrocirurgia com ansa diatérmica e a crioterapia, estão na origem da actual popularidade da colposcopia, técnica que, correctamente aplicada, é de primordial importância no diagnóstico precoce da neoplasia cervical.

Estudo comprovativo, foi o realizado por Bodha M. e col. 1992 [28], que estudaram a expansão da colposcopia nos serviços de medicina genito-urinária em Inglaterra e no País de Gales, desde 1985. Os resultados obtidos mostram que, em 1985, a prática da colposcopia era realizada por 24% dos assistentes hospitalares e 42% dos médicos internos, e em 1992 os números obtidos revelam um crescimento significativo para 52% e 94%, respectivamente. O número total de aparelhos de colposcopia aumentou 67%. Os motivos para exame colposcópico foram, por ordem decrescente de frequência, os seguintes: citologia cervico--vaginal anormal, colo uterino macroscopicamente anormal, condilomas genitais, parceiro sexual com condilomas genitais, herpes genital e finalmente a existência de múltiplos parceiros sexuais ou infecção por HIV. O programa nacional de rastreio oncológico, ao aumentar o número de exames citológicos realizados, aumentou directamente o número de casos de citologia anormal e, por inerência, o número de exames colposcópicos. Nestes países, a necessidade crescente de exames colposcópicos motivou a criação de estágios de longa duração sob a orientação de peritos especializados nesta área, complementados com prova de avaliação, como forma de os médicos obterem a credibilidade, necessária e fundamental para poderem realizar estes exames.

A expansão da colposcopia e, de um modo mais lato, da patologia do tracto genital inferior pode ser igualmente comprovada pelo número de atlas e livros dedicados a este tema, dos quais destacamos os seguintes, considerando as últimas edições:

- " Atlas de Colposcopie " . Mestwerdt G., 1961.
- " Traité et Atlas de Colposcopie " . Coupez F., Carrera J., Dexeus S., 1974 [57] .
- " The Cervix " . Jordan J. & Singer A., 1976.
- " Colposcopy in Clinical Practice " . Burke L. & Mathews B., 1977 [37].
- " Atlas of Colposcopy " . Kolstad P. & Stafl A., 1977.
- " Colposcopy " . Coppleson M., e col. 1986
- " Pratical Colposcopy " . Cartier R., 1988 [44].
- " Tratado y Atlas de Patologia Cervical". Dexeus S., Labastida R., Lopez-Marin L. 1989 [67].
- " Color Atlas of Colposcopy ". Bauer H., 1990 [20].
- " Colposcopy - Cervical Pathology ". Burghardt E., 1991[35].
- " Colposcopia e Patologia do Tracto Genital Inferior ". De Palo G., 1993 [63] .

Em quase todos estes livros, pelo menos um capítulo refere-se à prática da colposcopia durante a gravidez, embora inicialmente só versando o foro oncológico e, mais recentemente, no final da década de 80 e já na década de 90, englobando o estudo de parte significativa da patologia do tracto genital inferior.

A colposcopia é, ainda, um exame pouco utilizado durante a gravidez, quer por receio da gestante em relação a toda a conduta médica susceptível de "lesar a gravidez", quer por temor médico relativamente às condições anatomofuncionais do colo do útero, como o muco

abundante, denso e difícil de remover, a turgescência das paredes vaginais dificultando a visualização do colo do útero, a fragilidade vascular, e até pela eventual repercussão médico-legal.

A técnica do exame colposcópico na gravidez é semelhante à utilizada no colo não gravídico, mas exige um mínimo de prática e de atenção, porque os quadros colposcópicos apresentam algumas modificações, com aspectos característicos e por vezes peculiares.

A avaliação das grávidas com citologia cervical anormal pode ser difícil, só devendo ser realizada por peritos em colposcopia, e não por aqueles que a executam de modo inconstante (Benedet J. e col. 1985 [21] ; Wright C. e col. 1993 [327]).

Durante a gravidez, o colo do útero sofre várias modificações, geralmente condicionadas pelo elevado teor de estrogénios. Assim, verifica-se um aumento do volume cervical consequente à hipertrofia e ao edema do estroma fibromuscular, que é um fenómeno progressivo com a evolução da gestação - *hipertrofia* e *amolecimento cervical.* Verifica-se, também, um aumento da vascularização, com aumento do número e calibre dos vasos sanguíneos. Contudo, devemos salientar que estas alterações fisiológicas da gravidez não originam vasos atípicos - *hipervascularização.* Outro aspecto típico é a modificação da coloração do colo, de carácter crescente com a evolução da gravidez, dando um aspecto de *congestão* ou, se predominar a vasodilatação e a estase, de *cianose cervical.*

Há uma eversão do epitélio cilíndrico, variável individualmente e com a paridade, o que ocasiona uma maior facilidade na visualização da junção escamo-colunar durante a gravidez. Por isso, a gravidez interfere de modo acentuado nas ectopias e nos ectropions, exagerando as suas características, com efeito mais marcado, à medida que a idade gestacional vai aumentando. A gravidez, por efeito combinado da acção hormonal no epitélio e da exposição da mucosa endocervical ao pH vaginal ácido, vai estimular o aparecimento focal de metaplasia pavimentosa imatura, sendo este facto mais evidente nas primíparas (De Palo G. e col. 1993 [63]; Wright V. e col.1993 [327]).

As alterações hormonais intrínsecas à gravidez condicionam o aspecto do colo do útero, que é visualizável, após utilização dos reagentes habitualmente utilizados no exame colposcópico. Na realidade, o epitélio pavimentoso reage ao Teste de Schiller, captando o iodo de forma mais intensa e o efeito do ácido acético é mais marcado no epitélio cilíndrico do que ocorre habitualmente fora da gravidez (Burghardt E., 1991 [35]). O ácido acético a 5% é mucolítico, o que tem grande utilidade na prática da colposcopia durante a gravidez, porque ajuda a remover o rolhão mucoso (Wright V., e col. 1993 [327]).

No puerpério, os fenómenos morfológico-estruturais próprios da gravidez regridem, nomeadamente a cianose, a hipertrofia cervical, o edema do estroma e a deciduose. A ectopia perde o seu aspecto hipertrófico exuberante, mas deverá ser reavaliada 6 a 8 semanas pós-parto. A atrofia pós-parto parece condicionar um epitélio pavimentoso sem glicogénio, e, portanto, um Teste de Schiller positivo, ou seja, iodo-negativo, nas mulheres que amamentam. Contudo, após a suspensão da amamentação, a vagina e o epitélio pavimentoso voltam a captar o glicogénio do modo habitual (Burghardt E., 1991 [35]).

A deciduose cervical constitui o quadro colposcópico mais característico da gravidez, e refere-se a um ectropion decidual, que surge em 30% das colposcopias efectuadas na gravidez (Dexeus S. e col. 1989 [67]; De Palo G., 1993 [63]; Wright V. e col. 1993 [327]), normalmente por volta da 12ª semana, mantendo-se estável até ao seu final e desaparecendo completamente, aproximadamente, um mês pós-parto.

A polipose cervical surge, também, muitas vezes, na gravidez, com uma frequência de aproximadamente 6% no 1° trimestre da gravidez e diminuindo para 4% e 2%, respectivamente, no 2° e 3° trimestres. Esta frequência de distribuição poderia ser justificada da seguinte forma (De Palo G., 1993 [63]):

- O hiperestrogenismo próprio da gravidez, induzindo uma hiperplasia das papilas endocervicais, seria responsável pela elevada frequência de pólipos nos primeiros meses;

- A necrose e o desprendimento espontâneo da neoformação durante a gravidez, ocasionaria a redução da sua frequência no 2º e 3 º trimestres.

Devemos salientar que o quadro colposcópico mais frequentemente associado à polipose é o ectropion.

A infecção por HPV (*Papilomavírus humano*) é outra patologia muito comum na gravidez. Além dos eventuais efeitos materno-fetais, deve-se sempre avaliar a possibilidade da associação com a neoplasia intra-epitelial cervical (CIN), dado o alto índice de casos em que a CIN é acompanhada por efeitos citopáticos virais. O diagnóstico de infecção por HPV durante a gravidez não difere daquele, fora do período gravídico, e requer confirmação histológica.

A gravidez constitui uma oportunidade, por vezes única, de realizar, através da citologia cervico-vaginal, o rastreio da neoplasia intra-epitelial cervical, devido à constante vigilância pré-natal e à eversão do epitélio cilíndrico. Nos casos de citologia cervical anormal, é fundamental a posterior avaliação colposcópica e histológica, e, sempre que for julgado necessário ao correcto esclarecimento da situação clínica, praticar uma biópsia dirigida (Coupez F. e col. 1974 [57]; DePetrillo A. e col. 1975 [65]; Ostergard D. 1979 [218]; Hacker N. e col. 1982 [106]; Hellberg D. e col. 1987 [116]; Benedet J. e col. 1987 [22]; Burghardt E., 1991 [35]; De Palo G., 1993 [63]; Mota J. e col. 1993 [198]; Rebello G. e col. 1994 [243]).

O 1º trabalho científico publicado sobre a utilização da colposcopia na avaliação das grávidas com citologia anormal surgiu em 1971 e deve-se a Ortiz R. & Newton M. ("Colposcopy in the management of abnormal cervical smears in pregnancy". Am. J. Obstet. Gynecol. 109: 46, 1971).

DePetrillo A. e col. 1975 [65], estudaram mais de 300 grávidas com citologia cervico-vaginal anormal, e verificaram que todos os casos de neoplasia cervical invasiva foram diagnosticados por colposcopia complementada com biópsia dirigida e só em 3 casos tinha sido necessário realizar conização pré-parto. Concluíram, afirmando que, na presença de citologia cervico-vaginal anormal durante a gravidez, a colposcopia era um método de avaliação seguro e eficaz, eliminando virtualmente a necessidade de conização.

Ostergard D., 1977 [219], estudou o efeito da idade, gravidez e paridade na localização da junção escamo-colunar cervical, através da colposcopia. Concluiu que, à medida que a idade e a paridade aumentavam (esta, desde que igual ou superior a 6), maior era a probabilidade da junção ser endocervical.

Ostergard D., 1979 [218], estudou, recorrendo à colposcopia, 174 grávidas com citologia cervico-vaginal anormal. A técnica colposcópica mostrou-se segura, eficaz e importante na detecção de neoplasia cervical do colo do útero das grávidas, e o seu uso levou à diminuição da necessidade de conização cirúrgica e, consequentemente às complicações daí decorrentes.

Benedet J. e col. 1987 [22] , estudaram 401 grávidas com citologia cervico-vaginal anormal ou com colo uterino macroscopicamente anormal, recorrendo à colposcopia. De salientar que 318 grávidas (79%), tinham 30 anos ou menos, e em todos os casos em que foram feitas biópsias sob controlo colposcópico não ocorreram complicações hemorrágicas, nem houve qualquer caso de parto pré-termo ou de morte fetal. Os resultados dos aspectos colposcópicos pré-parto coincidiram com os resultados histológicos pós-parto em 87% das grávidas, mas em 3% das grávidas os resultados histológicos foram mais graves do que se esperava, tendo em conta os aspectos colposcópicos pré-parto. Concluíram que a colposcopia é fundamental na avaliação das grávidas com citologia cervico-vaginal anormal e, consideraram que as biópsias sob controlo colposcópico podem ser executadas facilmente com mínimo risco e complicações durante a gravidez. A sua omissão não se justifica, sendo mesmo inadmissível. Finalmente, salientam o interesse e a necessidade duma reavaliação em todos os casos, que deverá ser feita, idealmente, 6 a 8 semanas pós-parto.

Podemos dizer, em conclusão, que a colposcopia obstétrica tem particularidades próprias, por vezes benéficas (maior facilidade na visualização da junção escamo-colunar), outras vezes potencialmente nocivas (maior vascularização e consequente risco de maior

hemorragia após biópsia e exame com espéculo vaginal; existência de rolhão mucoso), mas o que é indiscutível é o seu crescente interesse no estudo da patologia do tracto genital inferior. Ou seja, o exame colposcópico na gravidez não constitui uma técnica de excepção, nem pelos aspectos práticos, nem pela interpretação dos quadros, desde que sejam conhecidos os aspectos da fisiologia colposcópica gravídica e os fenómenos histológicos subjacentes (Dargent D., 1990 [60]; De Palo G., 1993 [63]; Mota J. e col. 1995 [197]).

2.3. HISTOLOGIA

O colo da mulher adulta é constituído pelo epitélio pavimentoso estratificado (ou epidermóide ou malpighiano), pelo epitélio cilíndrico (ou glandular), e pela respectiva junção escamo-colunar.

O epitélio pavimentoso estratificado mede aproximadamente 0,5 mm de espessura, sendo constituído por 15 a 20 camadas de células, que aumentam de tamanho global com redução do núcleo, da profundidade para a superfície, podendo ser divididas em 5 camadas:

- *camada basal interna (C1),* formada por uma única camada de células de pequeno tamanho e de forma cúbica, comprimidas umas contra as outras ao longo da membrana basal, de citoplasma reduzido e basófilo e núcleo bem evidente;
- *camada basal externa (C2),* formada por 3 ou 4 fileiras de células idênticas, mas maiores;
- *camada intermédia (C3),* constituída por 5 ou 6 camadas de células mais volumosas separadas por um espaço intercelular, através do qual as células enviam umas às outras pontes celulares que as tornam aderentes entre si. Estas células têm citoplasma abundante e contêm glicogénio;
- *camada superficial (C4),* com 6 a 8 camadas de células achatadas, de núcleo pequeno e citoplasma quase totalmente ocupado por glicogénio;
- *camada de descamação (C5),* inclui as células que são encontradas nos esfregaços, porque descamam isoladamente da superfície da mucosa e conservam o seu núcleo.

O epitélio cilíndrico é constituído por uma única camada de células cilíndricas, de núcleo redondo e com pólo mais elevado repleto de muco.

A junção escamo-colunar, correspondente à união dos 2 epitélios, na sua forma habitual refere-se a um epitélio pavimentoso mais elevado que o epitélio cilíndrico, com limites bem definidos, e com uma pequena zona de transição onde as células pavimentosas apresentam um citoplasma sem glicogénio e um núcleo grande.

O tecido conjuntivo é constituído por líquido intersticial, o qual contém vasos sanguíneos, células conjuntivas, fibras de colagénio e de reticulina. A proporção de líquido intersticial e das fibrilas é muito variável, dependendo dos estados fisiológicos (gravidez), patológicos (processos cicatriciais), da idade (menopausa) e da profundidade, havendo a referir nesta última situação:

- tecido conjuntivo compacto - na profundidade, rico em fibras de textura homogénea, sem glândulas e com vasos sanguíneos volumosos e de parede espessa;
- tecido conjuntivo esponjoso - na superfície do exocolo e do canal cervical, desprovido de fibras e com textura laxa, com glândulas e de vasos sanguíneos reduzidos e de parede fina.

Após a menopausa, o tecido conjuntivo torna-se menos denso e vascularizado, ficando o epitélio pavimentoso reduzido às camadas profundas e intermediárias, pobres em glicogénio, e o epitélio cilíndrico perde o seu relevo e as papilas são escassas. Há fibrose, em vez do edema, e os vasos sanguíneos surgem de reduzidas dimensões e com fragilidade muito marcada. A junção escamo-colunar é predominantemente endocervical.

Na gravidez, o tecido conjuntivo é submetido a uma congestão muito acentuada tornando-se de cor vermelha violácea. O epitélio pavimentoso surge muito espesso, e o

espessamento ocorre à custa das camadas celulares superficiais que possuem glicogénio. Quanto ao epitélio cilíndrico, modifica-se também e são visíveis papilas muito volumosas, comparativamente às existentes na mulher não-grávida. Finalmente, a junção escamo-colunar surge mais exteriorizada no exocolo, à medida que a idade gestacional vai aumentando. Modificações idênticas, mas menos marcadas, ocorrem nas mulheres submetidas a anticoncepção oral (Cartier R., 1988 [44]).

É importante diferenciar a ectopia do ectropion, e, embora ambos os termos se refiram à presença de um revestimento de epitélio cilíndrico sobre o exocolo, a sua histologia é distinta. Com efeito, o ectropion resulta do deslocamento, em direcção ao exocolo, de uma mucosa originalmente com sede endocervical, devido a um factor traumático (dilatação ou laceração cervical pós-parto ou outros factores), enquanto a ectopia está presente congenitamente por incompleta substituição do epitélio pavimentoso estratificado, que originalmente revestia o exocolo e a vagina, pelo epitélio urogenital. Por vezes, a ectopia engloba uma parte mais ou menos extensa da vagina, sendo designada por adenose. Colposcopicamente, a ectopia surge como uma área periorificial de cor vermelha e de superfície uniforme e regularmente granulosa, e o ectropion distingue-se porque a sua superfície é assimétrica e irregular, sendo atravessada por sulcos longitudinais que se estendem dos orifícios das glândulas endocervicais subjacentes. A evolução destas 2 entidades distintas é idêntica. No início (que se verifica na puberdade para a ectopia e no puerpério para o ectropion), aparece uma leucorréia clara, cuja quantidade varia com as clássicas variações mensais das características do muco cervical. Contudo, a existência anatómica de um epitélio ectópico condiciona uma reacção hiperplásica com aumento das papilas e da superfície secretora; por sua vez, a maior quantidade de muco modifica o ecossistema vaginal, neutralizando a acidez e criando condições propícias a outros microrganismos diferentes dos Lactobacilos (De Palo G., 1993 [63]). Ou seja, o epitélio cilíndrico torna-se mais susceptível e indefeso, comparativamente ao epitélio pavimentoso estratificado normal e surge a reacção inflamatória que pode evoluir de 2 formas diferentes:

- Ou há atingimento e queda do epitélio cilíndrico mais exposto, geralmente o do topo das papilas, de modo que a zona afectada é recoberta, a partir da periferia, pelo epitélio pavimentoso original contíguo - *zona de transformação normal;*
- Ou não há queda do epitélio cilíndrico, mas sob este surge a diferenciação de elementos pavimentosos mullerianos ("células basais de reserva"), os quais se vão multiplicar e estratificar e, deste modo, originam a queda das células cilíndricas sobrejacentes, dando origem a um epitélio pavimentoso semelhante ao ectocervical original, mas que, devido à sua histogénese distinta é incapaz de acumular glicogénio, com a sua maturação - *zona de transformação anormal* ou, histologicamente, *metaplasia.*

Considerando o princípio básico de que a ectopia e o ectropion são o equivalente colposcópico da presença histológica do epitélio cilíndrico mucíparo sobre a parte da superfície cervical exposta ao ecossistema vaginal e que tal deve ser corrigido, é evidente que uma terapêutica racional deve basear-se na substituição deste epitélio por um mais fisiológico, ou seja, o pavimentoso original de origem urogenital. Tal desiderato requer a utilização de electrocoagulação, *laser* ou crioterapia.

A zona de transformação normal (ZTN), por ser fisiológica (resultante da cura de uma condição anatómica anormal), não requer, por si só, nenhum tratamento; contudo, pode ocasionar hipersecreção mucinosa com consequente modificação do ecossistema vaginal. Só nos casos de sintomatologia que comprometa a qualidade de vida e de saúde da mulher, será lícito o seu tratamento. Este não é cientificamente concebível na actualidade e os tratamentos farmacológicos (tópicos ou gerais) só se justificam em eventuais situações patológicas sobrepostas (por exemplo, cervicites), mas não trata, como é lógico, as condições anatómicas de base, ou seja, a ZTN propriamente dita.

As displasias cervicais são caracterizadas por alterações a nível de diferenciação e maturação celular. O seu diagnóstico exige um plano de investigação integrado, associando um exame: bacteriológico; colposcópico cervical, vaginal e vulvar; citológico; histológico e um exame do parceiro sexual, este último, no caso de infecção por HPV associada (Sadoul G. & Beuret T., 1992 [265]).

Desde os anos 30, que as lesões precursoras do carcinoma do colo uterino têm sido estudadas e amplamente discutidas, no sentido de se conciliarem as diferentes interpretações das imagens observadas com uma terminologia internacionalmente aceite. Uma vasta nomenclatura foi sucessivamente usada, para indicar lesões epiteliais com anormalidades citológicas e estruturais de menor grau e com significado prognóstico incerto.

Neste sentido, o termo displasia, referido inicialmente por Papanicolaou, em 1949, reapareceu e difundiu-se nos anos seguintes, como sinónimo de lesões que não envolviam a espessura total do epitélio, apresentando um certo grau de estratificação normal. Em 1961, a definição de carcinoma *in situ* foi apresentada no I Congresso Internacional de Citologia Exfoliativa, em Viena, e atribuída aos casos que, na ausência de invasão, apresentavam uma proliferação intra-epitelial, em cuja espessura não havia qualquer diferenciação. Nessa altura, a displasia foi também classificada em 3 graus: leve, moderada e grave, de acordo com o grau de atipia celular e da estrutura epitelial, podendo estas alterações ser verificadas tanto no epitélio pavimentoso como no metaplásico. Na realidade, a classificação destas formas de displasia é subjectiva e a diferença entre a displasia grave e o carcinoma *in situ* é geralmente arbitrária, sendo consideradas lesões sobreponíveis do ponto de vista morfobiológico.

Daí ter surgido a teoria da unidade/continuidade (gravidade crescente) das lesões cervicais pré-neoplásicas, inicialmente proposta por Ralph Richardt, em 1967.

O conceito de CIN-neoplasia intra-epitelial cervical (do inglês: cervical intraepithelial neoplasia) suprime o sistema dualístico displasia/carcinoma *in situ*. A CIN 1 correspondia à displasia leve; a CIN 2 à displasia moderada e, a CIN 3, à displasia grave e ao carcinoma *in situ*. Com o surgimento da tipagem viral, Ralph Richardt em 1990 [249], tendo em conta os estudos comparativos entre os aspectos anatomoclínicos e os resultados da tipagem viral, modificou a sua 1ª classificação de 1967 das lesões cervicais e estabeleceu 2 categorias de lesões:

- Lesões intra-epiteliais de baixo grau - que correspondiam ao CIN 1 e ao HPV;
- Lesões intra-epiteliais de alto grau - que significariam o CIN 2 e o CIN 3.

A correspondência perfeita entre a histologia e a colposcopia, traduzida numa linguagem simples e clara, é o objectivo primordial. Assim, os achados colposcópicos anormais, de acordo com a terminologia aprovada no 7º Congresso Mundial de Patologia Cervical e Colposcopia de Roma, em 1990, constituem o grande grupo das lesões precursoras do carcinoma do colo uterino (HPV; CIN 1; CIN 2; CIN 3). Podem ter, como já foi citado, várias expressões - as chamadas Imagens Elementares Atípicas, cujo conjunto vai originar a Zona de Transformação Atípica (ZTA) que se divide igualmente em 2 grupos de idêntico significado e com a seguinte correspondência:

- Lesão Significativa (Zona de Transformação Atípica Grau 1) - HPV e CIN 1;
- Lesão Altamente Significativa (Zona de Transformação Atípica Grau 2) - CIN 2 e CIN 3.

A lesão intra-epitelial cervical é assintomática, e o seu desenvolvimento é multifactorial, envolvendo factores demográficos, comportamentais e respectiva resposta biológica. Os actuais conhecimentos da patogénese molecular da neoplasia cervical são alicerçados no papel primordial da expressão das oncoproteínas virais que se presume condicionarem o fenótipo maligno das células dos carcinomas cervicais uterinos (Monsonego J., 1988 [188]). Os estudos dos radicais livres, aplicados à neoplasia cervical intra-epitelial, não se têm revelado muito promissores (Wickens D. e col. 1990 [320]).

Já em 1970, Rashad A. & Evans C. [241], publicaram um trabalho científico em que concluíram que a síntese de ADN anormal, nas situações de displasia, podia ser devida à presença de um vírus ADN. Na realidade, vários trabalhos científicos posteriormente publicados (Dexeus S. e col. 1989 [67] ; Burghardt E., 1991 [35] ; De Palo G., 1993 [63] ; Wright V. e col. 1993 [327] ; Varizo A. e col. 1995 [311]); demonstram que a infecção pelo *Papilomavírus humano* (HPV) está implicada na etiologia da neoplasia cervical (nomeadamente os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58 do HPV) (Azoulay M. e col. 1992 [16]), mas é provável que outros agentes infecciosos possam actuar como co-factores, que podem ser de 2 tipos (Siboulet A., e col. 1991 [279]):

- *Factores que aumentam a receptividade do epitélio malpighiano ao vírus* - como os ectropions cilíndricos e as cervico-vaginites de repetição, porque ambos favorecem a penetração do vírus e o contacto com as células basais;
- *Factores que aumentam a virulência* - são numerosos e incluem a idade do 1° contacto com o vírus; factores dietéticos (carência de betacaroteno); a imunodepressão local ou geral (gravidez, doenças sexualmente transmissíveis, doenças auto-imunes, a imunodepressão iatrogénica nos transplantados, imunodepressão dos seropositivos e infectados por HIV); o tabagismo; factores hormonais; a predisposição genética e o parceiro masculino.

A neoplasia intra-epitelial cervical, na gravidez, constitui (e, sobretudo, constituiu no passado) um problema diagnóstico, não só porque os achados cito-histológicos gravídicos normais nem sempre são fáceis de diferenciar da neoplasia intra-epitelial cervical, mas também devido às características próprias do colo gravídico e ao seu fácil sangramento por fragilidade vascular. Contudo, como já foi referido, não se entende que os diagnósticos, colposcópico e histológico, utilizem, na gravidez, parâmetros diferentes dos usados na não gestante e, portanto, deve-se recorrer a biópsias dirigidas, no caso de lesões colposcópicas suspeitas.

O rastreio citológico regular ocasionou um aumento da percentagem de mulheres com carcinoma cervical, que são diagnosticadas numa fase precoce da doença. O conceito de carcinoma cervical micro-invasivo foi proposto inicialmente em 1947, por Mestwerdt G. Em 1974, o Comité de Nomenclatura da Sociedade de Oncologia Ginecológica aplicou o termo de neoplasia cervical micro-invasiva para as lesões que invadem o estroma cervical até uma profundidade de 3,0 mm ou menos, abaixo da base do epitélio e desde que não exista invasão do espaço vascular linfático. O tratamento consiste na histerectomia total, por via abdominal ou vaginal, e após prévio exame colposcópico, para excluir uma eventual propagação à vagina (DePriest P., 1990 [66]).

O adenocarcinoma do colo do útero é menos frequente que o carcinoma de células pavimentosas e a sua incidência é de aproximadamente 10% de todas as neoplasias cervicais; contudo, devemos referir que surgem associadas em 48% dos casos. O diagnóstico de adenocarcinoma *in situ* e de adenocarcinoma micro-invasivo é controverso, devido à dificuldade de definir, relativamente às glândulas cervicais, os mesmos limites de atingimento, relativamente à membrana, que são definidos no carcinoma pavimentoso. Por outro lado, a localização endocervical do tumor pode retardar o diagnóstico e permitir a invasão dos paramétrios e gânglios pélvicos. Os métodos de tratamento incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia (Kilgore L. e col. 1990 [137]).

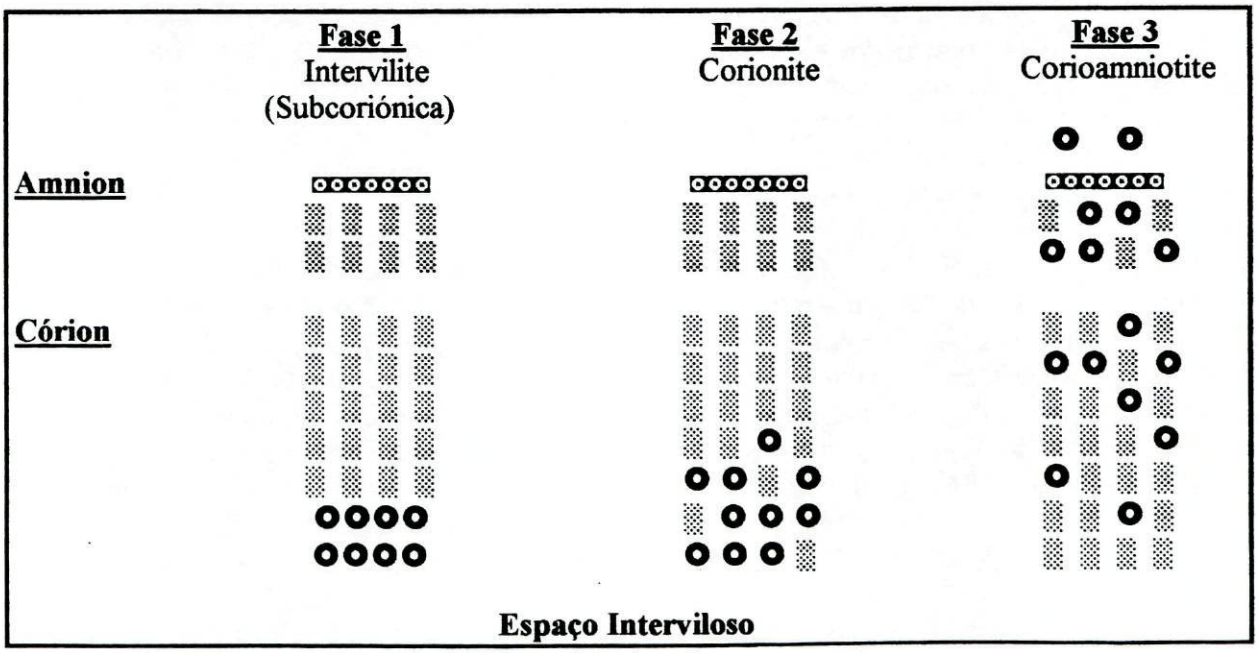
Idealmente, cada aspecto colposcópico deveria ter uma correspondência histológica perfeita; contudo, é errado pensar que as atipias epiteliais podem ser tão bem caracterizadas por citologia ou por colposcopia que a histologia possa ser desprezada. A histologia é o juíz final de qualquer anormalidade citológica ou colposcópica (Burghardt E., 1991 [35]).

O estudo histológico, na vertente obstétrica, deverá ainda ser alargado e englobar o estudo dos produtos da concepção, pois esta é presumivelmente uma área de grande importância, para avaliar as repercussões das infecções materno-fetais em, provavelmente, muitas patologias do foro obstétrico.

Greco M. e col. 1992 [103], estudaram o fenótipo das células vilosas do estroma em grávidas infectadas por *Cytomegalovírus*, ou por *Treponema pallidum*, comparativamente com células análogas consideradas como de controlo, de grávidas sem qualquer infecção. Na população de controlo, a resposta imunocitoquímica aos diferentes marcadores utilizados foi negativa ou fracamente positiva. Em contraste, nos casos de vilite crónica por *Cytomegalovírus* ou por *Treponema pallidum*, constatou-se uma reactividade intensa aos vários marcadores utilizados. Concluíram, que o fenótipo das células vilosas do estroma é condicionado pelo estado de doença, e que as alterações estão relacionadas com o processo específico subjacente à vilite crónica.

Romero R. e col. 1992 [258], procuraram determinar a relação da invasão microbiana da cavidade amniótica com a presença e a gravidade das lesões inflamatórias agudas da placenta. Seleccionaram 92 grávidas em trabalho de parto pré-termo com membranas intactas e cujo parto se verificou nas primeiras 48 horas após a realização da amniocentese, e em todas se procedeu ao exame histológico da placenta e ao exame cultural do líquido amniótico. A prevalência do exame cultural de líquido amniótico positivo foi de 38%. Observaram uma forte associação entre a presença e a gravidade da inflamação do amnion, decídua corial, vasos umbilicais e placa coriónica e os resultados da cultura de líquido amniótico ($p< 0,0001$). A inflamação aguda da placa coriónica foi o indicador mais sensível de invasão microbiana da cavidade amniótica (sensibilidade 96,6%), provavelmente consequente ao maior fluxo sanguíneo e à maior proximidade dos neutrófilos com a placa coriónica no espaço interviloso, onde há contiguidade, ao contrário da decídua capsular. A funiculite e vasculite umbilical associaram-se à maior especificidade (85,7%). Como conclusão final, referiram que a presença de lesões inflamatórias agudas das membranas corioamnióticas poderia ser um marcador de invasão microbiana da cavidade amniótica.

Devemos ainda referir o trabalho de Charles D. e col. 1993 [49], que consideraram que o melhor método para diagnosticar a corioamniotite aguda é a descoberta de neutrófilos maternos entre a placa coriónica da placenta. Os neutrófilos maternos existentes no sangue do espaço interviloso são inicialmente atraídos e posteriormente fixados à placa coriónica (fase 1). Depois, migram para dentro da placa (fase 2), e, finalmente, atingem a membrana basal, abaixo do amnion (fase 3).



Quadro 6

As fases da inflamação na corioamniotite aguda (*Adapt. Blanc W., 1981* [297])

Em conclusão, podemos dizer que a histologia constitui uma parte fundamental e, por vezes, decisiva, no estudo ginecológico e obstétrico, de toda a patologia infecciosa e oncológica genital, designadamente da patologia cervico-vaginal.

2.4. MICROBIOLOGIA

A importância das infecções do tracto genital inferior em determinadas patologias do foro obstétrico e ginecológico é indesmentível e, em certos casos, actuam mesmo como factores desencadeantes de patologia oncológica.

A ecologia microbiológica do corpo humano individualiza diversos compartimentos, sendo um deles a vagina, na qual muitas espécies de microrganismos convivem em interacção permanente com o hospedeiro.

O conteúdo da vagina engloba transudatos (água, sais minerais e proteínas), secreções do epitélio cilíndrico do endocolo, glândulas de Bartholin e de Skene, células provenientes do sangue ou dos tecidos profundos (granulócitos e linfomonócitos) e de células exfoliadas do epitélio vaginal.

A secreção vaginal é constituída por vários componentes, sendo um dos mais importantes o muco cervical com elevado conteúdo em glicoproteínas (mucina), segregado pelas células mucíparas do epitélio cilíndrico, sendo as suas características qualitativas e quantitativas variáveis com o ciclo hormonal. Outro componente proteico importante do exsudato vaginal são as imunoglobulinas (IgA e IgG), provenientes, em parte, da secreção cervical e, em parte, elaboradas no tecido linfático da submucosa.

O ecossistema vaginal varia com a idade da mulher, quer devido à arquitectura do epitélio vaginal, quer devido às variações hormonais.

Assim, *no momento do nascimento e nas 2 semanas subsequentes*, em consequência da influência dos estrogénios maternos, há um epitélio vaginal rico em glicogénio e uma população bacteriana constituída predominantemente por Lactobacilos (ou bacilos de *Döderlein*), os quais utilizam o glicogénio ou o produto da sua hidrólise e acumulam ácido láctico, originando um pH do conteúdo vaginal de, aproximadamente, 4,5.

No período de vida pré-puberal, a ausência de estrogénios é acompanhada por uma diminuição dos Lactobacilos e de produção de glicogénio, surgindo, como predominantes no ecossistema vaginal, outras espécies microbianas, designadamente esquizomicetos anaeróbios (*Bacteroides fragilis, Bacteroides melaninogenicus, Clostridium perfrigens*), enterobactérias (*Escherichia coli, Proteus*), difteróides e outros cocos gram positivos. A composição do ecossistema é variável e sujeita a contaminações que, nesta idade, provêm geralmente da área anal e perianal, e, menos frequentemente, da região urinária.

Na menarca, o quadro hormonal vai originar a produção de glicogénio nas células epiteliais, e os Lactobacilos surgem de novo a predominar, associados a microrganismos acidófilos (*Corynebacterium*) e a outras espécies de bactérias com morfologia em cocos e em bastonetes. Devemos salientar que a produção de ácido na vagina não depende exclusivamente da composição microbiológica, pois depende também das funções do hospedeiro, aumentando na primeira metade do ciclo menstrual e diminuindo na fase luteínica. Durante o período de fluxo menstrual a população microbiana vaginal diminui, sobretudo os Lactobacilos. O ecossistema vaginal pode ser alterado por vários factores, nomeadamente pelo acto sexual, uso de anticoncepcionais locais (dispositivo intra-uterino, espermicidas), uso de tampões absorventes, antibioterapia local ou sistémica, e, até, pela utilização de roupa interior justa e pouco permeável.

A gravidez é uma condição fisiológica que altera profundamente o ecossistema vaginal. Com efeito, as alterações a nível hormonal e imunológico, e a amenorreia vão modificar a secreção vaginal e ocasionar um aumento do pH vaginal. Em muitos casos, os Lactobacilos

predominam, mas é frequente observar um aumento dos fungos, sobretudo do género *Candida*.

Na menopausa, e consequentemente às alterações hormonais intrínsecas a esta época da vida da mulher, o epitélio vaginal torna-se hipotrófico, sem glicogénio e os Lactobacilos deixam de ser predominantes. A vagina é colonizada por espécies bacterianas provenientes da área cutânea e anal, surgindo cocos gram-positivos, difteróides, enterobactérias e mesmo anaeróbios.

Vários estudos (Sobel J. e col. 1990 [286]; Delcroix M. e col. 1994 [64]) foram realizados, procurando definir a população microbiana "normal" da flora vaginal, mas sem êxito. Concluíram que a flora vaginal é abundante e variada e que o exame bacteriológico é de difícil interpretação e, por vezes, mesmo impossível. Para se obter um diagnóstico preciso, é fundamental uma ligação próxima entre o clínico e o bacteriologista (Delcroix M., 1994 [64]). Contudo, no tracto genital superior (endocolo, cavidade uterina, trompas e ovários), por ser bacteriologicamente estéril, já os exames microbiológicos são mais fáceis de interpretar.

As bactérias classificam-se, segundo as suas necessidades em oxigénio em:

- *Aeróbias* - bactérias que necessitam do oxigénio do ar;
- *Anaeróbias* - bactérias que não podem viver na presença contínua do oxigénio do ar;
- *Facultativas* - bactérias que se desenvolvem, independentemente do oxigénio do ar.

Pela sua acção sobre o organismo humano, há 2 grandes grupos de bactérias: as que são capazes de originar uma doença - *bactérias patogénicas*; e as que vivem em matérias orgânicas decompostas, mas, que não se multiplicam nos tecidos humanos - *bactérias saprófitas*.

Pela sua forma, distinguem-se, também, 2 grandes grupos de bactérias:

- *Cocos* - têm forma de grãos;
- *Bacilos* - têm forma de bastonete.

A quantidade e composição das secreções vaginais varia com: a idade; a fase do ciclo menstrual; os hábitos e as relações sexuais; a gravidez; a contracepção; a higiene íntima excessiva; as alterações hormonais ao nível de estrogénios e progesterona e, finalmente com o estado emocional (Thomason J. e col. 1990 [305]).

Várias espécies microbianas com patogenicidade potencial fazem parte do ecossistema vaginal, podendo dar origem a manifestações clínicas, conforme a inter-relação de diversos factores (número absoluto de formas bacterianas presentes na vagina; propriedades adquiridas pela espécie microbiana através de mutação, ou ainda a consequente reacção do hospedeiro ao microrganismo).

As características fisiológicas de uma flora vaginal e de uma secreção vaginal normal são as seguintes (*quadro 7*):

Quantidade	Variável
Cor	Transparente ou branca
Consistência	Floculenta
Cheiro	Inodoro
pH	Ácido (< 4.5)
Exame a fresco	Leucócitos raros
	Predomínio de Lactobacilos produtores de peroxidase (concentrações > 10^7 por mm)
	Células pavimentosas bem delimitadas
Ácidos orgânicos	Ácido láctico, e em menor grau, ácido acético
Diaminas	Inexistente

Quadro 7

Características fisiológicas de uma secreção e de uma flora vaginal normal

O exame bacteriológico deve ser orientado, de acordo com a seguinte metodologia:
1. Exame a fresco - o material deve ser colhido do fundo de saco vaginal posterior, por sucção em cânula de vidro estéril e diluído em soro fisiológico em lâmina, seguido de posterior observação ao microscópio.
2. Exames de coloração - o material deve ser colhido através de 2 cotonetes estéreis, sendo depois preparados os esfregaços na lâmina, um para coloração de Gram, após prévia fixação à chama, e outro para coloração segundo Papanicolaou.
3. Exames culturais - o material deve ser colhido com cotonete estéril do fundo de saco vaginal posterior e/ou endocolo e semeado em material de cultura selectivo, após curto espaço de tempo, não superior a 30 minutos.

Os meios de cultura são: o meio de Rogosa para os Lactobacilos; meio de Agar-sangue ou Agar-chocolate para *Haemophilus, Streptococcus e Gardnerella* e enriquecido com sangue em anaerobiose para *Mobiluncus*; meio de Chapman-Stone para *Staphylococcus*; meio de McConkey para enterobactérias; meio com cetrimida para *Pseudomonas*; meio anaeróbio para os anaeróbios; meio de Thayer-Martin para *Neisseria*; meio de caldo de coração para Micoplasmas; meio com caldo de coração e cérebro com soro de cavalo, estreptomicina, penicilina e 5-fluorocitosina para *Trichomonas*. Alguns destes meios estão já disponíveis no circuito comercial.

Infecções maternas cervico-vaginais por *Herpesvírus* e *Cytomegalovírus* podem também ocorrer e o teste diagnóstico mais específico é o isolamento viral em cultura de tecidos. Os recentes avanços na área da biologia molecular vieram igualmente permitir a detecção das cadeias de ADN de ambos os vírus, por meio de técnicas de hibridização *in situ* e PCR ("polymerase chain reaction"), que apresentam idêntica sensibilidade, mas ainda com custos económicos muito elevados (Charles D., 1993 [49]).

Até aos anos 60, a definição de doenças venéreas aplicava-se só à sífilis, gonorreia, linfogranuloma venéreo, granuloma inguinal e úlcera venérea. Na actualidade, as doenças sexualmente transmissíveis (DTS), isto é, doenças em que o contacto sexual constitui a modalidade de transmissão mais importante, englobam muitas outras entidades clínicas. Além disso, diversos aspectos modificaram-se, quer quanto à incidência, quer quanto à forma de apresentação das diferentes doenças.

A disseminação das doenças sexualmente transmissíveis representa, hoje em dia, um importante problema económico e de saúde pública, e todas as DTS podem originar complicações sistémicas, com consequências ao nível psíquico e afectivo, e são fruto de um conjunto de factores. As modificações do comportamento sexual, com início mais precoce da actividade sexual e existência de múltiplos parceiros sexuais, resultantes do aparecimento e divulgação de meios anticoncepcionais (orais e dispositivo intra-uterino) seguros e eficazes, a par do aumento crescente do turismo interno e externo, resultante do grande incremento dos meios de comunicação, estiveram na génese do seu aumento.

As doenças sexualmente transmissíveis são mais frequentes nas populações jovens, estimando-se que 85% ocorrem em jovens de idade inferior a 25 anos, independentemente do estado sócio-económico, e consequentes à falta de informação adequada. Com efeito, estima-se que 86% dos novos casos de DTS, ocorrem em mulheres de idade inferior a 30 anos (Delcroix M. e col. 1994 [64]).

Estudo realizado por Persson E. e col. 1991 [229], em mulheres com menos de 26 anos revelou que 90%, tinham usado contracepção oral ou presevativos, 20% tinham realizado um ou mais abortos e 25% tinham sido infectadas por doenças sexualmente transmissíveis. Concluiram, haver necessidade de uma informação correcta, idealmente na idade escolar e liceal, como meio de profilaxia das doenças sexualmente transmissíveis e de gravidezes não desejadas.

Na etiologia das infecções bacterianas do tracto genital inferior, são considerados, como potenciais agentes patogénicos, os seguintes organismos (*quadro 8*):

Bactérias Facultativas	
Gram-positivas	**Gram-negativos**
Bacilos Gram-positivos	**Bacilos Gram-negativos**
Lactobacillus spp	*Gardnerella vaginalis*
Corynebacterium spp	*Escherichia coli*
	Klebsiella spp
Cocos Gram-positivos	*Proteus* spp
Staphylococcus epidermidis	*Enterobacter* spp
Staphylococcus aureus	*Pseudomonas* spp
Streptococcus grupo D	
Streptococcus agalactiae	
Outras *Streptococcus spp*	

Bactérias Anaeróbias	
Gram-positivas	**Gram-negativas**
Bacilos Gram-positivos	**Bacilos Gram-negativos**
Lactobacillus spp	*Bacteroides* spp
Bifidobacterium spp	• *Bacteroides fragilis*
Clostridium spp	• *Bacteroides bivius*
Eubacterium spp	• *Bacteroides disiens*
Propionilbacterium spp	• *Bacteroides melaninogenicus*
Cocos Gram-positivos	**Cocos Gram-negativos**
Peptococcus spp	*Veilonella* spp
Peptostreptococcus spp	
Bacilos Gram-variáveis	**Micoplasmas do tracto genital**
Mobiluncus spp	*Mycoplasma hominis*
• *Mobiluncus curtisi*	*Ureaplasma urealyticum*
• *Mobiluncus mulieris*	
Outros agentes de DTS	
Neisseria gonorrhoeae	
Chlamydia trachomatis	

Quadro 8

Bactérias potencialmente patogénicas na etiologia das infecções do tracto genital inferior
(Adapt. Thomason & Gelbart 1990 [305] . Current concepts: Bacterial Vaginosis)

O aparecimento de sintomatologia inflamatória depende de vários factores, alguns inerentes à microflora vaginal e, outros, ao próprio hospedeiro (resposta imune; intercorrências patológicas - como o stress e as doenças intercorrentes; situações fisiológicas - como a menstruação e a gravidez).

No estudo duma infecção vaginal é necessário considerar alguns pontos essenciais, no âmbito desta temática (De Palo G., 1993 [63]):

- Uma secreção vaginal abundante não é igual a infecção, sendo mesmo habitual em mulheres com ectropion cervical, sobretudo se sujeitas a uma terapêutica estroprogestativa;
- A sintomatologia não é patognomónica de qualquer infecção;
- O diagnóstico baseado no aspecto macroscópico da secreção vaginal é impossível;

- As infecções vaginais são frequentemente múltiplas;
- É frequente a associação de uma infecção vaginal com uma infecção cervical e/ou vulvar;
- As infecções podem ocorrer em qualquer idade, mesmo na puberdade e na menopausa;
- Na presença de uma secreção vaginal suspeita, devem ser realizados os seguintes exames: citologia, colposcopia, exame a fresco e cultural do exsudado cervico-vaginal. O estudo deve englobar ainda o estudo do(s) parceiro(s) sexual(ais);
- Para o diagnóstico da infecção deve ser colhido o material, usando a técnica adequada, no local próprio para o(s) agente(s) infeccioso(s) suspeito(s);
- Finalmente, os resultados obtidos devem ser avaliados cuidadosamente e no contexto clínico.

Os processos inflamatórios do colo uterino são genericamente designados de "colpites", e as anteriores classificações de colpite em pontos vermelhos, colpite em pontos brancos, colpite macular, colpite hipertrófica e colpite mista são obsoletas e não devem ser utilizadas, porque, actualmente, não há qualquer aspecto de colpite que possa ser considerado como patognomónico. Com efeito, exceptuando os casos de infecção por *Trichomonas vaginalis* e por *Candida albicans*, o aspecto colposcópico não permite um diagnóstico diferencial entre um e outro quadro de infecção, verificando-se nestes casos, uma correlação com os agentes patognomónicos de 90%, e não havendo qualquer relação em 10%. Por isso, o termo que se deveria aplicar é o de colpite inespecífica.

Devemos salientar que Busic T. e col. 1994 [39], verificaram que o tratamento das infecções cervico-vaginais normalizava muitas citologias classificadas de suspeitas, quer por alterações reactivas reparativas, quer por lesões intra-epiteliais pavimentosas de baixo grau (LSIL). Assim, sugerem que, perante uma citologia anormal, seja realizado um estudo da patologia infecciosa cervico-vaginal, e, nos casos positivos, ministrar um tratamento antimicrobiano preliminar, como meio de reduzir os custos económicos do tratamento e de permitir uma terapêutica final menos agressiva.

É necessário distinguir 2 grupos de lesões inflamatórias, que se apresentam distintas quanto à localização, clínica e evolução (Cartier R., 1988 [44]):

* Cervico-vaginites - afectam só a vagina e a porção do colo uterino revestido por epitélio pavimentoso;
* Cervicites - em que só o epitélio cilíndrico do colo uterino é atingido.

Em contraste com as cervico-vaginites, onde a descamação e a hiperplasia sugerem distintas etiologias, na cervicite que só atinge o epitélio cilíndrico, estes 2 modos de reacção surgem frequentemente associados ou sucessivos. Em ambas as situações, o diagnóstico etiológico requer um exame cultural do exsudado cervico-vaginal, ou exame cultural das lesões genitais suspeitas.

O diagnóstico destas infecções, durante a gravidez, é igual ao realizado na mulher não grávida. As implicações clínicas é que são diferentes, por vários motivos: 1°- os medicamentos habitualmente utilizados podem ser teratogénicos e devem ser evitados na gravidez; 2°- algumas infecções podem afectar directa ou indirectamente o feto; 3°- o ecossistema vaginal sofre modificações qualitativas e quantitativas, podendo originar que certos agentes infecciosos se tornem resistentes à terapêutica (Sullivan C. e col. 1993 [296]).

Vários autores em trabalhos parcelares, sobre as infecções cervico-vaginais, referem uma melhoria do prognóstico materno-fatal, quando a terapêutica se revelou eficaz no sua erradicação, por critérios microbiológicos (McCormack W. e col. 1973 [172]; Cohen I. e col. 1990 [51]; Ryan G. e col. 1990 [264]; Alger L. e col. 1991 [5]; Wright C. e col. 1993 [327]; Heine P. e col. 1993 [115]; Delcroix M. e col. 1993 [64]; Morales W. e col. 1994 [190]; Katz V. e col. 1994 [136]; Hauth J. e col. 1995 [112]). Contudo, outros autores questionam a validade da terapêutica na gravidez, como meio de melhorar o prognóstico materno-fetal (Charles D. e col. 1993 [49]; Sullivan C. e col. 1993 [296]; Kramer W. e col. 1995 [144]).

Finalmente, devemos referir que estudos preliminares por nós realizados (Mota J. e col. 1995 [196]), sugerem que o tratamento das infecções cervico-vaginais, durante a gravidez, pode contribuir para uma melhoria do prognóstico materno-fetal.

Antes de abordar os aspectos epidemiológicos e clínicos das várias infecções, agente por agente, devemos citar aqueles que, pela sua frequência e implicações, nos parecem merecer uma maior importância, no âmbito restrito das infecções cervico-vaginais (*quadro 9*), excluindo aquelas que, embora sendo predominantemente de transmissão sexual, são diagnosticadas fundamentalmente por métodos serológicos (*Treponema pallidum, vírus da hepatite B, vírus da imunodeficiência humana*).

Bactérias	
	Neisseria gonorrhoeae
	Chlamydia trachomatis
	Vaginose bacteriana:
	Gardnerella vaginalis
	Mobiluncus spp
	Micoplasmas:
	Mycoplasma hominis
	Ureaplasma urealyticum
	Streptococcus agalactiae
	Staphylococcus aureus
	Escherichia coli
Vírus	
	Herpesvírus (HSV)
	Papilomavírus humano (HPV)
Protozoários	
	Trichomonas vaginalis
Fungos	
	Candidose:
	Candida albicans
	Candida glabrata
	Candida guillermondii
	Candida Kruzei

Quadro 9

Principais agentes infecciosos das infecções cervico-vaginais

3. INFECÇÕES CERVICO-VAGINAIS - ASPECTOS GERAIS E ESPECÍFICOS

Neste capítulo, iremos analisar, de forma sucinta, os diversos conhecimentos científicos existentes sobre os diferentes agentes infecciosos mais frequentemente associados às infecções do tracto genital inferior. Os diversos agentes infecciosos foram analisados segundo 5 aspectos: gerais, epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos.

3.1. BACTERIANAS

3.1.1. *Neisseria gonorrhoeae*

INTRODUÇÃO

É um coco aeróbio, Gram negativo, intracelular que se agrupa aos pares, sendo a espécie típica a *Neisseria gonorrhoeae*, descrita pela 1ª vez por Albert Neisser, em 1879. É constituída por 2 cocos Gram negativos, voltados um para o outro na face côncava, originando o clássico "grão de café", e daí a designação de diplococo. Cada um tem aproximadamente 0,7 μm de comprimento e 1,3 μm de largura.

O género Neisseria inclui as espécies patogénicas *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo) e *Neisseria meningitidis* (meningococo), bem como outras espécies, que são parte integrante da flora normal da orofaringe e da nasofaringe.

EPIDEMIOLOGIA

Segundo o Centro de Doenças Infecciosas/Centro de Controlo de Doenças de Atlanta, dos Estados Unidos da América (E.U.A.), a gonococia é a doença infecciosa mais frequente no adulto, estimando-se a sua frequência neste país, em cerca de 3 milhões de casos por ano, mas, verificando-se, nos últimos anos, uma diminuição, calculada, entre 1977 e 1987, de cerca de 22% (de 1.000.000 para 781.000). Devemos referir que por cada caso de gonococia declarado, calcula-se que há, presumivelmente, 2 casos que não são comunicados (Morse S. e col. 1990 [191]; De Palo G. e col. 1993 [63]).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, embora estes valores sejam difíceis de extrapolar para a população em geral, e dependam de factores demográficos e sócio-económicos, calcula-se que a prevalência da gonococia seja de 3,0 a 18,3% na mulher e de 4,2 a 8,9% no homem.

Óskarsson T. e col. 1990 [217], estudaram a prevalência de infecção gonocócica, em 3395 mulheres que pretendiam realizar interrupção voluntária da gravidez, sendo o tipo de população estudada, predominantemente jovem (idade média de 24,9 anos) e solteiras, e a prevalência obtida, foi de 1,8%.

É ainda de salientar que a gonococia surge frequentemente associada a outras doenças sexualmente transmissíveis, particularmente à *Chlamydia trachomatis*, e, também, embora menos frequentemente, ao *Mycoplasma hominis e à Trichomonas vaginalis* (Fernandez-Cid A. e col. 1993 [77]; Siboulet A. e col. 1991 [279]).

ASPECTOS CLÍNICOS

É uma doença de transmissão predominantemente sexual, que pode ocorrer de modo assintomático em 30% dos homens e em 70% das mulheres, e este elevado índice representa

um grave problema epidemiológico. Constituem excepção ao modo de transmissão sexual, a oftalmia gonocócica do recém-nascido e a vulvovaginite gonocócica pré-pubertária.

O período de incubação é classicamente referido, como sendo de 2 a 10 dias, contudo, na maioria das mulheres, como os primeiros sinais clínicos são muito discretos, não é possível definir, com precisão, este período de latência (Siboulet A. e col. 1991 [279]).

A maioria das infecções causadas por este agente bacteriano atingem predominantemente o tracto genital, a uretra no homem, e o endocolo na mulher.

Com efeito, a *Neisseria gonorrhoeae* penetra através das mucosas das vias genito--urinárias, ao nível do epitélio cilíndrico, porque o epitélio pavimentoso da vagina e do exocolo é mais resistente a esta infecção. Contudo, o epitélio vaginal pré-pubertário, que não foi queratinizado por acção estrogénica, pode ser infectado. As áreas mais frequentemente atingidas por esta infecção incluem o endocolo, a uretra, o recto, a faringe e os olhos. O termo gonorreia era aplicado à saída de exsudado purulento através da uretra feminina, e actualmente foi substituído pela designação de gonococia feminina, na mulher infectada.

No homem há uma sintomatologia mais rica do que na mulher, e manifesta-se, sobretudo, por uretrite aguda, caracterizada por uma secreção uretral amarelada, abundante, acompanhada por eritema do meato uretral, disúria e micção dolorosa.

Na mulher, a vulvovaginite clássica por *Neisseria gonorrhoeae*, com secreção purulenta através do endocolo e das glândulas de Skene, prurido vulvovaginal, dispareunia intensa, disúria e polaquiúria, é rara, surgindo, mais frequentemente, como um exsudado cervico-vaginal, aparentemente banal. A imagem colposcópica observada não é patognomónica, reflectindo por vezes, apenas o processo inflamatório subjacente, ou seja, uma mucosa cervical congestionada, brilhante e coberta, total ou parcialmente, por uma secreção amarelada abundante. É de referir que, na grávida, a cervicite surge mais rapidamente purulenta do que na mulher não grávida (Siboulet A. e col. 1991 [279]).

Devemos referir que a infecção por *Neisseria gonorrhoeae* pode surgir inicialmente ou complicar-se, mais tardiamente, como: epididimite, balanite, proctite e prostatite (no homem), ou como bartolinite, uretrite, anexite, salpingite, pelviperitonite, perihepatite ou Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis e proctite (na mulher), ou ainda como faringite, conjuntivite, meningite, artrite, Síndrome de Reiter, tenosinovite e lesões cutâneas (em ambos os sexos).

DIAGNÓSTICO

A colheita de material para o diagnóstico deve ser realizada com cotonete de algodão ("swab"), no orifício cervical externo, uretra, glândulas de Skene e nos orifícios das glândulas de Bartholin, previamente à higiene matinal.

Por citologia, corada pelo Gram, o diagnóstico é duvidoso, devido à relativa frequência nos exsudados cervico-vaginais de *Neisserias* não patogéneas, e, por isso, a cultura constitui a única maneira segura de diagnosticar a gonococia feminina. Na cultura deve existir um crescimento de diplococos gram-negativos, que fermentam a glicose, dando origem a ácido, mas não a maltose, nem a sacarose, o que as permite diferenciar das outras espécies de *Neisseria* (Fernandez-Cid A. e col. 1993 [77]).

Este agente bacteriano cresce melhor num meio ligeiramente alcalino com um pH entre 7,2 e 7,6. O crescimento máximo verifica-se a uma temperatura de 36°-37°, num ambiente que contenha 5 a 10% de dióxido de carbono, e um certo grau de humidade relativa. Contudo, o microrganismo é mais facilmente identificado, quando o seu crescimento ocorre num meio de cultura enriquecido. O 1° meio deste género foi descrito por McLeod JW., e col. (1934), e era um agar chocolate contendo sangue quente, o qual absorvia os inibidores do crescimento do diplococos. Mais tarde (1966), foi introduzido, por Thayer JD & Martin JE, um meio de agar selectivo, contendo vancomicina, colistina e nistatina, que inibem o crescimento de outras bactérias e de fungos, surgindo a *Neisseria gonorrhoeae* neste meio, como colónias cinzentas

translúcidas, lisas e redondas, com cerca de 2 mm de diâmetro. Este meio, que ficou conhecido como meio de Thayer-Martin, constitui, na actualidade, o método de diagnóstico universalmente utilizado para o isolamento dos diplococos, não só das culturas endocervicais, mas também para outros locais de contaminação, ainda que distantes, como, por exemplo, o recto e a faringe (Charles D. e col. 1993 [49]).

TRATAMENTO

A incidência da infecção está progressivamente a aumentar, bem como o número de casos de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes à penicilina, provavelmente devido a ambos os factos em conjunto (De Palo G. e col. 1993 [63]). Por isso, a antibioterapia classicamente efectuada, ou seja, a penicilinoterapia, deverá ser apenas ministrada quando a infecção ocorrer em áreas geográficas onde as *Neisseria gonorrhoeae* produtoras de penicilinase sejam não endémicas, ou nos casos de estirpes de *Neisseria gonorrhoeae* sensíveis à penicilina, segundo o Centro de Doenças Infecciosas/Centro de Controlo de Doenças de Atlanta (E.U.A.) (Morse S. e col. 1990 [191]).

Ministra-se, habitualmente, nos casos de gonococia não complicada, uma dose única de uma cefalosporina de 3ª geração - a ceftriaxona - numa dose de 250 mg, por via intramuscular, e associa-se eritromicina na dose de 500 mg , por via oral, 4 vezes por dia, durante 7 dias. No caso de história de alergia à terapêutica com antibióticos β lactâmicos, associa-se à dose anteriormente referida de eritromicina, uma dose única de 2 g de espectinomicina, por via intramuscular.

Nas formas de gonococia disseminada, o tratamento deve ser realizado em regime hospitalar, através da ministração de cefalosporinas, por via intramuscular, durante, pelo menos, 1 semana.

Corrado M. 1991 [55]; Faro S. e col. 1991 [74], verificaram, ao estudar a eficácia terapêutica da oflaxacina nas infecções cervicais por *Chlamydia trachomatis*, que, nos casos de infecção simultânea por *Neisseria gonorrhoeae*, a mesma era efectiva na erradicação de ambas as infecções, e, por isso, sugeriram que a oflaxacina poderá vir a ser uma arma terapêutica, no futuro, nos casos de gonococia feminina, se vier a surgir, também, resistência à ceftriaxona, que constitui a droga de eleição na actualidade.

Finalmente, devemos referir que o parceiro sexual deve ser também tratado, o que constitui uma regra geral, em todas as doenças sexualmente transmissíveis.

3.1.2. *Chlamydia trachomatis*

INTRODUÇÃO

É uma bactéria minúscula de 300 μm, com numerosas características comuns às bactérias Gram-negativas, mas adaptada a um parasitismo intracelular obrigatório, ou seja, só se desenvolve na dependência de uma célula hospedeira viva. Foi descoberta, em 1907, por Halberstaedter e Von Prowazek, e previamente designada por Chlamydozoa.

A *Chlamydia* é um organismo esférico de pequeno tamanho, constituída por ácido desoxiribonucleico agrupado num filamento genético único, e por ácido ribonucleico fragmentado em formações ribossómicas de diferentes dimensões, dispersas numa substância protoplasmática, limitada por uma membrana de triplo folheto. Assim, possui uma parede pobre em ácido murâmico o que confirma o carácter bacteriano destes organismos.

A necessidade de parasitismo celular origina nestas bactérias um verdadeiro ciclo de multiplicação, sucedendo-se partículas de diferentes tamanhos e morfologias, cujo objectivo é reproduzir, em grande número, a partícula infectante ou corpo elementar, que é o único capaz

de se fixar a uma célula, para a infectar. A partícula infectante é fagocitada pela célula hospedeiro, transformando-se numa célula duas a três vezes maior, dotada de actividade de síntese e de divisão. Após um certo número de divisões, as partículas acumulam-se, constituindo uma verdadeira colónia ou inclusão citoplasmática característica.

A *Chlamydia trachomatis* apresenta uma grande afinidade para as células do epitélio cilíndrico, onde possui locais de inserção.

O género *Chlamydia* é constituído por 3 espécies:

- *Chlamydia psittaci* - cujas inclusões não fixam o iodo, resistente às sulfonamidas, e revelando-se patogénica, sobretudo, para os animais, mas podendo, ocasionalmente, atingir também a espécie humana, provocando algumas infecções respiratórias (pneumonias atípicas, ornitose);
- *Chlamydia trachomatis* - as inclusões captam o iodo, é sensível às sulfonamidas, sendo predominantemente patogénica para a raça humana;
- *Chlamydia pneumoniae* - que é um agente infeccioso das vias aéreas superiores.

A *Chlamydia trachomatis* pode ser diferenciada serologicamente em 15 serótipos, que se associam a 3 grandes grupos de infecções humanas:

- Serótipos L1, L2 e L3 - são os agentes causais do linfogranuloma venéreo;
- Serótipos A, B, Ba e C - causam o tracoma endémico;
- Serótipos D, E, F, G, H, I, J e K - são responsáveis pelas conjuntivites de inclusão e pelas infecções do tracto genital inferior (cervicite, uretrite, bartolinite, proctite) e, por vezes, mesmo do tracto genital superior (doença inflamatória pélvica, síndrome de Fitz-Hugh--Curtis, síndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, salpingite), e, ainda, pela pneumonia do recém-nascido e do adulto.

EPIDEMIOLOGIA

É a infecção genital mais frequente nos países industrializados, sendo isolada em 30 a 60% das uretrites não gonocócicas, em 60% das uretrites pós-gonocócicas, em 60 a 65% das mulheres de homens infectados e, finalmente, em 5 a 35% dos homens com uretrite gonocócica (Siboulet A. e col. 1991 [279]).

A prevalência de *Chlamydia trachomatis* varia de acordo com a população estudada, e estima-se que mais de 40% das mulheres sexualmente activas, nos Estados Unidos da América, apresentam anticorpos para este agente bacteriano.

Nas clínicas de planeamento familiar, a prevalência em mulheres assintomáticas oscilou entre 5,5 e 22,5 %, e em mulheres com cervicite mucopurulenta, aumentou para valores da ordem de 34 a 63 % (Charles D. e col. 1993 [49]).

Quanto à idade, verificou-se que o escalão etário de maior risco para os homens é entre os 31 e os 41 anos, enquanto, nas mulheres, se situa entre os 21 e os 31 anos. Relativamente à profissão, constatou-se nos homens: 32% de estudantes; 25,6% de quadros liberais; 18,6% de empregados e 18,4% de trabalhadores manuais, enquanto, relativamente às mulheres, se verificou a seguinte distribuição profissional: 31,8% de estudantes; 24,5% de profissionais liberais; 16,4% de domésticas e 10,9% de empregadas (Siboulet A. e col. 1991 [279]).

Óskarsson T. e col. 1990 [217], estudaram 1635 mulheres, predominantemente jovens e solteiras, que pretendiam uma interrupção voluntária da gravidez, e a prevalência de infecção por *Chlamydia trachomatis* foi de 13,5%.

Persson E. e col. 1991 [229], estudaram 306 mulheres de idade inferior a 26 anos, numa clínica de doenças sexualmente transmissíveis, e referiram uma prevalência de *Chlamydia trachomatis* de 6%.

Asin J. e col. 1993 [14], estudaram a prevalência de infecção genital por *Chlamydia trachomatis* em 205 mulheres assintomáticas em idade reprodutora e obtiveram um resultado

de 5,4%, e, de todos os possíveis índices predictivos deste tipo de infecção, só a idade (≤ 25 anos, prevalência de 10,3%), mostrou alguma relação com esta infecção genital.

Theijs H. e col. 1987 [304], estudaram 148 adolescentes do sexo feminino assintomáticas, e obtiveram uma prevalência de infecção genital por *Chlamydia trachomatis* de 13% .

ASPECTOS CLÍNICOS

O período de incubação da infecção genital por *Chlamydia trachomatis* varia de 6 a 21 dias, podendo depois tornar-se sintomática.

No homem, causa uretrite subaguda, que se manifesta por uma secreção uretral leve, geralmente matutina, e por vezes acompanhada por ardor. A forma aguda é rara (5%), e existem também formas assintomáticas (10%). As complicações no homem podem ser particularmente importantes, e incluem a epididimite e a esterilidade. Cerca de 60% das uretrites não gonocócicas são causadas pela *Chlamydia trachomatis* e 40% pelo *Mycoplasma hominis*.

Na mulher, a infecção é frequentemente assintomática (70%), sendo a localização preferencial no epitélio cilíndrico endocervical ou no ectropion (reservatório da infecção), mas a sua presença provoca apenas uma cervicite banal com leucorreia. Só em 10 % dos casos, surge um quadro de cervicite e vulvovaginite subaguda com leucorreia purulenta, prurido, ardor e dispareunia - *cervicite mucopurulenta* - caracterizada por 3 sinais clínicos: endocolo friável, ou com eritroplasia ou com edema; leucorreia endocervical amarela ou esverdeada, surgindo a cotonete de algodão de cor amarelada (teste da cotonete positivo), e a presença de 10 ou mais leucócitos polimorfonucleares visíveis no material colhido do endocolo e corado pelo método de Gram. Pode ocorrer ainda sob a forma de *síndrome uretral agudo* ou *piúria estéril* caracterizado por polaquiúria e disúria, que dura 2 semanas, antes do aparecimento da piúria sem bacteriúria. A *Chlamydia trachomatis* é o agente etiológico em 25% das mulheres com este síndrome, sendo mais facilmente isolável no endocolo do que na uretra, da mulher com este síndrome (Charles D. e col. 1993 [49]).

Thejls H. e col. 1987 [304], estudaram 148 adolescentes do sexo feminino, e concluíram que nem o teste da cotonete, nem o esfregaço vaginal, nem a história da mulher, permitem evidenciar dados conclusivos de infecção por *Chlamydia trachomatis*. Por isso, a detecção de *Chlamydia trachomatis* só deveria ser realizada por exame cultural, ou por outros métodos específicos.

De modo semelhante à *Neisseria gonorrhoeae*, a *Chlamydia trachomatis* pode-se propagar a partir do endocolo e atingir, através do endométrio, as trompas, originando um quadro de doença inflamatória pélvica, com consequente esterilidade. Contudo, ao contrário da doença inflamatória pélvica por *Neisseria gonorrhoeae*, que cursa com febre e dor pélvica, a doença inflamatória pélvica por *Chlamydia trachomatis* evolui assintomaticamente.

Aproximadamente 20% dos homens e 33 a 50% das mulheres com *Neisseria gonorrhoeae* tem uma infecção concomitante por *Chlamydia trachomatis* (De Palo G. e col. 1993 [63]).

As mulheres com cervicite por *Chlamydia trachomatis*, que são submetidas a interrupção voluntária da gravidez, têm um risco de 35% de aparecimento de endomiometrite. Não há unanimidade, entre os diversos autores, quanto à associação desta infecção e a endomiometrite pós-parto (Charles D., e col. 1993 [49]).

Quanto às sequelas da infecção genital por *Chlamydia trachomatis*, nomeadamente gravidez ectópica e esterilidade, não há consenso entre os diversos autores. Assim, segundo Ruijs G. e col. 1991 [263], não há qualquer relação entre a infecção urogenital por *Chlamydia trachomatis* e as anomalias, quer do muco cervical, quer tubárias. Outros autores, pelo contrário, referem uma relação causal desta infecção genital com as sequelas a nível das trompas (Cates W. e col. 1991 [47]; Patton D. e col. 1994 [227]; Cappuccio A. e col. 1994 [42]).

DIAGNÓSTICO

Pode ser feito através do exame directo do esfregaço endocervical, que deve ser colhido com escovilhão abrasivo e metálico ("cytobrush"), uma vez que a *Chlamydia trachomatis* é um parasita intra-celular, e corado pelo método de Giemsa. Com este método, são visíveis, no citoplasma das células epiteliais infectadas, pequenos grânulos, vacúolos e grandes inclusões de distribuição perinuclear.

A aplicação das técnicas de imunofluorescência, na detecção das inclusões no esfregaço, melhora a sensibilidade deste diagnóstico directo, sendo a descoberta das inclusões realizada por anticorpos específicos de tipo (anticorpos monoclonais), e de grupo. Actualmente, existem numerosas técnicas, que usam anticorpos monoclonais específicos de grupo (que actuam sobre os lipopolissacarídeos da estrutura) e da espécie (que reagem com a maior proteína da membrana externa). Com base em técnicas de imunofluorescência ou nas técnicas imunoenzimáticas, é possível detectar uma pequena quantidade de partículas no material colhido.

As técnicas de imunofluorescência directa permitem visualizar, num esfregaço, quer as partículas livres, quer as inclusões intra-citoplasmáticas. Este tipo de exame, embora seja rápido e de baixo custo económico, só é válido, se o número de partículas for igual ou superior a 10 partículas por esfregaço e se aplicado a uma população em que haja uma elevada prevalência da infecção (grupos de risco, uretrite pós-gonocócica, etc.). Na realidade, o valor preditivo positivo desta técnica pode ser inferior a 50%, se o esfregaço for mal colhido e, consequentemente, pobre do ponto de vista microbiológico.

As técnicas imuno-enzimáticas (ELISA), são mais objectivas e sensíveis, permitindo quantificar a intensidade da reacção, mas requerem, igualmente, uma grande qualidade na colheita do material a examinar. Utilizam um sistema de amplificação, que permite sensibilizar a reacção, mantendo uma especificidade importante. Estes métodos imunológicos indirectos, utilizando um anticorpo monoclonal e uma antiglobulina marcada, seja o isotiocianeto de fluoresceína (imunofluorescência), seja uma enzima (peróxidase; fosfatase), são as técnicas mais sensíveis e mais específicas, porque as inclusões podem ser detectadas na sua 1ª fase de constituição (mórula) (Siboulet A. e col. 1991 [279]; Morse S. e col. 1990 [191]).

Os métodos imunológicos permitem evidenciar este microrganismo intra-celular, marcando-o com anticorpos ligados à fluoresceína, e apresentam uma sensibilidade de 95%, e uma especificidade de 100% (Charles D. e col. 1993 [49]), se utilizados em população com uma alta prevalência de infecção.

Para o isolamento da *Chlamydia trachomatis*, a inoculação em cultura celular é actualmente o método de escolha (células de McCoy, L929, Hela 229 ou BHK21), sendo utilizado um meio contendo um inibidor da replicação (cicloheximida), e os resultados obtidos em 48 a 72 horas. Contudo, os seus elevados custos económicos constituem um óbice à sua aplicação como meio de rastreio, reservando-se a sua aplicação a casos duvidosos de discrepância entre a clínica e o laboratório, pois é o único meio que permite um diagnóstico de infecção activa e evolutiva.

Há, também, os métodos de diagnóstico indirecto ou serológico, que permitem identificar anticorpos anti-*Chlamydia*, resultantes da resposta imune do organismo à infecção, mas são de interesse limitado, no diagnóstico de infecção activa. A reacção de fixação do complemento apresenta grande sensibilidade e baixa especificidade, pois utiliza um antigénio comum a todas as espécies de *Chlamydia*, e, por isso, as reacções cruzadas com as outras *Chlamydias* podem originar um erro de interpretação. Além disso, o resultado serológico não tem qualquer relação directa com a fase evolutiva da doença.

Finalmente, devemos referir, ainda, a técnica de micro-imunofluorescência, que apresenta uma maior sensibilidade e especificidade relativamente à reacção de fixação do complemento, porque revela os anticorpos de grupo e os anticorpos específicos de tipo, ao

utilizar diferentes serótipos de antigénio (antigénios purificados de *Chlamydia*). Contudo, é uma técnica trabalhosa e tecnicamente exigente, requerendo na sua interpretação a existência de pessoal altamente experiente. Por isso, a sua aplicação actual restringe-se aos casos de pneumonia do recém-nascido por *Chlamydia trachomatis*.

A hibridização do ácido desoxiribonucleico (ADN) veio permitir detectar precocemente o ADN específico de determinados microrganismos (nomeadamente, *Chlamydia trachomatis*, *Cytomegalovírus* e *Papilomavírus humano*). A descoberta da reacção em cadeia da polimerase (PCR - "polymerase chain reaction") forneceu-nos um método rápido e directo, capaz de amplificar quantidades muito pequenas de ADN, facilitando, deste modo, a detecção subsequente por métodos convencionais, como o método de hibridização ADN.

Mercer L. e col. 1990 [184], colheram 295 amostras de material endocervical, obtido em mulheres duma clínica ginecológica, e realizaram um estudo comparativo entre sondas de ADN, não radioactivo e luminiscente, e as culturas celulares para detecção de *Chlamydia trachomatis*. Numa população com uma prevalência de 10,8%, verificaram que as sondas de ADN apresentaram uma sensibilidade, uma especificidade, um valor predictivo positivo e um valor predictivo negativo, semelhantes a outros métodos não culturais, nomeadamente os imunofluorescentes e imuno-enzimáticos.

A técnica de hibridização ADN é muito promissora, mas está ainda em fase investigacional, e é de introdução recente no nosso País, não sendo de utilizar como método de rastreio, devido aos custos económicos e à necessidade de formação e experiência profissional requeridos para o manuseamento desta técnica.

TRATAMENTO

A antibioterapia adequada para este agente bacteriano requer fármacos dotados de uma boa penetração intracelular. Tal pode ser obtido, através da ministração, ou de tetraciclina (dose de 500 mg, 4 vezes por dia, durante 7 dias), ou de eritromicina (dose de 500 mg, 4 vezes por dia, durante 7 dias), ou de doxiciclina (dose de 100 mg, 2 vezes por dia, durante 7 dias).

A sulfonamida, a rifampicina e seus derivados são também activas contra a *Chlamydia trachomatis*, mas não fazem parte do esquema de antibioterapia recomendado pelo Centro de Doenças Infecciosas/Centro de Controlo de Doenças de Atlanta (E.U.A.).

Faro S. e col. 1991 [74]; Corrado M. 1991 [55], constataram que a ofloxacina era eficaz na erradicação da infecção endocervical por *Chlamydia trachomatis*, na dose de 300 mg, 2 vezes por dia, durante 7 dias.

A recente descoberta da eficácia terapêutica da azitromicina, ministrada na dose única de 1 grama, por via oral, constitui outra opção muito promissora nas infecções genitais por *Chlamydia trachomatis*, não complicadas (Johnson R., 1991 [131]; Jones R., 1991 [133]). Assim, a farmacocinética da azitromicina, ao ser rapidamente captada pelas células, origina a obtenção de concentrações elevadas e persistentes nos tecidos, o que explica o seu interesse no tratamento das infecções pela *Chlamydia trachomatis*, parasita intracelular obrigatório.

3.1.3. Vaginose bacteriana

Gardnerella vaginalis
Mobiluncus spp

INTRODUÇÃO

A longa evolução histórica, a par das sucessivas nomenclaturas utilizadas, criaram grande controvérsia e confusão, sobre a vaginose bacteriana. A vaginose bacteriana não é um

novo síndrome, mas uma doença, que foi finalmente reconhecida. No *quadro 10*, é resumida a história da nomenclatura da vaginose bacteriana.

Designação da doença	**Bactéria suspeita**
Vaginite não específica	*Streptococcus anaeróbio* (Kronig, 1892)
	Diplobacillus variabilis (Henriksen, 1947)
	Anaeróbios (Pheifer, 1978)
Vaginite por *Haemophilus vaginalis*	*Haemophilus vaginalis* (Gardner e Dukes, 1955)
Vaginite por *Corynebacterium*	*Corynebacterium vaginale* (Zinneman e Turner, 1963)
Vaginite por *Gardnerella*	*Gardnerella vaginalis* (Greenwood e Pikett, 1980)
Vaginose anaeróbica	Anaeróbios (Blackwell e Barlow, 1982)
Vaginose não específica	Polimicrobiana (Thomason e col., 1984)
Vaginose bacteriana	Polimicrobiana (Westrom e col., 1984)

Quadro 10

Evolução histórica da nomenclatura da vaginose bacteriana
(*Adapt. Thomason & Gelbart 1990* [305]. *Current concepts: Bacterial Vaginosis*)

Em 1984, Westrom L. e col. [318], propuseram o nome de vaginose bacteriana, no 1º Simpósio Internacional sobre Vaginites, realizado em Estocolmo (Suécia), após revisão de toda a informação científica existente, sobre a clínica e a microbiologia, nas últimas décadas.

Os dados recolhidos provaram que a doença é caracterizada por um aumento considerável de bactérias aeróbias e anaeróbias, com predomínio das anaeróbias, e, daí, o adjectivo *bacteriana*. Como esta doença não é acompanhada de resposta inflamatória, o termo vaginite foi considerado incorrecto, e foi proposto o termo **vaginose.** Consequentemente, a designação correcta desta doença é, actualmente - **Vaginose bacteriana**.

A vaginose bacteriana deve ser definida como um síndrome clínico polimicrobiano, com alterações características das secreções vaginais, e uma perturbação do ecossistema vaginal, com substituição dos Lactobacilos da flora normal, por microrganismos anaeróbios, sem que exista o habitual infiltrado celular inflamatório, que se observa nos processos infecciosos.

A *Gardnerella vaginalis* é uma bactéria facultativa, Gram-negativa ou Gram-variável, não capsulada, imóvel, com forma de bastonete, e daí ser um bacilo Gram-negativo, que mede aproximadamente, entre 0,4 a 1,5 μm.

O *Mobiluncus* é uma bactéria anaeróbia, classificada também pela sua forma, como bacilo, Gram-variável, curvo, havendo a distinguir 2 tipos (Morse S. e col. 1990 [191]):

- *Mobiluncus curtisi* - pequeno, com 1 a 2 mm, e gram-variável;
- *Mobiluncus mulieris* - maior, com 2 a 4 mm, e gram-negativo.

Exceptuando um pequeno número de casos, a *Gardnerella vaginalis* está virtualmente presente, em todas as mulheres com vaginose bacteriana. Mesmo, quando o *Mobiluncus* aparece como o organismo predominante, entre os outros organismos identificados pela coloração do esfregaço vaginal pelo Gram, a sua identificação por exame cultural não é possível, por não haver um meio selectivo e específico, que forneça os nutrientes requeridos pelo *Mobiluncus spp*, e, ao mesmo tempo, seja capaz de inibir o crescimento de todas as outras bactérias.

Os Micoplasmas estão, também, presentes, na flora anormal das mulheres com vaginose bacteriana. Paavonen J. e col. 1983 [222], constataram que 60 a 75% das mulheres com vaginite inespecífica apresentavam *Mycoplasma hominis* na sua flora vaginal. Hill G. e col. 1984 [121], referem a presença deste agente bacteriano, em quase todas as mulheres com vaginose bacteriana. Contudo, foi também isolado, em mais de 80% das mulheres em que se verificou a cura da infecção, 14 a 35 dias após se ter completado a terapêutica. Concluíram,

que a presença de *Mycoplasma hominis*, na vagina de mulheres com vaginose bacteriana, pode depender de outros organismos concomitantes presentes na vaginose, e, por isso, o *Mycoplasma hominis* não seria, por si só, causa deste síndrome. Mais recentemente, Hillier S. e col. 1987 [126], concluíram que não havia associação entre as espécies de *Ureaplasma* e a vaginose bacteriana.

O *quadro 11*, resume as principais diferenças entre o ecossistema vaginal normal e o ecossistema vaginal na vaginose bacteriana.

Normal	Vaginose bacteriana
Predomínio de Lactobacilos	Poucos Lactobacilos
$< 10^7$ organismos/por grama de tecido	$> 10^7$ organismos/por grama de tecido
Taxa de anaeróbios/aeróbios: 2 para 5:1	Taxa de anaeróbios/aeróbios: 100 para 1000:1
Gardnerella (presente em 5 - 60%)	*Gardnerella* (presente em 95%)
Mobiluncus (presente em 0 - 5%)	*Mobiluncus* (presente em 50 - 70%)
Mycoplasma hominis (presente em 15 - 30%)	*Mycoplasma hominis* (presente em 60 - 75%)

Quadro 11

Ecossistema vaginal normal e na vaginose bacteriana

(*Adapt. Thomason & Gelbart 1990* [305]. *Current concepts: Bacterial Vaginosis*)

EPIDEMIOLOGIA

É a infecção vaginal mais frequente nas mulheres em idade reprodutora, sendo considerada responsável por, pelo menos, 1/3 de todas as infecções vulvo-vaginais.

Estudos realizados por Eschenbach D. e col. 1993 [69], mostraram uma prevalência de vaginose bacteriana de aproximadamente 35%, nas Clínicas de Doenças Sexualmente Transmissíveis, e de 5 a 15% nas Clínicas Ginecológicas.

Mead P. 1993 [179], refere uma prevalência de 5% nas mulheres assintomáticas e de 25% nas sintomáticas, e dos vários factores de risco analisados, apenas o dispositivo intra-uterino e a raça não branca, mostraram uma correlação significativa com esta infecção.

Goldenberg R. e col. 1995 [98], verificaram diferenças altamente significativas de colonização vaginal, entre os diversos grupos étnicos, tendo as taxas mais elevadas de organismos potencialmente patogénicos sido observada nos indivíduos de raça negra e de raça asiática, sem que tais diferenças fossem explicadas por diferenças comportamentais.

A vaginose bacteriana deve ser sistematicamente pesquisada, em mulheres sexualmente activas com sintomas do tracto genital inferior, ou com outras infecções (Hillier S., 1992 [123]).

ASPECTOS CLÍNICOS

A patogénese e o modo de transmissão da vaginose bacteriana não é, ainda, completamente conhecido. Os argumentos para a sua inclusão como doença sexualmente transmissível existem, nomeadamente, pela presença da *Gardnerella vaginalis* na uretra e esperma do parceiro sexual, como, ainda, pela prevalência mais elevada nas mulheres que frequentam os Centros de Doenças Sexualmente Transmissíveis, relativamente à baixa prevalência obtida nas mulheres sexualmente inactivas (Siboulet A. e col. 1991 [279]; Biswas M., 1993 [26]). Contudo, segundo outros autores (Sobel J., 1990 [286]), a transmissão, predominantemente, por via sexual é, actualmente, ainda questionável.

Aproximadamente, 50% das mulheres com vaginose bacteriana não referem a existência de secreção vaginal anormal.

A vaginose bacteriana tem sido associada por alguns investigadores a infecções do tracto genital superior e inferior, designadamente: secreção vaginal anormal; lesão intra-

-epitelial cervical; cervicite mucopurulenta; endometrite não-puerperal; doença inflamatória pélvica; infecção pós-cirúrgica e infecção do tracto urinário.

Aproximadamente, 20 a 30%, das mulheres com secreção vaginal anormal têm vaginose bacteriana (Amsel R. e col. 1983 [9]). Contudo, deve-se verificar se a secreção é de origem cervical ou vaginal, pois, por exemplo, embora a vaginose bacteriana não seja, por si só, causa de cervicite mucopurulenta, quando na sua etiologia estiver implicada, ou a *Chlamydia trachomatis*, ou a *Neisseria gonorrhoeae*, ou o *Mycoplasma hominis*, a cervicite mucopurulenta está epidemiologicamente ligada à vaginose bacteriana (Thomason J. e col. 1990 [305]).

Em doentes com vaginose bacteriana, o risco de lesão intra-epitelial cervical é 2 vezes superior ao normal. Admite-se que seja consequência de uma concentração anormal de nitrosaminas, que são potentes carcinogénios humanos, associados a um grande número de espécies de bactérias anaeróbias. As nitrosaminas poderiam actuar, como carcinogénios, facilitando a infecção pelo *Papilomavírus humano* (Thomason J., e col. 1990 [305]).

As infecções urinárias recidivantes são mais frequentes em mulheres com colonização do intróito vaginal por vaginose bacteriana, do que nas mulheres saudáveis sem colonização quantitativamente significativa do intróito vaginal (Thomason J. e col. 1990 [305] e Biswas M. e col. 1993 [26]).

A associação entre vaginose bacteriana e doença inflamatória pélvica foi referida por múltiplos investigadores (Thomason J. e col. 1990 [305]; Charles D. e col. 1993 [49]; Eschenbach D. e col. 1993 [69]), contudo, segundo outros investigadores (Faro S. e col. 1993 [75]; Soper D. 1993 [289]), não existem, actualmente, estudos prospectivos que confirmem, efectivamente, a associação entre vaginose bacteriana e a doença inflamatória pélvica, ou mesmo com a infecção pós-cirúrgica.

DIAGNÓSTICO

Baseia-se na presença de, pelo menos, 3 dos seguintes 4 critérios clínicos (Amsel R. e col. 1983 [9]):

- Secreção vaginal abundante e homogénea;
- pH > 4.5;
- Presença de "clue cells";
- Prova de amina positiva.

A secreção vaginal pode ser branca ou cinzenta, e ser visível no intróito vaginal, podendo, se abundante, atingir o vestíbulo vulvar e o períneo. O pH pode ser facilmente obtido, de forma segura e reprodutível, com uma simples folha de papel apropriado, não sendo necessário recorrer por rotina, a medições electrónicas do pH das secreções vaginais. O pH das secreções do endocolo é mais elevado que o das secreções vaginais, e, por isso, para se evitarem resultados falsos positivos, deve-se proceder à sua correcta avaliação, realizando a colheita das secreções, na vagina (Thomason J. e col. 1990 [305]). Devemos salientar que o pH vaginal pode ser influenciado pela hemorragia vaginal, pelos banhos de imersão e pela prática recente de relações sexuais. Assim, a determinação do pH vaginal tem, sobretudo, um elevado valor predictivo negativo, e deve ser utilizado para excluir a vaginose bacteriana (Biswas M., 1993 [26]).

A flora vaginal mista produz aminas, principalmente, putrescina e cadaverina, que são produtos de descarboxilação do metabolismo da arginina e da lisina, respectivamente, que podem ser detectadas, quando às secreções vaginais colocadas em lâmina de microscópio se adiciona uma gota de hidróxido de potássio a 10%, dando origem a um "cheiro a peixe ou amoniacal" característico - teste de amina. O teste diz-se positivo, quando surge o odor característico, e tal ocorre em 94% das mulheres com vaginose bacteriana, mas não é

totalmente específico, porque pode também surgir em mulheres com *Trichomonas vaginalis* (Thomason J. e col. 1990 [305]).

As células indiciadoras ("clue cells"), são células epiteliais pavimentosas com numerosas bactérias ligadas à sua superfície, e de tal modo que os limites da célula tornam-se mal definidos, surgindo com um aspecto granular. As células epiteliais vaginais, pelo contrário, têm geralmente bordos muito bem marcados. Amsel R. e col. 1983 [9], referiram que a presença de "clue cells" significava a presença de vaginose bacteriana, com uma especificidade ≥ 90%.

As culturas vaginais apresentam uma excelente sensibilidade para o diagnóstico de vaginose bacteriana, mas, porque o valor predictivo de uma cultura positiva para *Gardnerella vaginalis* é inferior a 50%, as culturas não são recomendadas por rotina, para o diagnóstico de vaginose bacteriana (Thomason J. e col. 1990 [305]; Hillier S. 1993 [124]; Biswas M., 1993 [26]; Ledger W., 1993 [154]).

Os esfregaços vaginais corados por Gram são objectivos, reprodutíveis, e apresentam uma excelente correlação com a avaliação clínica. O grau de eficácia do diagnóstico através do esfregaço vaginal depende do treino e experiência do avaliador, e, por isso, requer um microbiologista bem diferenciado (Thomason J. e col. 1990 [305]; Siboulet A. e col. 1991 [279]; Hillier S., 1993 [124]; Biswas M., 1993 [26]). Os testes com sondas de oligonucleotídeos, para detecção de altas concentrações de *Gardnerella vaginalis*, são objectivos e específicos, constituindo uma opção, quando não houver disponibilidade de microscópio, ou de um microbiologista experiente (Hillier S., 1993 [124]).

Os testes laboratoriais baseados na detecção de produtos microbianos no fluido vaginal de mulheres com vaginose bacteriana incluem: detecção de aminas (trimetilamina, putrescina e cadaverina), medição por cromatografia gasosa dos níveis relativos de succinato e lactato, detecção por método colorimétrico da actividade da prolina aminopeptídase, e a detecção das sialídases. Todos estes testes são promissores, e a sua utilização e investigação deverá ser difundida a vários laboratórios investigacionais de referência, visando a sua modificação, para uma eventual aplicação por rotina (Charles D., 1993 [49]; Hillier S., 1993 [124]).

TRATAMENTO

A história do tratamento da vaginose bacteriana acompanha a evolução deste síndrome. Desde 1977, vários estudos mostraram a importância dos anaeróbios neste quadro clínico, e após utilização de muitas farmacoterapias, é actualmente reconhecido o papel do metronidazol e da clindamicina no tratamento eficaz deste síndrome (Ledger W., 1993 [154]).

As dificuldades em determinar a etiologia da vaginose bacteriana, havendo mesmo ausência de um consenso alargado sobre a sua inclusão no grupo das doenças sexualmente transmissíveis, e a aparente ausência de manifestações clínicas no sexo masculino, levou a que o tratamento simultâneo dos parceiros sexuais de mulheres com vaginose bacteriana seja objecto de controvérsia. Segundo as recomendações do Centro de Doenças Infecciosas/Centro de Controlo das Doenças de Atlanta (E.U.A.), é desnecessário proceder-se ao tratamento por rotina dos parceiros sexuais. Contudo, em mulheres com vaginose bacteriana recidivante ou persistente, deve-se optar pelo tratamento dos parceiros sexuais (Biswas M., 1993 [26]; Siboulet A. e col. 1991 [279]).

- TRATAMENTO SISTÉMICO

O metronidazol é uma das terapêuticas de eleição no tratamento da vaginose bacteriana, sendo eficaz contra os anaeróbios gram-negativos, mas sendo de menor eficácia para a *Gardnerella vaginalis* e os *Peptostreptococcus*, e de eficácia quase nula contra os *Mobiluncus spp*, sendo mesmo, o *Mobiluncus curtisi* resistente ao metronidazol (Biswas M., 1993 [26]).

Os efeitos laterais da terapêutica oral com metronidazol, incluem: náuseas, vómitos, anorexia, gosto metálico, cefaleias e urina de coloração escura. Além disso, provoca uma reacção semelhante ao disulfiram, se tiver existido ingestão recente de álcool.

Vários protocolos de tratamento, com metronidazol por via oral, foram testados, sendo os dois mais frequentemente utilizados, os seguintes:

- 500 mg, 2 vezes por dia, durante 7 dias;
- 2 g, como dose única.

Estudos comparativos destes 2 protocolos terapêuticos mostraram uma maior eficácia, e consequente cura clínica, quando o metronidazol foi utilizado durante 7 dias (Biswas M., 1993 [26]; Eschenbach D. 1993 [69]), tendo a percentagem de cura clínica variado entre 79 e 89%. Contudo, Sweet R., 1993 [299], refere resultados idênticos para os 2 esquemas de terapêutica com metronidazol oral. A eficácia dos tratamentos ministrados foi constatada 4 semanas após a conclusão terapêutica.

A clindamicina oral é eficaz, do ponto de vista terapêutico, contra as bactérias anaeróbias e a *Gardnerella vaginalis*. É ministrada, geralmente, na dose de 300 mg, 2 vezes por dia, durante 7 dias. O principal efeito lateral da clindamicina, ministrada por via sistémica, é a diarreia sanguinolenta. A percentagem de cura obtida foi de 90 a 94% (Lossick J., 1990 [159]; Sweet R., 1993 [299]), e, assim, a clindamicina representa uma alternativa ao metronidazol, no tratamento da vaginose bacteriana, como foi formalmente reconhecido pelo Centro de Doenças Infecciosas/Centro de Controlo de Doenças de Atlanta (E.U.A.).

A ampicilina é efectiva contra a *Gardnerella vaginalis*, mas apresenta uma baixa percentagem de curas (43%), possivelmente, devido à sua acção sobre os Lactobacilos (Spiegel C., 1991 [290]).

A eritromicina não é eficaz, porque os antibióticos macrólidos não actuam no pH vaginal ácido (Biswas M., 1993 [26]).

- TRATAMENTO INTRA-VAGINAL

As irrigações vaginais bi-diárias, com diversas preparações, nomeadamente a iodina povidona e o acetato de alumínio, parecem não curar eficazmente a vaginose bacteriana (Biswas M., 1993 [26]; Neri A. e col. 1995 [205]). Outras terapêuticas locais têm sido objecto de vários trabalhos e também de muita controvérsia. Fredricsson B. e col. 1989 [82], compararam a eficácia de quatro modos de tratamento da vaginose bacteriana: 1) ácido acético em pasta; 2) creme de dienestrol; 3) iogurte existente no mercado comercial, contendo Lactobacilos; 4) metronidazol tópico. Constataram que só o metronidazol se mostrou eficaz.

Alguns autores (Biswas M., 1993 [26]; Spiegel C., 1991 [290]), referem que o lactato sob a forma de gel é a mais promissora das substâncias alternativas aos antibióticos "clássicos" tópicos, outros (Neri A. e col. 1993 [206]) sugerem que o iogurte apresenta uma taxa mais elevada de sucessos. Os regimes alternativos podem ser uma forma de tratamento eficaz, barata e segura, e segundo Neri A. e col. 1995 [205], poderiam ser utilizados, não só na gravidez, mas, também, nas mulheres previamente a intervenções cirúrgicas ginecológicas invasivas, ou a intervenções abdominais, ou ainda nas mulheres com vaginose recidivante.

Spiegel C., 1991 [290], comparou a eficácia do metrinidazol oral, na dose de 400 mg, 2 vezes por dia, durante 7 dias, com o metronidazol tópico, na dose diária de 500 mg, durante 7 dias, tendo obtido uma percentagem de cura de 74% e de 79%, respectivamente.

A utilização de 5 gramas de clindamicina tópica mostrou-se igualmente eficaz na vaginose bacteriana, independentemente das várias concentrações aplicadas (0,1%; 1,0%; 2,0%). Contudo, a percentagem de recorrências foi menor, e a percentagem de cura foi maior, quando a concentração foi de 2,0% (Hill G. e col. 1994 [122]). A aplicação diária de 5 gramas de clindamicina tópica a 2,0%, durante 4 a 7 dias, permitiu obter uma percentagem de cura de

94% (Spiegel C., 1991 [290]; Livengood C. e col. 1990 [156]; Hill G. e col. 1994 [122]). Resultados similares foram descritos por Sweet R., 1993 [299].

Livengood C. e col. 1990 [156], referem que o tratamento vaginal com clindamicina tópica a 2%, ao ser directamente dirigido aos organismos causais, ocasiona uma eficácia idêntica aos tratamentos sistémicos, mas usando doses terapêuticas menores, e, portanto, reduzindo, também, a probabilidade de surgirem efeitos laterais.

A incidência de infecções fúngicas pós-tratamento é de 4%, ou seja, idêntica à observada com outros regimes terapêuticos (Hillier S., 1992 [123]).

A vaginite inflamatória descamativa é uma causa rara de vaginite purulenta, de etiologia desconhecida, embora se admita que o agente causal sejam cocos gram-positivos. É mais frequente em mulheres com deficiência estrogénica, sobretudo, na pós-menopausa, e cursa acompanhada de dispareunia intensa. Constitui outra indicação para a terapêutica com clindamicina tópica a 2%, a qual se revelou 100% eficaz (Sobel J., 1994 [285]).

3.1.4. Micoplasmas

Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

INTRODUÇÃO

Os Micoplasmas são conhecidos no mundo animal, desde a peripneumonia dos bovinos em 1898, mas só a partir dos anos 30 é que se iniciou a sua pesquisa na espécie humana, tendo o primeiro caso de infecção humana por Micoplasma sido descrito em 1937, por Dienes e Edsall, a propósito de um caso de bartholinite aguda.

Há, aproximadamente, 80 espécies de Micoplasmas patogénicos para os animais, dos quais só cerca de 10 são isolados das cavidades naturais da espécie humana, e, destes, só 4 parecem ter um efeito patogénico comprovado:

- *Mycoplasma pneumoniae;*
- *Mycoplasma genitalium;*
- *Mycoplasma hominis;*
- *Ureaplasma urealyticum.*

No tracto genital inferior, foram descritos 3 tipos de espécies de Micoplasmas:

- *Mycoplasma fermentans* - é muito rara, e provavelmente não patogénica;
- *Mycoplasma hominis;*
- *Ureaplasma urealyticum.*

São organismos unicelulares muito pequenos, medindo de 125 a 150 μ, desprovidos de parede celular, assemelhando-se a bactérias em forma de L, Gram-negativas. Os Micoplasmas têm um metabolismo anaeróbio, o que explica a morfologia das suas colónias sobre a gelose, habitualmente designadas de "ovo no prato", onde penetram para evitar a pressão atmosférica do oxigénio. Diferem dos vírus, porque contêm ADN e ARN.

EPIDEMIOLOGIA

É uma doença sexualmente transmissível, o que é comprovado pela maior percentagem de colonização nos parceiros sexuais dos homens e das mulheres infectadas, relativamente aos grupos de controlo, o que prova a sua transmissão sexual. Além deste facto, os estudos de microscopia electrónica demonstraram que os Micoplasmas aderem aos espermatozóides, não interferindo com a sua motilidade e a sua sobrevivência.

No recém-nascido a percentagem de isolamento destes agentes está directamente relacionada com a percentagem e grau de colonização das mães infectadas. Esta colonização neonatal diminui progressivamente até à idade da puberdade, estabilizando nos 8-20% de positivos, na população adulta. Após as primeiras relações sexuais, a percentagem de isolamento dos Micoplasmas aumenta, sendo possível estabelecer uma relação entre a percentagem de isolamento e a actividade sexual. A sua colonização é maior nas mulheres; na raça negra; nas classes sócio-económicas mais desfavorecidas e nos indivíduos com hábitos tabágicos. O *Ureaplasma urealyticum* é isolado 2 a 3 vezes mais frequentemente, do que o *Mycoplasma hominis*, e mais frequentemente, no homem do que na mulher (Siboulet A. e col. 1991 [279]; Charles D. e col. 1993 [49]).

ASPECTOS CLÍNICOS

Quer no homem, quer na mulher, é frequente a associação dos Micoplasmas com outros agentes patogénicos (*Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Gardnerella vaginalis*).

No homem, aproximadamente 40% das uretrites não-gonocócicas são causadas por Micoplasmas, e habitualmente pela espécie *Ureaplasma urealyticum*.

Na mulher pode causar cervicites e vaginites, mas, também, pode surgir em mulheres assintomáticas. Ao contrário do que seria de esperar, tendo em conta as circunstâncias do primeiro trabalho publicado sobre Micoplasmas na espécie humana, só raramente, têm um papel determinante, na etiologia das bartholinites agudas.

A cervicite mucopurulenta, definida pela presença de muco purulento cervical, associada ao aumento dos polimorfonucleares, foi estudada em 35 mulheres, tendo-se observado a seguinte frequência de agentes patogénicos, por ordem decrescente: *Ureaplasma urealyticum* - 31 (84%); *Gardnerella vaginalis* - 25 (68%); *Mycoplasma hominis* - 17 (46%); *Chlamydia trachomatis* - 13 (35%); *Candida albicans* - 8 (22%); *Herpesvírus, Trichomonas vaginalis* - 1 cada (3%); e só em 2 casos, as mulheres não apresentavam qualquer destes agentes (Sobel J. e col. 1990 [286]).

Os Micoplasmas são frequentemente isolados, nos casos de vaginose bacteriana, e de vaginites associadas à *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* e *Trichomonas vaginalis*. Pelo contrário, raramente surgem associados a uma vaginite por *Candida albicans*.

Os Micoplasmas, sobretudo o *Ureaplasma urealyticum*, podem ocasionar uma reacção inflamatória endometrial (Delcroix M. e col. 1994 [64]).

Numerosos trabalhos epidemiológicos, clínicos e experimentais confirmaram o papel do *Mycoplasma hominis* nos casos de salpingites e inflamações peritoneais (presença deste agente patogénico, nos líquidos peritoneais de mulheres com salpingite aguda; diferença significativa dos títulos de anticorpos específicos de *Mycoplasma hominis*, nas mulheres com salpingite relativamente aos grupos de controlo; e presença de salpingite de inoculação na experiência animal) (Siboulet A. e col. 1991 [279]).

A possível acção patogénica dos Micoplasmas na litíase renal e na esterilidade constitui tema de grande actualidade, mas também de grande controvérsia, não existindo conclusões científicas rigorosas e objectivas, sendo legítimo aguardar que a investigação prossiga e venha contribuir para o total esclarecimento destas situações.

Guijon F. e col. 1994 [104], estudaram a flora cervico-vaginal de 106 mulheres, com lesões intra-epiteliais pavimentosas do colo uterino (SIL), confirmadas por exame histológico, comparativamente, a um grupo controlo de 79 mulheres. Constataram uma maior prevalência de *Mycoplasma hominis*, e uma menor prevalência de *Candida albicans*, no grupo das mulheres com SIL. Esta conclusão veio reforçar o papel de determinadas infecções genitais como co-factores, na etiologia da neoplasia cervical.

DIAGNÓSTICO

Pode ser realizado através de exames culturais ou métodos serológicos. É importante referir a extrema fragilidade desta bactéria, o que exige a inoculação directa do material recolhido da(o) doente no meio de cultura próprio e mantendo uma temperatura adequada.

O seu isolamento e identificação, tendo em conta as suas características de comensais das vias genitais inferiores, implica que na sua interpretação seja valorizado o aspecto quantitativo das culturas. Assim, o critério de patogenicidade é classicamente definido como $\geq 10^4$ unidades formadoras de colónias ($\geq 10^4$ U.F.C.) (Siboulet A. e col. 1991 [279]).

Na mulher deve-se realizar a colheita das secreções ao nível do orifício cervical externo do colo do útero e/ou ao nível da uretra, com um escovilhão. Este deve ser esfregado nas paredes de um meio de enriquecimento e de transporte, e enviado para o laboratório nas 24 horas seguintes.

Devido à morfologia destes microrganismos, desprovidos de parede celular, não é possível obter o diagnóstico, através do exame directo, a fresco ou após coloração. Só certas técnicas de coloração diferencial do ADN permitem detectar a presença de Micoplasmas, se estes forem abundantes na superfície das células epiteliais. Contudo, esta coloração não é específica, quanto ao tipo em causa.

O diagnóstico serológico é de interesse reduzido, porque, como as infecções se localizam, predominantemente, ao nível das mucosas das vias genitais inferiores, os anticorpos, se existentes, apresentam um título baixo, o que não permite concluir sobre a existência de uma infecção actual.

O diagnóstico é realizado por exame cultural, e baseia-se em 2 critérios essenciais:

- Aspecto morfológico das colónias em meio sólido;
- Reacções metabólicas em meio líquido:
  - degradação da glicose com formação de ácidos;
  - hidrólise da arginina com libertação de amoníaco;
  - hidrólise da ureia com libertação de amoníaco.

Como 25% a 50% das mulheres são portadores de Micoplasmas, ao nível das vias genitais inferiores, a sua simples detecção por cultura não é suficiente para o diagnóstico desta infecção, sendo necessário quantificar os organismos existentes na amostra colhida. Para isso, fazem-se diluições da amostra, de 10 em 10, em meios líquidos: à base de ureia, para a detecção do *Ureaplasma urealyticum*, e à base de arginina, para detecção do *Mycoplasma hominis*. Cada placa é coberta por um papel adesivo, de modo que entre o papel e a superfície da placa, o espaço de ar, e consequentemente de oxigénio, seja muito reduzido. Posteriormente, são incubadas a 36 ou 37°, durante 2 a 4 dias.

A presença de Micoplasmas é caracterizada por uma alcalinização do meio (hidrólise de arginina em amoníaco, no caso de *Mycoplasma hominis*, ou de ureia em amoníaco, no caso de *Ureaplasma urealyticum*), que, modificando o pH, inicialmente de 5,5, para valores superiores a 8,0, origina uma modificação colorimétrica do amarelo para o rosa. A diluição mais elevada, em que se verificar a modificação da cor, corresponderá ao título, ou unidades formadoras de colónias.

Em todos os casos, 0,1ml da amostra devem ser cultivados em meio sólido - agar de caldo de coração, e incubados, durante 2 ou 4 dias, a 37°, numa atmosfera contendo 95% de azoto e 5% de dióxido de carbono. Neste meio, as colónias de Micoplasmas apresentam um aspecto microscópico característico:

- *Ureaplasma urealyticum* - colónia castanha ou preta, devido à precipitação do magnésio existente no meio, e consequente à libertação de amoníaco a partir da ureia;

- *Mycoplasma hominis* - colónia granulosa incolor, com aspecto característico de "ovo no prato", e de dimensões 4 a 5 vezes superior ao *Ureaplasma urealyticum* (250 μm em vez de 50 μm).

Sempre que exista um título $\geq 10^4$ em meio líquido, deve-se proceder à contagem de colónias por campo microscópico, e, em caso de discordância, repetir a cultura, para evitar os resultados falsos positivos, consequentes a contaminações bacterianas, que podem, por si só, ocasionar modificações da coloração.

Finalmente, deve-se estudar a sensibilidade aos antibióticos, que é interpretada em função da inibição metabólica em meio líquido. Vários antibióticos têm sido estudados, e os vários meios já disponíveis no circuito comercial seleccionaram os seguintes: doxicilina, eritromicina, josamicina, lincomicina, ácido fusídico, pristinamicina e ofloxacina.

TRATAMENTO

Os antibióticos de eleição são as tetraciclinas de 2ª geração (vibramicina, minociclina), macrólidos de 16 carbonos (josamicina) ou sinergistas (pristinamicina). O tratamento deve ser feito durante 2 ou 3 semanas, e a cura deve ser confirmada por novo exame cultural, a realizar 8 a 10 dias após a suspensão da terapêutica. Como regra geral, devem-se tratar sistematicamente os parceiros sexuais, e, também, os outros microrganismos, eventualmente associados (Siboulet A. e col. 1991 [279]).

Como os Micoplasmas não possuem parede celular, os antibióticos que actuam inibindo a síntese da parede celular, como é o caso das penicilinas e das cefalosporinas, são ineficazes neste tipo de infecção.

3.1.5. *Streptococcus agalactiae*

INTRODUÇÃO

Fry R., 1938 [85], foi quem primeiro reconheceu o papel etiológico do *Streptococcus agalactiae* na doença humana, descrevendo 3 casos fatais de sepsis puerperal. Por motivos desconhecidos, a infecção por *Streptococcus agalactiae*, só na década de 60, voltou a ser implicada como causa de infecção materna e neonatal. Nos anos 70 constatou-se um aumento de incidência desta infecção nos recém-nascidos, de tal modo que em muitas áreas geográficas ultrapassou a *Escherichia coli*, como a causa mais frequente de septicémia e de meningite nos recém-nascidos (Walsh J. e col. 1989 [317]). Embora tenha havido progressos no reconhecimento e no tratamento das infecções por *Streptococcus agalactiae*, permanece inaceitavelmente elevada a mortalidada e grave morbilidade correlacionada.

São cocos Gram-positivos, imóveis, esféricos ou ovóides, do grupo das bactérias facultativas, e pertencem ao género dos *Streptococcus*, que inclui mais de 20 espécies.

Foi Pasteur quem identificou estes agentes etiológicos no século XX, mas foi Rebeca Lancefield que propôs, pela 1° vez, a sua divisão em grupos (A; B; C; D; etc.), de acordo com a estrutura e características da parede celular, a partir das culturas vaginais de puerpéras.

O aspecto do *Streptococcus agalactiae* é o de pequenas colónias cinzentas de 3 a 4 mm, e a maioria dos isolados na espécie humana dá origem a uma zona clara ou de β hemólise, quando cresce em meio de sangue (Charles D. e col. 1993 [49]).

EPIDEMIOLOGIA

O *Streptococcus do grupo B*, ou *Streptococcus agalactiae*, faz parte integrante da flora gastro-intestinal da mulher, podendo colonizar o recto, vagina, e as vias urinárias.

Segundo Katz V., 1993 [135], a incidência de colonização de *Streptococcus agalactiae* tem variações étnicas e geográficas, sendo também mais frequente em mulheres com múltiplos parceiros sexuais e de baixo nível sócio-cultural.

A colonização simultânea com as várias espécies de *Candida*, mas não com a *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis* e *Trichomonas vaginalis*, sugere um aumento da percentagem de colonização nas grávidas (Reagan J. e col. 1991 [242]).

ASPECTOS CLÍNICOS

O *Streptococcus agalactiae* tem sido implicado como provável agente causal de cervico-vaginites, segundo diversos autores (Sobel J. e col. 1990 [286]; Gilbert G. e col. 1993 [94]; Delcroix M. e col. 1994 [64]).

A infecção por *Streptococcus agalactiae* é responsável por septicémias em pessoas idosas ou imunodeprimidas de ambos os sexos, tendo sido referida, em situações de diabetes mellitus, de malignidade, de insuficiência hepática, de uso crónico de corticosteróides e no Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (Opal S. e col. 1988 [215]).

A endocardite pós-infecção estreptocócica pelo *Streptococcus agalactiae* é também mais frequente nos idosos, independentemente do sexo, sobretudo se houver uma doença cardíaca valvular prévia, e acompanha-se de elevada mortalidade.

O *Streptococcus agalactiae* tem ainda sido implicado como agente causal das seguintes infecções: pneumonia, infecções cutâneas e dos tecidos moles (celulite, abcesso cutâneo, infecção secundária de úlceras de decúbito), osteomielite, artrite séptica e meningite (Charles D. e col. 1993 [49]).

DIAGNÓSTICO

O esfregaço vaginal e cervical corado pelo Gram, em mulheres de alto risco, mostrou uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 60%, quando comparado com as técnicas de cultura por rotina (Holls W. e col. 1987 [128]). No entanto, Sandy E. e col. 1988 [268], constataram uma sensibilidade muito inferior, de apenas 38%.

As técnicas de aglutinação rápida do látex e de imunofluorescência aplicadas ao material vaginal apresentam uma sensibilidade reduzida (variando entre os 33 e os 58%). Contudo, a sensibilidade poderá ser aumentada para os 90%, através duma pré-incubação da amostra em meio selectivo (Stiller R. e col. 1989 [294]), mas com o inconveniente de retardar a obtenção do resultado entre 8 a 18 horas.

O diagnóstico definitivo de doença invasiva depende do isolamento do *Streptococcus agalactiae* num líquido corporal estéril ou numa colecção focal. Devido à necessidade de iniciar a terapêutica, antes dos resultados culturais serem conhecidos, foram desenvolvidos vários métodos rápidos de diagnóstico indirecto para esta infecção, designadamente: imuno--electroforese, aglutinação de partículas de látex, co-aglutinação estafilocócica e ELISA, os quais permitem a obtenção dos resultados em curto intervalo de tempo.

TRATAMENTO

Como o *Streptococus agalactiae* faz parte da flora normal do tracto gastro-intestinal, e as suas consequências patogénicas só se manifestam, habitualmente, no período perinatal, a terapêutica desta infecção será discutida no capítulo seguinte, dedicado às infecções durante a gravidez.

3.1.6. *Staphylococcus aureus*

INTRODUÇÃO

É uma bactéria facultativa, do grupo dos cocos Gram-positivos, mas mais pequenos que os cocos de outros géneros. São de forma esférica, com aproximadamente 1 μm de diâmetro, e o seu nome deriva do facto de, ao crescerem se agruparem em forma de ramalhete.

Crescem rapidamente numa grande variedade de meios, preferencialmente a 37°, e apresentam uma grande actividade metabólica, fermentando muitos carbohidratos e produzindo pigmentos, cujo espectro de cor varia do branco (*Staphylococcus epidermidis*) ao amarelo (*Staphylococcus aureus*).

Os Estafilococos são bactérias que fazem parte da flora normal da pele e do intestino, mas que podem, através do acto sexual, atingir a vagina, e, se muito abundantes quantitativamente, são patogénicas, e podem causar vulvo-vaginites. É, portanto, uma bactéria que pode infectar a vagina (Fernandez-Cid A. e col. 1993 [77]).

EPIDEMIOLOGIA

O *Staphylococcus aureus* tem sido isolado a nível vaginal em 4,6% de mulheres sem infecção (Delcroix M. e col. 1994 [64]), mas segundo outros autores (Sobel J. e col. 1990 [286]), a presença de *Staphylococcus aureus* é muito rara, ao contrário de outras estirpes de *Staphylococcus*, nomeadamente *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus saprophyticus*, que surgem na vagina em, aproximadamente, 60% das mulheres.

ASPECTOS CLÍNICOS

Como em todos os casos de bactérias ocasionalmente patogénicas, para que se declare a doença, há subjacente um determinado número de factores desencadeantes (Siboulet A. e col. 1991 [279]):

- Execução de exames endoscópicos ou radiológicos;
- Introdução vaginal de corpos estranhos, ou utilização contínua de tampões higiénicos, neste último caso, têm sido mesmo descritos casos de choque séptico, de etiologia Estreptocócica, e consequentes à elaboração duma toxina tóxica (TSST-1, do inglês: "toxic shock syndrome toxin-1"), embora a etiologia deste síndrome possa ter outras causas, pois pode ocorrer igualmente no sexo masculino, não sendo, portanto, uma doença exclusivamente feminina;
- Tratamento antibiótico de longa duração;
- Infecções víricas;
- Deficiências hormonais, nutritivas, ou imunológicas.

A infecção Estafilocócica típica origina uma colecção purulenta focal. A partir deste foco infeccioso, os microrganismos podem propagar-se por via linfática ou sanguínea, para outras partes do corpo humano.

Tem sido responsabilizado por várias infecções do foro genito-urinário, designadamente, intertrigo vulvo-perineal, endometrite, infecções do tracto urinário (Delcroix M. e col. 1994 [64]), mas, também, como causa suspeita de cervicite (Sobel J., e col. 1990 [286]).

DIAGNÓSTICO

Os Estafilococos patogénicos (*Staphylococcus aureus*) distinguem-se dos considerados não-patológicos (*Staphylococcus epidermidis*), porque os patogénicos são dotados de algumas

características particulares íntrinsecas, designadamente: são hemolíticos, coagulase-positivos, fermentam o manitol e originam pigmentação de cor amarela.

O esfregaço do material colhido (sangue, líquido cefalo-raquidiano, exsudado cervico--vaginal, ou de exsudado purulento), não permite diferenciar o *Staphylococcus aureus*, de outras estirpes não patogénicas.

Deste modo, o diagnóstico baseia-se no exame cultural, após prévia sementeira e incubação em placas de agar sangue a 37°, surgindo o crescimento de colónias ao fim de 18 horas, que respeitam as características de patogenicidade, anteriormente descritas.

TRATAMENTO

O tratamento e controlo do *Staphylococcus aureus* é normalmente bem sucedido através do uso de antibióticos, tais como, as penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas e derivados.

Contudo, o frequente e crescente aparecimento de estirpes Estafilocócicas resistentes às várias drogas antimicrobianas implica a realização obrigatória de antibiogramas, para identificar a sensibilidade estafilocócica aos vários quimioterápicos, e, deste modo, permitir uma correcta orientação da terapêutica a ministrar.

Devemos ainda salientar a supressão da flora intestinal normal causada pelos fármacos antimicrobianos, o que pode favorecer o desenvolvimento de enterocolite Estafilocócica pós--operatória, que apresenta elevada percentagem de mortalidade.

3.1.7. *Escherichia coli*

INTRODUÇÃO

É uma bactéria facultativa, do grupo dos bacilos Gram-negativos, que faz parte da flora normal do intestino humano, e daí a designação de colibacilo. Estes organismos só se tornam patogénicos quando transportados para outros locais, que não o tracto intestinal.

EPIDEMIOLOGIA

Na vagina, a frequência de *Escherichia coli* tem sido referida, por vários autores, como variando entre 10 e 25% (Fernandez-Cid A. e col. 1993 [77]; Delcroix M. e col. 1994 [64]). Contudo, a sua frequência pode aumentar nos casos de infecção pós-histerectomia.

ASPECTOS CLÍNICOS

A *Escherichia coli* é o agente etiológico mais frequentemente implicado nas infecções urinárias, sobretudo nas mulheres. Diz-se que há infecção urinária, quando a concentração de bactérias/ml for $\geq 10^5$.

O *Staphylococcus aureus* foi isolado em 5% dos casos de pielonefrites, enquanto a *Escherichia coli* apresenta, na mesma patologia, uma prevalência da ordem dos 90% (Delcroix M. e col. 1994 [64]).

Os germes saprófitas representam 25% da flora vaginal, mas, em certas circunstâncias, o seu desenvolvimento exagerado (*Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, e também, certos anaeróbios), pode ser responsável por vulvo-vaginites. A vaginose bacteriana parece associar-se a cistite por *Escherichia coli*, sendo essa associação de 17% (Delcroix M. e col. 1994 [64]).

A *Escherichia coli* tem igualmente sido referida como causa de cervicite, endometrite e de salpingite (Delcroix M. e col. 1994 [64]).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico só pode ser realizado por exame cultural, surgindo as colónias de *Escherichia coli* de forma circular, convexa, lisa e de margens bem delimitadas. Em certos meios selectivos, McConkey ou azul de metileno-eosina, as colónias adquirem um brilho metálico característico. Finalmente, devemos ainda referir que algumas estirpes de *Escherichia coli* produzem hemólise em agar sangue.

TRATAMENTO

Não há uma terapêutica específica, sendo a terapêutica ministrada de acordo com o resultado obtido no antibiograma.

As sulfonamidas, as cefalosporinas, a ampicilina, o cloranfenicol, as tetraciclinas, a nitrofurantoína e os aminoglicosídeos apresentam actividade bactericida sobre a *Escherichia coli*, mas há grandes variações na susceptibilidade das várias estirpes, que tornam imprescindíveis os testes laboratoriais de detecção de sensibilidade antibiótica.

3.2. VÍRICAS

3.2.1. *Herpesvírus* (HSV)

INTRODUÇÃO

Embora a infecção por *Herpesvírus* seja conhecida como doença venérea, desde o final de 1700, só nos anos 40, do século XX, foi identificado um vírus, como causa etiológica. Há quem atribua à invenção da penicilina e da pílula, as duas grandes causas de propagação de determinadas infecções víricas (HSV, HPV e HIV), porque tratavam as doenças venéreas e porque tornavam as relações sexuais mais fáceis, respectivamente, mas, também, de maior risco de contágio, (De Palo G. e col. 1993 [63]).

O vírus do Herpes é um vírus ADN relativamente grande, com 200 nm de diâmetro, com peso molecular de $100x10^6$ daltons, que se multiplica no núcleo. Pertence à família *herpetoviridae*, que inclui cerca de 80 vírus ADN, classificados de acordo com a sua arquitectura, e, dos quais, apenas 6 são reconhecidamente patogénicos para a espécie humana: *Herpesvírus simplex tipo 1* (HSV-1) e *tipo 2* (HSV-2); *Varicela-Zóster* (VZV); *Epstain-Barr* (EBV); *Cytomegalovírus* (CMV) e *Herpesvírus humano tipo 6* (HHV-6).

Os *herpesvírus humanos* podem ser classificados em 3 grandes grupos:

- *Alfaherpesvírus* - HSV e VZV, que se caracterizam por terem um rápido crescimento (ciclo replicativo citolítico de 18 a 24 horas) e pela sua capacidade de permanecerem em fase latente a nível neuronal;
- *Betaherpesvírus* - CMV e HHV-6, de crescimento lento e variação restrita de hospedeiro;
- *Gamaherpesvírus* - EBV, que crescem em células linfoblastóides.

O *Herpesvírus* é constituído por um invólucro proteico (capsular), resultante da união de unidades proteicas (capsómeros), que formam uma estrutura icosaédrica, circundada por um invólucro externo de natureza lipoglicoprotéica, derivada da membrana nuclear da célula, na qual o vírus se replicou. O centro da cavidade delimitada por esta estrutura contem o ADN viral de dupla hélice linear.

Uma característica fundamental, de todas as infecções por *Herpesvírus*, é o facto de os vírus permanecerem nas células de forma inactiva, após a infecção primária, mas, sob a influência de certos estímulos, poderem tornar-se de novo activos.

Enquanto a infecção primária pelo HSV-1 ocorre geralmente nas crianças, podendo ser assintomática ou manifestar-se clinicamente ao nível da boca (gengivo-estomatite) ou dos olhos (querato e/ou blefaroconjuntivite), a infecção primária pelo HSV-2 só surge normalmente no período de actividade sexual, sob a forma assintomática ou com sinais clínicos a nível do tracto genital inferior. Consequentemente, os anticorpos HSV-1 surgem precocemente, ao contrário dos anticorpos HSV-2 que só aparecem após o início da actividade sexual. Contudo, devemos referir que a modificação das práticas sexuais, com grande difusão dos contactos orogenitais, levaram ao aumento considerável do número de casos de *Herpesvírus* genital por HSV-1 (Delcroix M. e col. 1994 [64]), sendo na actualidade referido que o HSV-1 estaria implicado em aproximadamente 37% dos casos de atingimento genital (Siboulet A. e col. 1991 [279]; Azoulay M. e col. 1992 [16]).

Aproximadamente 80% das infecções genitais primárias por HSV-2 são assintomáticas, o que explica porque cerca de 70% dos indivíduos com anticorpos anti-HSV-2 não apresentam história prévia de infecção aguda.

Após a infecção primária, os vírus entram em estado de latência, e não se replicam. Em certas fases, os vírus podem adquirir, periodicamente, poder patogénico, causando a reactivação, ou, a também chamada infecção recorrente. As causas da reactivação não são conhecidas, e os seguintes factores tem sido descritos como factores desencadeantes: infecções, febre, stress emocional, terapêutica com corticóides, relação sexual, fase pré--menstrual do ciclo menstrual e exposição à luz solar (De Palo G. e col. 1993 [63]; Fernandez--Cid A. e col. 1993 [77]). O número de recorrências é variável de indivíduo para indivíduo, contudo na menopausa as recorrências são muito raras (Delcroix M. e col. 1994 [64]).

As complicações da infecção por HSV são mais frequentes nas mulheres do que nos homens e incluem: complicações neurológicas (cefaleias, encefalite e meningite); a infecção disseminada por via sanguínea com atingimento do fígado, pulmões, esófago e/ou articulações; e as lesões extragenitais por auto-inoculação atingindo os dedos e os olhos.

EPIDEMIOLOGIA

É uma doença de grande prevalência nos Países Anglo-Saxónicos, e menos frequente nos restantes Países da Europa (Persson E. e col. 1991 [229]). São mais frequentes na raça branca, entre os 20 e os 30 anos, e nas classes sócio-económicas mais favorecidas (De Palo G. e col. 1993 [63]).

De modo semelhante a outras infecções víricas, a frequência de infecção por *Herpesvírus* é mais elevada nas situações de imunodepressão (De Palo G. e col. 1993 [63]), sendo mesmo uma manifestação clínica frequente nas situações de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (Delcroix M. e col. 1994 [64]).

A ausência de anticorpos HSV-2 nas mulheres virgens, a par da sua elevada prevalência nas prostitutas sugere uma transmissão venérea deste vírus. Contudo, sabe-se que o *Herpesvírus* pode sobreviver mais de 72 horas em toalhas e pelo menos 4 horas nas banheiras, e, por isso, considera-se uma doença predominantemente de transmissão sexual, mas não sendo este o modo único e exclusivo de transmissão das infecções por *Herpesvírus* (De Palo G. e col. 1993 [63]).

ASPECTOS CLÍNICOS

O HSV genital manifesta-se pelo aparecimento de vesículas cutâneas de pequeno diâmetro, circundadas por um halo vermelho, por vezes dispostas em cachos, e de localização preferencial nos pequenos e grandes lábios, períneo, monte púbico e colo do útero (nas mulheres), glande e sulco balanoprepucial (nos homens), sendo, no sexo feminino, relativamente rara a sua localização a nível vaginal. Frequentemente, há um período

prodrómico de poucas horas com prurido, ardor, disúria, secreção vaginal e nevralgias com irradiação para a região inguinal e para os membros inferiores.

Embora as lesões vaginais existam em menos de 5% das mulheres infectadas, verifica-se a presença dum exsudado vaginal abundante em 75% dos casos. Em contraste, ocorrem lesões cervicais em 90% das mulheres infectadas por HSV, e os sinais de atingimento cervical incluem uma difusa friabilidade e uma vesiculação extensa, acompanhadas por um exsudado cervical mucopurulento (Prober C., 1993 [237]).

As vesículas surgem, geralmente, 6 dias após o contágio, e posteriormente sofrem rotura espontânea, transformando-se em úlceras dolorosas, com linfadenopatia inguinal em 50% dos casos, e sendo frequente uma superinfecção por agentes oportunistas.

Delcroix M. e col. 1994 [64], referem que a infecção por HSV é responsável por 40 a 60% das úlcerea genitais no sexo feminino. As lesões vesiculo-ulcerativas duram em média 2 semanas, e depois verifica-se uma resolução espontânea, sem haver permanência de cicatrizes evidentes. A duração completa da infecção primária é de 3 semanas, e depois a doença assume um carácter recorrente.

O diagnóstico diferencial das úlceras genitais deve ser feito com o *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* (Prober C., 1993 [237]), Síndrome de Behcet (Gilbert G. e col. 1993 [94]), e até com o *Cytomegalovírus*, cuja incidência no tracto genital inferior tem sido referida como variando entre os 4 e os 12% (Abulafia O. e col. 1993 [2]), e que pode causar uma infecção intra-uterina por via ascendente (Ohyama M. e col. 1992 [213]).

Segundo Corey L. e col. 1986 [54], 80% dos casos de infecção por HSV-2, e 50% dos casos de infecção genital por HSV-1, desenvolvem uma infecção recorrente nos 12 meses seguintes.

O *Herpesvírus* genital (HSV-2) foi durante muitos anos considerado como o agente etiológico responsável pelas lesões intra-epiteliais e neoplasias do colo do útero. Actualmente, considera-se que a única acção do HSV-2, é a de actuar como co-factor num epitélio já previamente infectado pelo *Papilomavírus humano* (HPV) (Delcroix M. e col. 1994 [64]; Siboulet A. e col. 1991 [279]).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser presumível por exame citológico de material recolhido das áreas ulceradas (colo do útero, fundo de saco vaginal, vulva, ou orofaringe), se forem identificadas:

- Células gigantes multinucleadas ou células sinciciais, nas quais se observam até 15 núcleos derivados da fusão de células epiteliais infectadas;
- Degeneração em balão do núcleo, que surge sem qualquer estrutura;
- Células com inclusões nucleares.

Contudo, a sensibilidade do esfregaço corado pelo Papanicolaou ou Tzank, embora muito utilizada no passado como meio de diagnóstico rápido de HSV, apresenta uma sensibilidade inferior a 50% (Prober C., 1993 [237]).

A detecção de antigénios víricos no esfregaço das lesões pode ser realizada em poucas horas, recorrendo à imunofluorescência directa com auxílio de anticorpos monoclonais específicos, e o material colhido deve ser fixado com acetona, até ser transportado para o laboratório.

O líquido e a base das vesículas contêm o vírus, e, por isso, pode ser colhido por pipeta e inserido num meio de transporte viral, sendo depois cultivado em meio específico, e o isolamento viral em cultura de tecidos constitui o meio mais seguro de diagnóstico de infecção por *Herpesvírus*, permitindo obter o resultado entre 48 a 96 horas após a inoculação da amostra.

É extremamente importante referir que a colheita do vírus depende da fase clínica das lesões. Com efeito, o vírus pode ser isolado em aproximadamente 90% das vesículas, em 70% das úlceras, mas só em 25% das lesões cicatriciais. Quando se pretender colher o vírus no caso de lesões assintomáticas, o local mais apropriado para fazer a colheita é o local habitual das recorrências (Prober C., 1993 [237]).

O doseamento indirecto por serologia dos anticorpos específicos do tipo IgG e IgM, pode surgir elevado no caso de infecções evolutivas; contudo, não se correlacionam directamente com a clínica, podendo haver subida de IgM específica no caso de uma simples recorrência, e consequentemente, é um meio de escassa sensibilidade e especificidade, tendo aplicação restrita aos casos de suspeita de HSV neonatal.

O PCR ("polymerase chain reaction") é um método sensível, rápido e específico para o diagnóstico da fase aguda de HSV, mas, com limitações decorrentes da sua fácil contaminação, com consequentes resultados falsos positivos, num laboratório de microbiologia, e exigindo, por isso, um laboratório isolado apropriado (Zuckerman A. e col. 1995 [329]).

TRATAMENTO

No tratamento da infecção por *Herpesvírus*, além do tratamento antiviral específico, há que respeitar alguns cuidados básicos coadjuvantes, necessários ao sucesso do tratamento. Assim:

- Deve-se evitar a rotura das vesículas, pelo risco de transportar o vírus para outros locais;
- Não ministrar tópicos com corticóides, porque podem levar à recorrência das lesões;
- Ministrar estimulantes da imunidade celular, visando, deste modo, aumentar os períodos de latência e consequentemente diminuir o número de recorrências;
- Ministrar antisépticos locais, analgésicos e antibióticos, para evitar a coexistência de outras infecções;
- Finalmente, é indispensável uma correcta higiene geral e local.

O tratamento antivírico específico baseia-se na utilização de aciclovir, cujo nome químico é: 9-(2-hidroxietoximetil)guanina, que origina um bloqueio selectivo na replicação do ADN vírico. Pode ser ministrado nas seguintes doses:

- 5 mg/Kg , de 8 em 8 horas, durante 7 dias por via endovenosa;
- 200 mg, 5 vezes por dia, durante 10 dias por via oral;
- Creme a 5%, de 4 em 4 horas, durante 10 dias por via tópica.

Contudo, devemos salientar que o aciclovir por via endovenosa apresenta toxicidade renal, neurológica e gástrica. Por isso, o seu uso deve ser limitado às situações de infecção por *Herpesvírus* (HSV) muito extensas e/ou a doentes imunodeprimidos, e só deverá ser utilizada em regime hospitalar.

O tratamento por via oral, excluindo os casos antes referidos, é o preferencialmente utilizado na infecção primária, reservando-se a aplicação tópica às situações de recorrências.

A profilaxia das recorrências deve ser realizada mediante a ministração de aciclovir por via oral, dando 200 mg, 4 vezes por dia, durante 12 semanas (Straus S. e col. 1984 [295]).

O(s) parceiro(s) sexual(ais) devem ser tratados simultâneamente por via oral.

3.2.2. *Papilomavírus humano* (HPV)

INTRODUÇÃO

Pertencem à família *Papovaviridae*, que é constituída por vírus ADN, que se subdivide em 2 géneros: o género A, que compreende o HPV, e o género B, que inclui o *Poliomavírus* e o *Vírus vacuolizante do macaco*. A diferença entre os 2 géneros, além da biologia molecular,

consiste no facto dos *Papilomavírus* não serem cultiváveis e não produzirem infecção noutras espécies, ao contrário dos *Poliomavírus* que são cultiváveis, não afectam a espécie humana, modificam as linhas celulares *in vitro* e são importantes como modelo laboratorial de oncogénese viral.

Os *Papilomavírus humanos* apresentam pequeno diâmetro (50μm), e um genoma com 8000 pares de bases, com peso molecular de $5,2 \times 10^6$ daltons. A cápsula do vírus é constituída por 72 capsómeros, que se organizam em estruturas icosaédricas. Diferem entre si na sequência de nucleotídeos de ADN, e, até hoje, foram identificados, através da hibridização molecular mais de 60 tipos de HPV, dos quais 23 têm localização genital. Os HPV tipo 6, 11, 42, 43, 44, 54, e 55 são mais frequentes nas lesões sem atipias, enquanto os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, e 56, associam-se de modo particular com as lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero (Delcroix M. e col. 1994 [64]).

O genoma do *Papilomavírus humano* divide-se em 2 regiões codificantes (E e L), separadas por um segmento não codificante (LCR - "long control region").

A região codificante E representa 45% do genoma viral e contêm os genes E1 e E8 necessários para a replicação viral e para a transformação celular. Os genes E6 e E7 são os responsáveis pelo potencial oncogénico do HPV 16 e 18. A região codificante L constitui cerca de 40% do genoma viral e integra os genes L1 e L2 que codificam as proteínas estruturais do cápsula viral. A região não codificante LCR localiza-se entre o fim da região L e o início da região E, representa 15% do genoma viral e controla a expressão dos genes virais.

Cada tipo de HPV associa-se preferencialmente a uma entidade clínica distinta, embora vários tipos possam estar relacionados com a mesma entidade clínica.

EPIDEMIOLOGIA

O aumento das infecções por HPV é inquestionável, e de tal forma espectacular que, segundo o Centro de Doenças Infecciosas/Centro de Controlo de Doenças de Atlanta (E.U.A.), as percentagens de aumento, entre 1975 e 1987, foram de 470% no sexo masculino e de 410% no sexo feminino. Estes dados são ainda mais impressionantes, porque se referem apenas aos casos de infecção clínica, e não englobaram a infecção subclínica, porque, senão estes valores seriam seguramente muito superiores. Embora o aumento da infecção subclínica possa ser parcialmente resultante da nova interpretação dos aspectos citológicos, colposcópicos e histológicos, no passado classificados como de displasias leves, não há dúvida que o aumento da prosmicuidade sexual, o início mais precoce da actividade sexual, e a contracepção hormonal aumentaram a frequência da infecção subclínica por HPV (De Palo G. e col. 1993 [63]). Neste contexto, foi mesmo referido que os HPV diagnosticados não constituiriam senão uma pequena parte dum enorme iceberg (Delcroix M. e col. 1994 [64]).

A transmissão de infecção genital pelo HPV é predominantemente por via sexual. Contudo, devido à resistência do HPV ao calor, ao frio e à água, admitem-se actualmente outras formas de transmissão da infecção (piscinas, saunas, toalhas, material médico-cirúrgico e outras) (Siboulet A. e col. 1991 [279]). McCance D. e col. 1988 [171], demonstraram que os vários instrumentos utilizados no exame ginecológico (espéculos, pinças, luvas, etc.) podem ser veículos transmissores de infecção para outras mulheres. Por isso, recomendaram o uso por rotina de material descartável, ou, em alternativa, a esterilização em autoclave.

Estudos realizados por Sun-Kuie T. e col. 1990 [298], referiram mesmo a presença de infecção por HPV, evidenciável através de exames colposcópicos em mulheres virgens.

A presença de infecção por HPV, de vários tipos, através da detecção do ADN HPV, no líquido amniótico e secreções nasofaríngeas do recém-nascido, foi referida por Sedlacek T. e col. 1989 [274].

Persson E. e col. 1991 [229], estudaram 306 mulheres de idade inferior a 26 anos, numa clínica de doenças sexualmente transmissíveis na Suécia, e verificaram que a infecção por HPV era a 2ª doença sexualmente transmissível mais frequente, após a *Chlamydia trachomatis.*

Os valores referidos na literatura especializada sobre a prevalência da infecção por HPV são muito variados, e quanto mais sofisticados forem os métodos laboratoriais utilizados, maior é a prevalência da infecção na população geral. Assim, quando o diagnóstico foi realizado por exame histológico dos fragmentos da biópsia dirigida, a prevalência obtida foi de 34% (Villiers E. e col. 1992 [313]), mas nos estudos em que foi utilizada a técnica de PCR, a prevalência registada foi de 50% (Wickenden C. e col. 1987 [319]).

Há forte presunção, cientificamente alicercada na detecção do ADN HPV, de que a prevalência na população geral é muito elevada, e que a transmissão por via sexual não será exclusiva. O vírus poderá ser transmitido no momento do nascimento, e permanecer durante a infância, a adolescência e a vida adulta, sob a forma latente, que se poderá tornar uma infecção clínica ou subclínica, se houver factores de risco e/ou co-factores desencadeantes (Gilbert G. e col. 1993 [94]).

ASPECTOS CLÍNICOS

A infecção pelo HPV no tracto genital inferior pode assumir 3 formas distintas:

- Infecção clínica - é a forma clinicamente observável a olho nu;
- Infecção subclínica - só evidenciável através de exame colposcópico;
- Infecção latente - só detectável por técnicas de hibridização do ADN.

O diagnóstico das formas clínicas de infecção por HPV é macroscópico, visualizando-se formações sésseis, papilares, múltiplas, em forma de crista, cobertas por epitélio queratósico - *condilomas exofíticos ou acuminados*. Localizam-se preferencialmente nas áreas genitais mais húmidas e expostas ao acto sexual, sendo mais frequentes, no sexo feminino, ao nível da fúrcula vaginal, vestíbulo, pequenos lábios e 1/3 inferior da vagina, que são zonas mais expostas ao contacto coital (Reid R. e col. 1991 [246]), no sexo masculino, na glande, prepúcio, e no sulco balanoprepucial, e em ambos os sexos na região anal e perianal. A infecção clínica é rara no colo do útero, e foi definida por Coupez F. e col. 1974 [57], como "papiloma queratinizado", sendo esta designação utilizada nos casos raros de proliferação hiperqueratósica, filiforme, branca, avascular e iodo-negativa. Os *condilomas exofíticos* podem aumentar com o decorrer do tempo e tornarem-se confluentes, dando um aspecto global de "couve-flor".

A infecção subclínica é a forma mais frequente de infecção pelo HPV no colo do útero, mas pode também existir na vulva, vagina e pénis. O diagnóstico requer um exame colposcópico rigoroso, complementado com biópsias das lesões suspeitas, para eventual posterior confirmação histológica.

Wright C. e col. 1993 [327], constataram que 48% das mulheres de uma clínica para doenças sexualmente transmissíveis apresentavam positividade para o ADN HPV, quando a citologia e a colposcopia eram normais, traduzindo uma infecção latente.

Histologicamente, quer a infecção clínica, quer a infecção subclínica por HPV apresentam alterações epiteliais semelhantes (hiperplasia da camada basal, acantose, e alterações citopáticas características), podendo ser descritas várias expressões deste tipo de infecção:

- *Condiloma plano* - é a expressão mais frequente da infecção por HPV no colo do útero, e difere do condiloma exofítico, pela ausência de tecido conjuntivo;
- *Condiloma invertido* - é relativamente raro, e refere-se a uma variedade de condiloma plano que se desenvolve ao nível das criptas metaplásicas na zona de transformação;

- *Condiloma espiculado* - é mais frequente a nível vulvar e vaginal, e trata-se dum condiloma plano com acentuada proliferação epitelial e reduzida participação conjuntiva;
- *Condiloma exofítico* - há como já foi referido uma muito marcada proliferação conjuntiva.

A infecção subclínica pode permanecer como tal, pode regredir na presença de uma boa resposta imunológica, ou pode progredir para infecção clínica. Na presença de co-factores pode sofrer uma transformação, evoluindo para formas clínicas mais graves.

A imunidade celular desempenha um papel fundamental na defesa contra a infecção por HPV. O 1° contacto entre o vírus e o sistema imunológico ocorre no epitélio, sendo a 1ª linha de defesa do hospedeiro, as células de Langerhans intra-epiteliais que activam os linfócitos T. A importância da imunidade celular nas infecções por HPV é comprovada pelos seguintes factos:

- Na gravidez, a infecção por HPV acentua-se, porque há uma maior tolerância imunitária;
- Os doentes com transplante renal, e sob terapêutica imunodepressiva, têm elevada frequência de infecção genital por HPV;
- A infecção genital e anal é mais frequente nos homossexuais masculinos HIV seropositivos do que nos HIV seronegativos;
- A infecção por HPV é mais frequente nas mulheres HIV seropositivas;
- A percentagem de recidiva de infecção por HPV é muito alta nos seropositivos para HIV.

Há um risco acrescido, a nível cervical, de lesões intra-epiteliais pavimentosas (SIL) em mulheres infectadas pelo *vírus da imunodeficiência humana* (HIV), o qual é directamente proporcional ao grau de imunodepressão (Schafer A. e col. 1991 [269]; Vermund S. e col. 1991 [312]; Matorras R. e col. 1991 [168]). Consequentemente, nas mulheres com HIV, deverá ser feito um rastreio da neoplasia cervical, de 6 em 6 meses, e, inversamente, em todas as mulheres com infecção recorrente por HPV, a infecção por HIV será um diagnóstico a excluir (Carson L. e col. 1986 [43]).

A frequência de infecção por HPV no homem parceiro sexual de mulheres com infecção por HPV, é inferior ao que seria legítimo esperar, e é de aproximadamente 43% (De Palo G. e col. 1993 [63]).

A presença de lesões anais, perianais e perineais por HPV ocorre em mais de 20% das mulheres com lesões vulvares e em menos de 10% dos homens com lesões penianas (De Palo G. e col. 1993 [63]). A infecção labial e oral associa-se à infecção genital concomitante, sendo os tipos de HPV mais frequentemente implicados o 6 e o 11, e, geralmente, há uma relação directa com as práticas sexuais, nomeadamente o sexo oral.

A Papilomatose Respiratória Recorrente é a designação actual de 2 formas distintas, mas, de idêntica etiologia:

- Papilomatose laríngea juvenil - surge até 4 anos após o nascimento, e caracteriza-se por lesões múltiplas, de evolução clínica imprevisível, com elevada percentagem de recidivas e períodos variáveis de remissão;
- Papilomatose laríngea da idade adulta - manifesta-se entre os 20 e os 50 anos, é geralmente única e com uma pequena percentagem de recidivas.

Aproximadamente 2/3 das mulheres cujos filhos têm uma papilomatose laríngea apresentavam uma infecção genital por HPV durante a gravidez (Quick C. e col. 1980 [238], Cook T. e col. 1973 [53], Mounts P. e col. 1984 [200]; Bennett R. e col. 1987 [23]).

Há vários trabalhos científicos (Morse S. e col. 1990 [191]), relacionando as infecções de HPV com as lesões intra-epiteliais pavimentosas e as neoplasias cervicais, designadamente:

- A epidemiologia sugere etiologia infecciosa sexualmente transmissível das lesões pré-neoplásicas;
- 40 a 95% das lesões intra-epiteliais pavimentosas cervicais contêm ADN HPV;
- 80 a 90% das neoplasias invasoras apresentam ADN HPV;
- O HPV cervical aumenta o risco de neoplasia cervical.

As mulheres só com infecção por HPV (idade média 28,4 anos) são mais novas do que as mulheres com infecção por HPV e com lesões intra-epiteliais pavimentosas do colo do útero (SIL), anteriormente designadas por CIN (idade média 29,8 anos) (Binder M. e col. 1985 [25]). Resultados de idêntico significado foram publicados por Varizo A. e col. 1995 [311], comparando a idade média das grávidas com LSIL (26,0 ± 4,8) com as grávidas com HSIL (27,9 ± 8,6). Estes dados reforçam o papel etiológico da infecção por HPV como precursora da neoplasia intra-epitelial cervical.

As lesões de HPV são dotadas de potencial oncológico, e a transformação neoplásica depende, não só do tipo e da localização do HPV em causa, mas também de uma série de co-factores (Koss L. 1987 [141]; Siboulet A. e col. 1991 [279]), que podemos esquematicamente dividir em 2 grandes grupos:

- *Factores que aumentam a receptividade ao vírus* - que são as ectopias e os ectropions cilíndricos, e as cervico-vaginites de repetição. A exteriorização da junção escamo-colunar favorece a penetração do vírus e o contacto com as células basais de reserva, que são o ponto de partida da metaplasia normal, distrófica ou atípica. Por sua vez, as cervico-vaginites repetidas, ao fragilizarem a mucosa, facilitam igualmente a penetração do vírus e o seu posterior contacto com as células basais de reserva. Aproximadamente, 12-34% das mulheres com infecção genital por HPV, têm, concomitantemente, outras doenças sexualmente transmissíveis (Lynch P., 1985 [161]). Uma interacção sinérgica entre a flora vaginal alterada e o *Papilomavírus humano* poderá estar na génese da neoplasia intra-epitelial cervical (Guijon F. e col. 1985 [105]);
- *Factores que aumentam a virulência viral* - são múltiplos e incluem:

- Hábitos tabágicos - têm uma acção imunodepressiva local, ao nível das células de Langerhans;
- Idade do 1° contacto com o *Papilomavírus humano* de tipo evolutivo oncológico;
- Factores dietéticos (carência em betacarotenos e vitamina A);
- Imunodepressão local ou geral - a qual foi epidemiologicamente comprovada nas situações de gravidez, de doenças sexualmente transmissíveis repetidas, de doenças auto-imunes, de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida e nas imunodepressões iatrogénicas, por corticóides e/ou quimioterápicos;
- Predisposição genética - é actualmente ainda considerada como um co-factor provável, ao contrário da contracepção oral, em que os vários estudos já realizados, não demonstram qualquer correlação significativa (Lorincz A. e col. 1990 [157]; Siboulet A. e col. 1991[279]).

Vários estudos foram realizados sobre a evolução e prognóstico das lesões cervicais por HPV. Num estudo prospectivo realizado por Campion M. e col. 1989 [41], os autores concluiram que as infecções por HPV 16 ou 18 evoluiam, em 2 ou mais anos, para lesões intra-epiteliais pavimentosas de alto grau (HSIL), anteriormente referidas como de CIN 3, em 56% dos casos, enquanto as causadas por HPV 6 ou 11 só progrediam em 20% dos casos.

Noutro estudo de 6 anos de "follow-up" sobre as lesões intra-epiteliais pavimentosas de baixo grau (LSIL), constatou-se uma regressão completa em 65% dos casos, 21% persistiam e 14% evoluiram para lesões de alto grau (Syrjanen K. e col. 1991 [301]).

Os parceiros sexuais masculinos parecem ter um risco inferior de neoplasia genital induzida por HPV, porque as lesões nos homens são normalmente causadas por HPV de tipo 6 ou 11, de baixo potencial oncológico (Peterson I. e col. 1989 [231]).

DIAGNÓSTICO

Os métodos para o diagnóstico de infecção pelo HPV, além da histologia e da colposcopia, são: a citologia, a microscopia electrónica, a imuno-histoquímica e a biologia molecular. O diagnóstico depende fundamentalmente da correlação colpocitohistológica.

- CITOLOGIA

Os aspectos mais característicos da infecção por HPV, são na nova classificação do Sistema de Bethesda, as alterações das células epiteliais, nomeadamente, a lesão intra-epitelial pavimentosa de baixo grau (LSIL), e algumas alterações reactivas reparativas (anteriormente designadas como de coilocitose, e de paraqueratose) (De Palo G. e col. 1993 [63]).

O valor da citologia no diagnóstico da infecção por HPV do colo uterino é inferior ao habitualmente referido na literatura, e as técnicas de hibridização poderão contribuir para a identificação de alguns casos de infecção por HPV, que dão resultados falsos negativos na citologia (Moscicki A. e col. 1991 [193]; Reid R. e col. 1991 [247]). Numa série de estudos retrospectivos do Instituto Nacional Tumoral de Milão, verificou-se que o diagnóstico citológico de efeito viral por HPV, em esfregaço convencional, era de apenas 64% dos casos, quando comparado com o exame histológico da biópsia dirigida (De Palo G. e col. 1993 [63]). Um valor semelhante foi referido por Schneider A. e col. 1988 [271], num estudo de 150 casos positivos para o HPV nas técnicas de hibridização molecular, quando confrontados com o exame colposcópico e citológico.

Petersen C. e col. 1991 [230], referiram mesmo que uma citologia cervico-vaginal normal não exclui um foco de infecção cervical por HPV nas mulheres com infecção vulvar por HPV.

No caso de infecções vulvares por HPV, a sensibilidade da citologia, mesmo dirigida sob colposcopia, é muito reduzida (Gilbert G. e col. 1993 [94]; Delcroix M. e col. 1994 [64]).

- MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

Permite evidenciar as partículas virais, intranucleares, de forma e dimensões regulares, sendo cada partícula composta por uma área central densa, rodeada por um halo de menor densidade. As partículas virais podem ser ocasionalmente observadas no citoplasma, após rotura da membrana nuclear, mas, nunca são visualizáveis, nem na camada basal, nem na camada espinhosa (De Palo G. e col. 1993 [63]).

As limitações deste método são o de detectar partículas virais só em 50% dos casos, e geralmente só das formas de HPV exofítico, sendo pouco sensível nas lesões de HPV pré ou mesmo neoplásicas, além de ser um método exigente laboralmente, e, por isso, não utilizável por rotina.

- IMUNO-HISTOQUÍMICA

Com a técnica ABC (Avidina-Biotina Complexo) e usando um anti-soro preparado através da imunização com viriões destruídos de uma verruga plantar, é possível evidenciar um antigénio capsular comum (AgPV), isto é, capaz de reagir com o antigénio de células infectadas pelo *Papilomavírus humano*, em lesões maduras, ou seja, capazes de permitir a produção de proteínas estruturais capsulares do vírus (De Palo G. e col. 1993 [63]). As limitações da imuno-histoquímica decorrem de não ser um método utilizável por rotina, e, porque, também, só evidenciam o AgPV em 50% dos casos, não detectando as formas pré-neoplásicas e as neoplasias invasoras, provavelmente, porque as partículas maduras são visíveis principalmente nas células diferenciadas do epitélio, e nas lesões pré ou mesmo neoplásicas há uma descontinuidade na polaridade do epitélio e poucas ou nenhumas células diferenciadas são visíveis nas suas camadas celulares (Zuckerman A. e col. 1995 [329]).

- BIOLOGIA MOLECULAR

Os testes de hibridização molecular dos ácidos nucleicos são os únicos métodos capazes de determinar a presença de HPV com elevada sensibilidade e especificidade e de,

simultâneamente, diferenciar o tipo de vírus (ver *quadro 12*). Os testes de hibridização molecular englobam formas distintas:

• *Hibridização blot (Southern blot, Dot blot)* - o alvo é o ácido nucleico do HPV extraído de células que sofreram rotura;

• *Hibridização in situ* - o alvo é o ácido nucleico viral contido no núcleo das células infectadas, representadas num corte histológico normal em parafina. É uma técnica mista (morfológica e molecular), realizada em cortes adequadamente preparados, sendo depois interpretada ao microscópio óptico, e permite:

- Ver se o vírus está alojado nas células tumorais ou no tecido normal adjacente;
- Uma avaliação quantitativa da sua expressão;
- Os estudos retrospectivos, pois pode ser aplicado em material fixado e incluido em parafina.

Em ambas as modalidades, o ADN HPV é evidenciado usando uma sonda de ácido nucleico específica do tipo.

A técnica de PCR ("polymerase chain reaction") é outra modalidade de hibridização molecular, capaz de amplificar enzimaticamente quantidades mínimas de ADN, e, por isso, é dotada de alta sensibilidade, e ocupou o lugar das 2 técnicas anteriormente citadas. Contudo, requer tecnologia sofisticada e é de fácil contaminação, podendo causar resultados falsos positivos, como já anteriormente foi referido, por ser uma técnica muito sensível, necessitando de uma sala própria, fora do laboratório principal (Zuckerman A. e col. 1995 [329]).

Goldberg G. e col. 1989 [97], referem que as técnicas de hibridização molecular associadas à colheita de células esfoliadas por lavagem cervico-vaginal é um método de diagnóstico sensível e não-invasivo para a identificação do *Papilomavírus humano*, comparativamente à colheita das células por "cytobrush".

Recentemente, foi referido o uso de PCR como uma técnica rápida e reprodutível no diagnóstico simultâneo de *Chlamydia trachomatis*, *Herpesvírus* e *Papilomavírus humano*, a partir do material genital, colhido por uma única zaragatoa (Rosenbaum S. e col. 1994 [261]).

	Southern blot	Dot blot	In situ	PCR
Sensibilidade	+++	+++	+	++++
Especificidade	+++	+++	+++	+
Praticabilidade	+	+++	+	+
Morfologia	-	-	+++	+

Quadro 12

Os diferentes métodos de detecção do ADN viral por hibridização molecular

- SEROLOGIA

Não existe na actualidade um teste serológico válido, mas existem trabalhos de investigação promissores, nomeadamente os realizados por McLean C. e col. 1990 [177], que isolaram um anticorpo monoclonal denominado CAMVIR-1 contra a proteína capsular L1 do HPV 16.

- COLPOSCOPIA

A colposcopia é um método indispensável, quer para o diagnóstico da infecção do colo do útero, vagina, vulva (vulvoscopia) e do pénis (peniscopia), quer para avaliar a extensão das lesões, quer para dirigir a biópsia.

A introdução do Sistema de Bethesda na classificação da citologia cervico-vaginal ocasionou um aumento do número de mulheres que são enviadas para exame colposcópico e eventual posterior tratamento (Hatch K. e col. 1995 [111]).

A correlação dos aspectos colposcópicos com os dados obtidos pelas técnicas de biologia molecular permitiu a formulação de algumas considerações básicas (Barraso R. e col. 1987 [19]; De Palo G. e col. 1993 [63]; Delcroix M. e col. 1994 [64]; Hatch K. e col. 1995 [111]):

- Os condilomas exofíticos da vulva, vagina e colo do útero e as lesões micropapilares da vulva estão associados aos HPV 6/11, em mais de 85% dos casos;
- As infecções subclínicas podem corresponder, quer aos HPV 6/11, quer aos HPV 16/18;
- As lesões de HPV 16/18 localizam-se na zona de transformação e são de cor branca-pérola;
- As lesões de HPV 6/11 localizam-se geralmente fora da zona de transformação e são de coloração branca-fosca;
- Quando as lesões de HPV se associam a lesões intra-epiteliais pavimentosas de baixo ou alto grau (anteriomente designadas por CIN), as lesões de HPV localizam-se, geralmente, na periferia.

A colposcopia é um método auxiliar de diagnóstico das infecções por HPV, e de fundamental importância, sobretudo, nas lesões subclínicas. A infecção subclínica da vulva é a única que pode ser sintomática, causando prurido, ardor e vulvodinia (dor pós-coital). O uso liberal da biópsia vulvar e/ou vaginal nos casos de vulvovaginite obscura, foi preconizado por Summers P. e col. 1993 [297].

A infecção subclínica cervical pode traduzir-se por vários aspectos colposcópicos, nomeadamente, ponteado, mosaico, micropapilar com eixo vascular, epitélio branco e leucoplasia. Ao nível vulvo-vaginal, os aspectos colposcópicos mais frequentes são o micropapilar com eixo vascular e o epitélio branco (Reid R. e col. 1984 [248]; Sobel J. e col. 1990 [286]; De Palo G. e col. 1993 [63]; Delcroix M. e col. 1994 [64]).

A correlação entre o aspecto colposcópico e a histologia foi estudada por vários autores. O ponteado é mais frequente nas lesões intra-epiteliais pavimentosas de alto grau (HSIL) e nas lesões por HPV de tipo 16 (Follen M. e col. 1987 [80]). Resultados similares foram obtidos por Almeida M. e col. 1995 [7], que estudaram 31 casos de carcinoma *in situ* e verificaram que os aspectos colposcópicos mais frequentemente visualizados foram, por ordem decrescente de frequência: ponteado, vasos atípicos e mosaico, existindo uma infecção por HPV associada em 55% das neoplasias.

Menton M. e col. 1995 [181], constataram que o aspecto colposcópico micropapilar do colo do útero não é específico de infecção por HPV, podendo ser, também, visualizado nos casos de colpite ou de cervicite, e que o tratamento antibioterápico específico induzia uma normalização do aspecto colposcópico. Resultados idênticos, tinham já sido referidos, em 1993, por Mota J. e col. 1995 [197], que verificaram que os aspectos colposcópicos mais correlacionados com infecção por HPV foram o ponteado e o mosaico, e que o aspecto micropapilar avascular, se correlacionava, preferencialmente, com outras infecções cervico-vaginais.

TRATAMENTO

O tratamento da infecção por HPV baseia-se em 3 pontos fundamentais:

1. *Educação da população* - consiste na aplicação dos princípios gerais utilizados para a prevenção das doenças sexualmente transmissíveis, nomeadamente:
   - Evitar os parceiros sexuais múltiplos ou ocasionais;
   - Usar contraceptivos de barreira;
   - Procurar auxílio médico ao 1° sintoma ou sinal de lesão suspeita;
   - Incentivar o exame médico do parceiro sexual, se justificado.
2. *Educação médica* - fomentando o interesse médico sobre a problemática das doenças sexualmente transmissíveis, relativamente à prevenção, nomeadamente na redução dos co-factores e no rastreio da neoplasia cervical, mas, também, divulgando os vários meios de

diagnóstico disponíveis e as várias modalidades terapêuticas existentes. A educação médica deve englobar o uso de rigorosos critérios de assépsia de todo o material médico-cirúrgico, o aconselhamento à população de uma boa higiene íntima, e o tratamento sistemático de outras doenças sexualmente transmissíveis, eventualmente associadas.

3. *Tratamento propriamente dito* - há diversas modalidades de tratamento da infecção por HPV, que iremos referir a seguir, bem como as respectivas indicações e limitações:

- *Crioterapia* - usando azoto líquido (- 190°) ou dióxido de carbono sólido (- 50°) pode ser aplicado às lesões de HPV cervical. A crioterapia destrói a camada superficial do epitélio cervical, ao cristalizar a água intracelular, originando uma descontinuidade e destruição celular com alterações bioquímicas. Estudos de experiência animal mostraram uma destruição eficaz dos tecidos a partir de temperaturas negativas de 20° a 30°. O halo de congelação deve atingir 4 a 5 mm, para além da margem da lesão, traduzindo uma adequada profundidade de congelamento dentro do colo do útero. Deve ser aplicada durante 3 minutos, depois esperar 5 minutos e realizar novo congelamento durante 3 minutos. Esta técnica de dupla congelação dá melhores resultados do que o congelamento em aplicação única (Arof H. e col. 1984 [12]). Após a sua aplicação, pode haver, durante 2 semanas, um exsudado cervico-vaginal incolor abundante e auto-limitado. As complicações pós--tratamento são muito raras e incluem a hemorragia e a estenose cervical (Torre D. e col. 1985 [306]). A crioterapia com azoto líquido é eficaz nas lesões vulvares de HPV nas mucosas, mas de muito menor eficácia nas localizações perineais e perianais. A reavaliação das mulheres só deve ser realizada 3 a 4 meses pós-crioterapia (Jones H. e col. 1990 [132]).
- *Diatermocoagulação* - embora de grande difusão no passado, na actualidade apenas é considerado um tratamento válido nos casos de infecção focal do colo do útero.
- *Vaporização ou ressecção laser CO2* - é, hoje em dia, o tratamento mais utilizado, apesar do seu elevado custo económico, mas pode ser realizado em regime ambulatório, sob anestesia local, com uma potência de ≅ 10 watts. O tratamento é geralmente único e a cicatrização é relativamente longa (de 15 a 40 dias), e por vezes, dolorosa nas primeiras 48 horas. Nas mulheres muito sensíveis pode ser necessária uma anestesia local com lidocaína a 1 ou 2%. As complicações são raras e incluem: hemorragia, estenose cervical e infecções pélvicas pós-operatórias. Ferenczy A. e col. 1990 [76], verificaram que a energia do *laser* CO2 dispersa o ácido desoxiribonucleico HPV, contaminando o campo de tratamento e o epitélio adjacente. Por isso, é recomendável a existência de um aspirador de fumos, colocado a cerca de 1 cm do campo de vaporização *laser*. Admite-se que o uso de *laser* CO2 de modo pulsátil, em vez do modo contínuo habitualmente utilizado, possa diminuir os riscos de contaminação local.
- *Podofilina* - é um agente antimitótico, que pode ser utilizada em solução a 0,5%, nas lesões isoladas da vulva e do pénis, durante 3 dias consecutivos, seguido de 4 dias de não aplicação, e permitindo a obtenção de cura em 80% destes casos (Reid R. e col. 1991 [246]), embora os seus efeitos benéficos sejam limitados, porque é mal absorvida pelas superfícies cutâneas. Apresenta toxicidade sistémica (neurotoxicidade, incluindo astenia, íleo paralítico, estado comatoso e mesmo morte), e local (inflamação, ardor e dor) (Smotkin D., 1993 [284]).
- *Fluorouracilo* - é um quimioterápico antiblástico pertencente à classe dos antimetabolitos que interferem com a síntese dos ácidos nucleicos. Normalmente, é utilizado sob a forma de pomada a 5%, aplicada 1 vez por dia, durante 5 dias consecutivos, de 2 em 2 semanas. Apresenta toxicidade local, causando uma vulvovaginite aguda sintomática (dor, ardor, eritema e disúria). Pode ocasionar ulcerações crónicas e rebeldes à terapêutica habitual (Krebbs H. e col. 1991 [145]).
- *Ácido tricloroacético* - é um agente cáustico, utilizado em solução variando de 70 a 90%, consoante os diferentes autores, e aplicado 1 a 3 vezes por semana em lesões isoladas do

colo do útero, vagina, vulva e pénis. Este produto, se aplicado em excesso ou de forma incorrecta, pode provocar ulcerações.

- *Interferão* - é um grupo de glicoproteínas dotadas de actividade antivírica, imuno--estimuladora e antiproliferativa. O tratamento pode ser efectuado por 3 vias:

  1. Intra-lesional - permite obter uma alta concentração na área da inoculação, sem qualquer toxicidade, mas tem o inconveniente de ser dirigido apenas a lesões visíveis, com consequente risco de persistência, ou mesmo de recidiva, a partir das zonas onde a infecção é latente;
  2. Sistémica (intramuscular e subcutânea) - permite expor todas as células infectadas à acção do interferão, contudo, pode ter toxicidade sistémica (febre, cefaleias, mialgias, leucopenia, e alterações da função hepática), que é tanto maior, quanto maior for a dose;
  3. Tópica - tem a vantagem teórica de evitar reacções tóxicas, no entanto, a sua eficácia terapêutica é questionável.

  As indicações actuais para a terapêutica com interferão são como:

  3.1. Tratamento secundário - nos casos de falência do tratamento convencional;
  3.2. Tratamento adjuvante - após utilização de métodos destrutivos;
  3.3. Tratamento neoadjuvante - nas lesões muito extensas, visando a sua redução, de modo a permitir a realização de posterior tratamento destrutivo, apresentando o interferão de consenso e o interferão alfa-2a idêntica eficácia (36%), neste tipo de indicação (Gall S. e col. 1991 [88]).

O Centro de Doenças Infecciosas/Centro de Controlo de Atlanta (E.U.A.) refere, na sua estratégia de tratamento das infecções genitais por HPV - "*O efeito do tratamento genital na transmissão e na história natural do HPV é desconhecido. Por isso, o objectivo do tratamento é a remoção do HPV exofítico e a melhoria dos sinais e sintomas, e não a erradicação do HPV*".

No tratamento das infecções por HPV é importante referir que, de modo inverso ao colo do útero, cujo epitélio é instável e potencialmente carcinogénico, "obrigando" ao tratamento de todas as infecções clínicas e subclínicas, o epitélio da vulva, vagina e pénis é estável, apresentando um risco aproximadamente 1000 vezes inferior de transformação neoplásica. Por isso, o tratamento é mais dirigido para a prevenção da disseminação sexual da infecção, do que para a prevenção oncológica (De Palo G. e col. 1993 [63]).

Nenhum tratamento, seja destrutivo, seja clínico, é totalmente satisfatório, pois, apesar da boa resposta terapêutica imediata, há uma percentagem elevada de recidivas (10-60%), e tal deve ser correctamente transmitido aos doentes (De Palo G. e col. 1993 [63]).

Se um tratamento não resultar, pode ser devido a uma não erradicação com o tratamento, quer por persistência de HPV em forma latente, quer por reinfecção pelo parceiro sexual. Em linhas gerais, se o ressurgimento da lesão ocorre no mesmo local já tratado, traduz uma não erradicação, se surgir noutro local, traduz uma reinfecção. Há um consenso geral de que, na recidiva da infecção por HPV, a depressão imunológica desempenha um papel crucial.

O tratamento mais apropriado, de acordo com a localização e o tipo de lesão está sintetizado no *quadro 13*. Comparando os vários tipos de tratamento, verificou-se, relativamente aos agentes cáusticos, a obtenção de melhores resultados com o ácido tricloroacético do que com a podofilina. Do mesmo modo, comparando as várias modalidades de tratamento destrutivo, verificou-se que quer a electrocoagulação, quer a vaporização *laser*, eram mais efectivas do que a crioterapia (Wright C. e col. 1993 [327]).

Nos casos de infecção por HPV associada a lesões intra-epiteliais pavimentosas (SIL) de baixo grau (LSIL), ou de alto grau (HSIL), a conduta clínica deve ser a seguinte:

- Lesão exocervical - biópsia dirigida sob controle colposcópico, e se o exame histológico revelar:
  - LSIL - vaporização *laser;*
  - HSIL - exérese localizada com ansa diatérmica.

- Lesão endocervical - conização diagnóstica com ansa diatérmica, e se o resultado histológico revelar HSIL e que o cone cervical tem as margens livres de lesão, a conização foi simultaneamente diagnóstica e terapêutica. No caso contrário, ou nos casos de carcinoma micro-invasivo, o tratamento será decidido em função do grau de invasão, da idade da doente e, também, do seu eventual desejo de posterior gravidez, optando-se por amputação cervical ou histerectomia total. A histerectomia apresenta a mais baixa percentagem de recorrência, e, por isso, estará indicada nas mulheres em que não será possível um bom e regular "follow-up", ou se houver contemporaneamente outra indicação para histerectomia (fibromiomatose uterina, endometriose, etc.);
- Lesão endo e exocervical - conduta e tratamento condicionado pela lesão de mais difícil diagnóstico e prognóstico, ou seja, endocervical.

	INFECÇÃO SUBCLÍNICA		INFECÇÃO CLÍNICA
	1ª escolha	2ª escolha	(*)
Pénis	Vaporização *laser* CO2		Vaporização *laser* CO2
			Ácido tricloroacético
			Podofilina
Vulva	Atitude expectante	Fluorouracilo	Ácido tricloroacético
			Podofilina
			Vaporização *laser* CO2
			Excisão cirúrgica
Vagina	Atitude expectante	Fluorouracilo	Vaporização *laser* CO2
Colo do útero	Diatermocoagulação		
	Vaporização *laser* CO2		
Uretra	Vaporização *laser* CO2		
	Fluorouracilo		
Região perianal	Fluorouracilo		Vaporização *laser* CO2
Períneo	Fluorouracilo		Vaporização *laser* CO2
			Excisão cirúrgica
Laringe	Vaporização *laser* CO2		Vaporização *laser* CO2

(*) - *em todas as localizações referidas, o interferão poderá ser utilizado como adjuvante após o tratamento destrutivo*

Quadro 13 -
Tratamento da infecção genital por HPV conforme o tipo e a localização
(*Adapt. De Palo G. e col. 1993* [63])

A *ansa diatérmica*, genericamente designada por LEEP ("*loop electrosurgical excision procedure*"), pode ser realizada em regime ambulatório, sob anestesia local com bloqueio paracervical através da ministração de lidocaína a 2%. Após a excisão com ansa, faz-se electrocoagulação local, e posterior tamponamento com Astringyn (solução de subsulfato férrico de Monsel's). É uma intervenção cirúrgica relativamente rápida e cujas complicações potenciais incluem: hemorragia, estenose cervical, infecção e, raramente, lesão rectal ou vesical (Jones H. e col. 1990 [132]; Wright C. e col. 1993 [327]).

Rosen D. e col. 1993 [260], referem um síndrome de choque tóxico, provavelmente de etiologia Estafilocócica, que seria uma complicação rara pós-tratamento com ansa diatérmica.

Em todos os casos de lesões intra-epiteliais pavimentosas de alto grau (HSIL), ou até de carcinoma micro-invasor, em que se tenha realizado uma amputação cervical, deve ser

efectuado um controlo citológico, inicialmente de 3 em 3 meses, e, se negativo, de 6 em 6 meses, nos 2 anos seguintes à intervenção cirúrgica. Concomitantemente a esta estratégia terapêutica, é fundamental a observação e eventual tratamento dos parceiros sexuais (Siboulet A. e col. 1991 [279]; Mergui J. e col. 1991[185]). Contudo, Krebs H. e col. 1991 [146], referem, talvez paradoxalmente, que o tratamento do parceiro sexual não se traduz numa diminuição dos casos de falência terapêutica nas mulheres com infecção por HPV.

A tipagem viral tem pouco interesse nas lesões clínicas de HPV, que devem ser tratadas em função da sua localização e do tipo histológico. Para diminuir a incidência da neoplasia cervical invasora, bastará uma correcta e adequada vigilância clínica, citológica e colposcópica, que rastreie as infecções por HPV e as lesões pré-neoplásicas cervicais (Delcroix M. e col. 1994 [64]).

Contudo, esta atitude não é consensual, e vários autores (Reid R. e col. 1991 [247]; Azoulay M. e col. 1992 [16]; Monsonego J., 1994 [189]), referem que a tipagem viral do HPV poderá ser efectuada, embora com as limitações técnicas de dificuldades na padronização dos métodos, em 5 casos:

- Como *factor de prognóstico* da neoplasia pavimentosa cervical - as neoplasias HPV negativas parecem ser de pior prognóstico, do que as neoplasias HPV positivas;
- Como *factor predictivo* de neoplasia cervical - quando é diagnosticado um carcinoma vulvar HPV positivo;
- Como *auxiliar do diagnóstico* - sobretudo, nos casos de discordância histocolposcópica;
- Como *método de rastreio* - estudos recentes (Hatch K. e col. 1995 [111]), concluiram que a rentabilidade da citologia pode ser melhorada através da detecção do ADN HPV viral, com consequente diminuição de resultados citológicos falsos negativos;
- Como *orientação terapêutica* - nos casos de lesões intra-epiteliais pavimentosas (SIL), para diferenciar as que se associam a *Papilomavírus humano* de risco (16,18) das de baixo risco (6,11), e, segundo o tipo viral detectado, definir o ritmo de vigilância, ou, em alternativa, definir uma indicação terapêutica. Têm também aplicação na área obstétrica, para ver se a infecção é causada por um tipo de HPV de alto risco de transmissão para o recém-nascido (HPV 6/11), ou se as lesões associadas são por HPV 16/18, de risco praticamente nulo para o recém-nascido.

3.3. PARASITÁRIAS

3.3.1. *Trichomonas vaginalis*

INTRODUÇÃO

Há 3 tipos de *Trichomonas* capazes de infestar a espécie humana: *Trichomonas vaginalis, Trichomonas tenax ou buccalis e Pentatrichomonas hominis*, que se instalam no tracto genito-urinário, boca e intestino, respectivamente.

A *Trichomonas vaginalis* foi descrita pela 1ª vez por Alfred Donné em 1936, e pertence à família dos Trichomonadidés. É um protozoário flagelado, anaeróbio, de forma piriforme, medindo de 7 a 23 μ de comprimento, e 5 a 12 μ de largura. O corpo celular piriforme apresenta um nódulo limitado por uma membrana, um retículo endoplasmático, um importante aparelho de Golgi, e ainda um "eixo", verdadeiro esqueleto celular.

Este atravessa todo o corpo celular, desde a extremidade anterior até à posterior, onde dá origem a uma saliência. É constituído por microtúbulos ligados entre si por pequenas fibrilas transversais. Os movimentos do parasita são devidos a 4 flagelos anteriores, implantados no blefaroblasto, e a um 5º flagelo, ligado à membrana citoplasmática pela membrana ondulante. Os flagelos e a membrana ondulante proporcionam a este protozoário

um movimento muito rápido e característico, produzindo redemoinhos ao seu redor, que atraem as partículas alimentares.

EPIDEMIOLOGIA

É uma doença de transmissão predominantemente sexual, calculando-se que 1 em cada 4 mulheres na idade reprodutora, foi ou será afectada, por *Trichomonas vaginalis*, a qual pode ser isolada em 24-85% dos homens parceiros de mulheres infestadas e quase em 100% das mulheres parceiras de homens atingidos.

A diferença de frequência de *Trichomonas vaginalis*, entre o homem e a mulher, parece ser devida ao facto de que, não possuindo uma verdadeira fase cística, o parasita perde, na uretra masculina, o seu habitual aspecto morfológico, adquirindo uma forma arredondada, que impede a sua identificação (Siboulet A. e col. 1991 [279]).

Há uma maior incidência entre os 21 e os 25 anos, e a sua descoberta em mulheres idosas é consequência do parasita poder existir durante anos no tracto genital inferior no estado latente.

A prevalência de *Trichomonas vaginalis* diminui durante a gravidez e na diabetes mellitus, e aumenta com os vários factores predisponentes, nomeadamente, dispositivos intra-uterinos, anticoncepcionais orais, antibióticos e micoses anteriores (Fernandez-Cid A. e col. 1993 [77]). A gravidade da sintomatologia da infecção genital por *Trichomonas vaginalis* aumenta durante ou imediatamente após o ciclo menstrual (Graves A., e col. 1993 [100]).

A sua prevalência foi referida como variando entre os 5% nas clínicas de planeamento familiar, 13 a 25% nas consultas de ginecologia não especializadas, e os 50-60% nas prostitutas (Eschenbach D. e col. 1989 [70]).

Têm sido descritos vários factores de risco de aquisição de infecção genital pela *Trichomonas vaginalis*, designadamente: múltiplos parceiros sexuais, raça negra, antecedentes de doenças sexualmente transmissíveis, infecção simultânea por *Neisseria gonorrhoeae* e prática de relações sexuais desprotegidas por métodos de barreira (Lossick J. e col. 1989 [158]).

Excepcionalmente a contaminação pode ocorrer através da roupa, objectos de toilete, e, sobretudo, através dos assentos e da água do quarto de banho (Siboulet A. e col. 1991 [279]).

ASPECTOS CLÍNICOS

A *Trichomonas vaginalis* modifica o pH vaginal, normalmente ácido (entre 3,8 e 4,4), ao desviar o glicogénio normalmente transformado em ácido láctico pelos Lactobacilos. Consequentemente, há um aumento do pH vaginal (para valores de 5,0-5,5), o que favorece o desenvolvimento de outros agentes microbianos.

O período de incubação pode ir de 4 a 20 dias, e manifestar-se na mulher e no homem de forma aguda ou subaguda. Contudo, pode também ocorrer de modo assintomático.

Nas mulheres, a forma aguda é rara (10%), e traduz-se por uma inflamação vulvovaginal, com secreção vaginal abundante, dispareunia e sintomas urinários (polaquiúria, disúria, e, por vezes, urgência miccional). As formas subagudas são as mais frequentes (60-75%), e caracterizam-se por secreção vaginal abundante, espumosa, arejada, de cheiro fétido, e de coloração amarela ou esverdeada e por uma vulvovaginite, inicialmente afectando a porção anterior da vagina e com dispareunia superficial, e que, mais tarde, atingem toda a vagina e causam uma dispareunia total. As formas assintomáticas representam 10 a 15% dos casos, e resultam de descobertas laboratoriais, no decurso de exames do exsudado cervico-vaginal. A *Trichomonas vaginalis* pode ser causa de abcesso das glândulas de Skene e de Bartholin.

O aspecto do fundo de saco vaginal posterior "em morango", embora não patognomónico de infecção genital pela *Trichomonas vaginalis*, resulta da dilatação capilar e

de hemorragias focais, sendo visível macroscopicamente em 2%, e por exame colposcópico em 90% dos casos (Wolfer-Hanssen P. 1989 [324]).

Krieger J. e col. 1990 [147], estudaram várias das manifestações clínicas da infecção genital por *Trichomonas vaginalis*, e verificaram que a colpite "em pontos vermelhos" (ou de aspecto "de morango") era a manifestação clínica que apresentava maior valor predictivo positivo (90%), na identificação de mulheres com infecção por *Trichomonas vaginalis*, e que este aspecto se correlacionava directamente com a sua concentração no exsudado vaginal. Contudo, o aspecto de colpite "em pontos vermelhos" surgiu em menos de metade das mulheres em que se isolou este protozoário. Os outros sinais clínicos mostraram-se menos específicos, mas, o exsudado vaginal purulento apresentou, também, um valor predictivo positivo de 30%.

Nos homens, a forma aguda é rara (5%), sendo clinicamente semelhante à uretrite gonocócica. As formas subagudas são também mais frequentes (65-75%), e caracterizam-se por um exsudado muco-purulento matinal, acompanhado por sensação de prurido intra-uretral, devido ao edema dos bordos do meato. As formas assintomáticas têm-se revelado cada vez mais frequentes (20-30%), e desempenham um papel epidemiológico fundamental. As complicações da infecção por *Trichomonas vaginalis* no sexo masculino incluem: prostatites, epididimites, orquiepididimites e balanites.

DIAGNÓSTICO

Pode ser realizado por exame a fresco, por exame com coloração específica, ou por exame cultural.

Exame a fresco - uma gota de secreção colhida ao nível da uretra, fundo de saco vaginal posterior e/ou do colo do útero, é adicionada a uma gota de soro fisiológico, pré-aquecido a 37°, numa lâmina, que é depois recoberta por uma lamela, e observada ao microscópio óptico, ou, se houver disponibilidade, num microscópio de contraste de fase, com uma ampliação de 100 a 400 x (a observação em contraste de fase confere à *Trichomonas vaginalis* uma refringência particular, rodeando o parasita dum halo luminoso).

Os parasitas e os seus flagelos móveis são visíveis num esfregaço sujo, no meio de numerosos leucócitos, com o seu característico movimento vibratório, que pode exigir diagnóstico diferencial com os espermatozóides.

O exame a fresco tem uma sensibilidade de 65-80% e uma especificidade de 95% (Morse S. e col. 1990 [191]; Siboulet A. e col. 1991 [279]). É um meio rápido, barato, que exige pouco material e pode ser realizado por qualquer médico. O único inconveniente é a possibilidade de confusão com o *Pentatrichomonas hominis.*

Exame após coloração - foram propostos vários métodos de coloração, sendo o mais frequentemente utilizado a coloração de May-Grunwald-Giemsa, surgindo o citoplasma de azul intenso (basófilo), e permitindo a visualização do blefaroblasto, e por vezes dos flagelos eosinófilos. É um método rápido, barato e dotado de uma boa sensibilidade e especificidade.

Exame cultural - num meio de anaerobiose parcial, meio preferencialmente líquido, a *Trichomonas vaginalis* multiplica-se em 24-48 horas, formando um sedimento branco que contêm o parasita. A sensibilidade e a especificidade são excelentes, e de aproximadamente 95% (Heine P. e col. 1993 [115]), e o exame cultural permite ainda estudar a sensibilidade aos quimioterápicos, mas tem o inconveniente de ser um método mais demorado e de maiores custos económicos.

Os anticorpos fluorescentes monoclonais foram também utilizados na detecção da *Trichomonas vaginalis* no exsudado vaginal. A sua sensibilidade é superior à do exame a fresco, mas é de execução mais demorada e de custos económicos mais elevados. Por outro lado, é de menor sensibilidade que o exame cultural, e, daí, que o seu interesse clínico seja reduzido (Morse S. e col. 1990 [191]).

TRATAMENTO

A infecção genital por *Trichomonas vaginalis* deve ser tratada, seja assintomática ou não, sendo o tratamento sistémico no homem, e, simultaneamente, local e sistémico na mulher. O tratamento sistémico deve ser realizado em dose única de 2 gramas, com um dos seguintes fármacos:

- Metronidazol ou ornidazol - 8 comprimidos de 250 mg;
- Tinidazol ou secnidazol - 4 comprimidos de 500 mg.

O tratamento local deve ser realizado com óvulos de metronidazol ou dum outro derivado do imidazol, todas as noites, durante 10 a 15 dias.

A eficácia terapêutica depende da simultaneidade do tratamento do ou dos parceiros sexuais, e, com este tipo de conduta, é próxima dos 95%.

Morse S. e col. 1990 [191], referem uma maior eficácia terapêutica, se o metronidazol for administrado na dose de 250 mg, 3 vezes por dia, durante 7 dias.

O risco de surgimento de uma candidose vaginal, após o tratamento trichomonicida, implica uma protecção antifúngica associada (Delcroix M. e col. 1994 [64]).

3.4. FÚNGICAS

3.4.1. Candidose

Candida albicans
Candida glabrata
Candida guillermondii
Candida Kruzei

INTRODUÇÃO

Embora o número de espécies de fungos presentes na natureza seja superior a 100 000, as que tem mais interesse, do ponto de vista médico, reduzem-se a poucas dezenas. Os fungos são elementos do reino vegetal, muito parecidos com as plantas, e daí a designação de eumicetos, das quais se diferenciam por não terem clorofila, nem vasos, nem se dividirem em raiz e tronco.

O género *Candida* pertence à família *Cryptococcaceae.*

Há 30 espécies do género *Candida*, das quais só 9 têm interesse médico*: Candida albicans, Candida kruzei, Candida parakrusei, Candida tropicalis, Candida mortifus, Candida pseudotropicalis, Candida stellatoidea, Candida guillermondii, e Candida glabrata.* Antes da actual classificação de candidose, a *Candida glabrata* era considerada como um fungo de espécie diferente, designado por *Torulopsis glabrata.*

A *Candida albicans* é a mais frequentemente isolada no tracto genital inferior (85-90% dos casos), e estes fungos são também conhecidos como fungos oportunistas, ou seja, são, em princípio, saprófitas, da flora do tracto digestivo, mas, em determinadas condições, tornam-se patológicos.

Apresenta uma grande capacidade de adesão às células epiteliais, e pode permanecer em equilibrio ecológico com a flora vaginal durante anos, sem dar origem a quaisquer manifestações clínicas, em aproximadamente 20% das mulheres (Sobel J., 1990 [286]; Siboulet A. e col. 1991 [191]).

Foi sugerido por Sobel J., 1990 [286], que a morfologia da *Candida albicans* se relacionava com as manifestações clínicas. Assim, as formas de leveduras seriam responsáveis

pelas formas assintomáticas, e os micélios (ou hifas), pelas sintomáticas. Contudo, estudos posteriores não confirmaram esta relação entre a morfologia fúngica e a sua expressão clínica (Davies L. e col. 1991 [62]).

A diminuição da reactividade linfocitária aos antigénios de *Candida albicans*, origina uma produção de prostaglandinas pelos macrófagos, e inibe a produção de interleucina 2 (Witkins S. e col. 1986 [322]). Daí, a explicação porque certos factores predisponentes e iatrogénicos, alterando a imunidade celular, favorecem a vulvovaginite por estes fungos (Klein A. e col. 1991 [140]).

EPIDEMIOLOGIA

As vulvovaginites micóticas representam a etiologia mais frequente nas consultas de foro ginecológico, e estima-se que 25 a 40% das vulvovaginites sejam causadas pela *Candida albicans*.

A sua prevalência é maior nas classes sócio-económicas desfavorecidas, e ocorrem raramente antes da puberdade, ou após a menopausa. Cerca de 10-20% das mulheres apresentam *Candida albicans* na vagina, mas raramente são sintomáticas.

O seu desenvolvimento é favorecido por vários factores individuais ou associados, nomeadamente (Fernandez-Cid A. e col. 1993 [77]; Sobel J. e col. 1990 [286]; Siboulet A. e col. 1991 [279]):

A) *Factores predisponentes* -

- Gravidez - as candidoses são frequentes durante a gravidez, e particularmente no 3° trimestre, provavelmente, por um aumento do glicogénio local, consequente às elevadas taxas progesterónicas, e devido à acção favorecedora das hormonas gestacionais, na capacidade de aderência, na faculdade de produzir micélios e no exacerbar da virulência de certas estirpes de *Candida;*
- Diabetes mellitus - favorece as candidoses, através duma acção tripla: hiperglicemia, hiperhidrose e diminuição da actividade fagocitária;
- Insuficiência tiroideia;
- Imunodepressões adquiridas - de que são exemplo o linfosarcoma, a doença de Hodgkin e o Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.

B) *Factores iatrogénicos* -

- Antibióticos - provocam um desequilíbrio do ecossistema vaginal, sendo esta acção mais evidente com a ministração das ampicilinas, tetraciclinas, e cefalosporinas;
- Trichomonicidas derivados do imidazol;
- Corticóides;
- Tratamentos imunodepressores, antimitóticos e radioterápicos;
- Hormonas sexuais - e, em particular, os estrogénios.

C) *Factores anatómicos* -

- No homem a existência de anomalias anatómicas, como, por exemplo, a existência de um prepúcio longo ou muito fechado, ou a existência de um freio curto, favorecem o desenvolvimento dos micélios. Por isso, perante balanites recidivantes, pode ser correcto e eficaz proceder a uma circuncisão.

D) *Outros factores* -

- Relações sexuais - podem provocar microtraumatismos da parede vaginal ou da glande, exacerbando a acção patológica das leveduras;
- Irrigações vaginais excessivas;
- Sabões ácidos - o seu uso origina um pH baixo, favorecendo a sua multiplicação;

- Roupa interior com fibras sintéticas - que condicionam um aumento da temperatura local e da humidade, podendo dar origem a zonas de maceração local, ou até a um intertrigo candidósico.

Embora os homens possam ser colonizados pelas várias espécies de *Candida*, e os parceiros sexuais masculinos de mulheres com candidose possam ser transitoriamente colonizados, a candidose não é considerada, por alguns autores, como uma doença sexualmente transmissível (DTS) (Morse S. e col. 1990 [191] ; Gilbert G. e col. 1993 [94]; Sobel J. 1993 [287]). No entanto, calcula-se que 50% dos parceiros sexuais de mulheres com *Candida albicans* têm cultura positiva, e, de modo semelhante, 80% das mulheres de homens portadores de *Candida albicans*, no pénis, têm infecção vaginal por este fungo, e, daí, o ser considerada, por outros investigadores, como uma doença sexualmente transmissível (De Palo G. e col. 1993 [63]; Siboulet A. e col. 1991 [279]), ou seja, não há unanimidade de conceitos, quanto à inclusão da candidose, como uma doença sexualmente transmissível.

Outras espécies de *Candida* podem, embora raramente, ser responsáveis por infecções genitais, mas, quando isoladas, são habitualmente mais resistentes aos tratamentos clássicos (Odds F. e col. 1989 [212]; Gilbert G. e col. 1993 [94]; Delcroix M. e col. 1994 [64]). Além das várias espécies de *Candida*, já referidas, devemos ainda ter em atenção a *Saccharomyces cerevisiae*, que é outro tipo de fungo, que pode causar, embora muito raramente, uma vaginite sintomática, de difícil erradicação (Sobel J., 1990 [287]).

ASPECTOS CLÍNICOS

A infecção sintomática é caracterizada por um exsudado branco, grumoso ou caseoso (semelhante a "leite coalhado"), e por um eritema e prurido vaginal intenso, podendo posteriormente propagar-se à região vulvo-perineal, e causar dispareunia. Caracteristicamente, há um recrudescimento nocturno do prurido vulvar e uma exacerbação pré-menstrual da secreção vaginal. O colo do útero pode apresentar-se recoberto por placas brancas, espessas e muito aderentes, mas o aspecto colposcópico não é patognomónico.

A vulvovaginite aguda é a forma de apresentação mais frequente, e a forma subaguda caracteriza-se por uma sintomatologia mais frustre (lesões vulvares mínimas, secreção vaginal escassa, prurido moderado e intermitente).

As vulvovaginites crónicas recidivantes evolucionam por surtos sintomáticos, intervalados por períodos de ausência de sintomas. Com o decorrer do tempo, podem anular a vida sexual e afectiva do casal, com consequências potencialmente graves ao nível do foro psíquico.

No homem, ocasiona uma balanite ou uma balanopostite, caracterizada inicialmente por placas eritematosas, pequenas, aveludadas, brilhantes, localizadas na glande e no prepúcio e acompanhadas de descamação e prurido.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da candidose vaginal é realizado na maioria dos casos pela observação microscópica do exame a fresco do exsudado vaginal. A colheita deve ser realizada ao nível da mucosa vulvar, pequenos lábios e/ou vestíbulo, e paredes vaginais. Nos casos de vulvovaginite recidivante por *Candida*, justifica-se a realização da colheita na região perianal. A sensibilidade é de 40-85%, variando de acordo com o tipo de população estudada, a experiência do observador e a sensibilidade do meio de cultura, com que os resultados são comparados.

A junção de uma gota de corante (azul de toluidina ou de metileno) ou de uma solução de hidróxido de potássio a 10%, permite uma melhor visualização dos filamentos micelares da *Candida albicans*, e, assim, aumenta a sensibilidade deste método (Morse S. e col. 1990 [191]; Siboulet A. e col. 1991 [279]). Devemos referir que a adição de uma gota de KOH a 10% não

ocasiona o cheiro nauseabundo a peixe podre, tradutor de uma proliferação anaeróbia exagerada, como ocorre na infecção por *Trichomonas vaginalis* e na vaginose bacteriana.

O esfregaço é pobre em leucócitos, ou seja, é um esfregaço limpo, ao contrário do que se verifica nos casos de *Trichomonas vaginalis*. Ao contrário de outras etiologias em que a alcalinização é a regra, nas candidoses há um pH vaginal ácido, de aproximadamente, 4,5.

O exame citológico cervico-vaginal tem uma precisão diagnóstica muito pequena, de cerca de 25% (Sobel J., 1993 [287]). Os fungos diagnosticados pela citologia vaginal são a *Candida albicans* em 89,3% e a *Candida glabrata* em 10,4% dos casos (Fernandez-Cid A. e col. 1993 [77]).

A cultura é o método de diagnóstico mais sensível e seguro, podendo ser efectuada em meio de Sabouraud, com uma temperatura ideal de 28°, ao qual se adiciona cloranfenicol a 1% para inibir o crescimento bacteriano. As colónias aparecem num período de 24 a 48 horas, e são de coloração esbranquiçada, cremosas e de cheiro característico. O exame cultural é fundamental para a identificação das várias espécies de *Candida*, nomeadamente para a *Candida glabrata*, a qual não forma filamentos micelares, o que impossibilita a sua visualização numa preparação microscópica.

Nas candidoses vaginais persistentes deve-se proceder à identificação dos fungos através de uma cultura, um auxonograma e um zimograma, que são meios de identificação bioquímica que se baseiam na assimilação (auxonograma) e na fermentação (zimograma) dos diferentes açúcares.

As várias espécies de *Candida* identificadas por estes meios, dividiram-se nas seguintes percentagens: *Candida albicans* (90%), *Candida glabrata* (7%), *Candida tropicalis* (1%), e outros fungos (1%) (Delcroix M. e col. 1994 [64]). O teste de sensibilidade aos vários antifúngicos (micograma), deve ser também realizado, nos casos de candidoses recidivantes e nos casos de micoses sistémicas.

O diagnóstico indirecto ou serológico só parece ter interesse nas situações de micoses sistémicas, porque a maioria das situações clínicas referem-se a infecções localizadas do tracto genital inferior, em que há uma produção de anticorpos muito fraca, quase nula (Siboulet A. e col. 1991 [279]; Delcroix M. e col. 1994 [64]).

TRATAMENTO

- PRIMEIRO EPISÓDIO -

O tratamento tópico durante 3-7 dias com antifúngicos é altamente eficaz (85-90%) (Sobel J., 1993 [287]), na vulvovaginite aguda por *Candida albicans*, e, segundo alguns autores, a sua eficácia pode ainda ser aumentada, se o tratamento local for repetido, uma semana mais tarde (Delcroix M. e col. 1994 [64]).

O tratamento da vulvovaginite aguda por via oral, com Ketoconazol (400 mg/dia, durante 5 dias), itraconazol (dose única de 400 mg, ou 200 mg/dia durante 3 dias), e fluconazol (dose única de 150 mg), apresenta uma percentagem de cura clínica e micológica, igual ou ligeiramente superior à obtida com a terapêutica antimicótica tópica convencional (Kutzer E. e col. 1988 [151]; Silva Cruz A. e col. 1991 [280]; Brammer K. e col. 1988 [33]).

Há uma maior adesão das mulheres à terapêutica oral, contudo, devemos referir que apresenta maiores custos económicos, e maior gastro e hepatotoxicidade, sobretudo, se o antimicótico ministrado for o ketoconazol (Sobel J., 1993 [287]).

Se o parceiro sexual apresentar lesões focais, deve-se realizar simultaneamente um tratamento local com econazol, isoconazol ou miconasol, sob a forma de creme ou gel.

No tratamento das micoses vulvares, perianais ou inguinocrurais, após uma correcta lavagem usando sabonete de pH neutro ou alcalino, deve-se secar bem a pele, e aplicar de manhã e à noite: um creme ou um gel de clotrimazol, econazol ou miconazol.

Deve-se estimular o uso de vestuário bem arejado, e de roupa interior, preferencialmente de algodão, que deve ser mudada todos os dias, e lavada a pelo menos 60° (Delcroix M. e col. 1994 [64]).

É importante detectar a eventual existência de factores predisponentes, e promover, se possível, a sua correcção, para evitar a passagem à cronicidade.

- EPISÓDIOS CRÓNICOS OU RECIDIVANTES -

No caso de uma primeira recidiva deve ser feito um tratamento misto, prolongado durante 10 a 14 dias, por via oral (miconazol ou anfotericina B) e local (derivado do imidazol). Paralelamente, nos casos de balanite por *Candida albicans*, o parceiro deve ser tratado, durante 14 dias, por via tópica.

Nas situações de cronicidade, deve-se rastrear uma anomalia anatómica do homem, e, se existente, promover a sua cura cirúrgica.

Nas mulheres, é importante suprimir os factores favorecedores, e assim, por exemplo, toda a antibioterapia de largo espectro deverá ser acompanhada pela ministração de um antifúngico local (Sobel J., 1993 [287]; Delcroix M. e col. 1994 [64]). O tratamento intermitente pré-menstrual pode ser útil (Morse S. e col. 1990 [191]).

O fluconazol, em dose única de 150 mg, por via oral, é um tratamento alternativo, que se mostrou eficaz nos casos de vulvovaginite recidivante por *Candida albicans* (Calderon--Marquez J. e col. 1987 [40]).

Nos casos de vulvovaginites recidivantes por outros fungos (*Candida glabrata, Candida tropicalis, Saccharomyces cerevisiae*), uma opção é a ministração tópica de 600 mg, 2 vezes por dia, de ácido bórico (Redondo-Lopez V. e col. 1990 [244]; Jovanovic R. e col. 1991 [134]; Sobel J. e col. 1993 [287]).

A violeta de genciana é uma alternativa terapêutica, nas infecções fúngicas por outros fungos, que não a *Candida albicans* (Charles D. e col. 1993 [49]).

4. INFECÇÕES CERVICO-VAGINAIS -ASPECTOS PERI E NEONATAIS

As diferentes infecções cervico-vaginais foram estudadas segundo 4 parâmetros principais: epidemiológicos, clínicos e suas implicações obstétricas, diagnósticos e terapêuticos na gravidez.

4.1. BACTERIANAS

4.1.1. *Neisseria gonorrhoeae*

EPIDEMIOLOGIA

Estudos realizados em países desenvolvidos, mostraram uma prevalência de infecção por *Neisseria gonorrhoeae*, na gravidez, entre 3,4 e 15,0% (Siboulet A. e col. 1991 [279]), ou, segundo outros autores, entre 1,0 e 7,5 % (Charles D. e col. 1993 [49]).

Até hoje, não há trabalhos científicos, comparando a frequência da infecção sintomática com a infecção assintomática na mulher, e esta última poderá, muito bem, estar na génese de muitas infecções gonocócicas neonatais. Constatou-se que 1/3 dos recém-nascidos de mães infectadas adquirem a gonococia durante a sua passagem no canal do parto. Por isso, é fundamental examinar todas as grávidas recorrendo à história clínica, exame físico e exame cultural apropriado para o diagnóstico da *Neisseria gonorrhoeae* (Charles D., e col. 1993 [49]).

CLÍNICA E IMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

Os efeitos da infecção gonocócica no 1° trimestre da gravidez ainda não estão devidamente esclarecidos, mas tem sido descrita como responsável por endometrite, salpingite e abortamentos. Contudo, há que salientar que os abortamentos referidos são não-espontâneos, e, por isso, mais frequentes em grávidas de baixo estatuto sócio-económico, permanecendo a dúvida se a infecção precede ou segue a interrupção voluntária da gravidez (Charles D., e col. 1993 [49]).

No 2° e 3° trimestres da gravidez, foram descritas as seguintes complicações obstétricas: corioamniotite, rotura prematura de membranas, ameaça e/ou trabalho de parto pré-termo e atraso de crescimento intra-uterino. Há estudos, referindo que estas complicações são mais evidentes em grávidas com culturas gonocócicas positivas no momento do parto (Charles D., e col. 1993 [49]).

Finalmente, devemos ainda referir que esta infecção tem consequências nocivas no recém-nascido e que incluem infecções oculares, orofaríngeas e artrite séptica.

DIAGNÓSTICO

Devem ser realizados exames culturais do endocolo em meio selectivo (meio de Thayer-Martin), que devem ser imediatamente enviados para o laboratório. O diagnóstico cultural de *Neisseria gonorrhoeae* é feito pela presença de diplococos gram-negativos que são oxidase-positivos, e que fermentam a glicose.

Um diagnóstico de presunção pode ser feito, através do estudo com microscópio, do material colhido no endocolo, e corado pelo método de Gram. Tal medida tem algum interesse, porque a identificação laboratorial deste agente infeccioso demora aproximadamente 48 horas, todavia, devemos ter presente que outros cocos Gram-negativos, designadamente as

Acinetobactérias, são indistinguíveis morfologicamente da *Neisseria gonorrhoeae*, e podem existir a nível vaginal e endocervical. A ausência de diplococos Gram-negativos não exclui, necessariamente, a existência de uma infecção gonocócica.

Segundo Charles D. e col. 1993 [49], todas as grávidas devem ser submetidas a exame cultural na 1ª consulta pré-natal, para pesquisa de cervicite gonocócica, devido à elevada incidência de infecção assintomática, e é imperativo que todos os casos de gonococia sejam confirmados por exame cultural, não só para obter um diagnóstico definitivo, mas também para realizar um antibiograma.

Nas grávidas submetidas a terapêutica anti-gonocócica, devem ser repetidos os exames culturais no 3° trimestre da gravidez, e deve ser igualmente realizado o tratamento do parceiro sexual.

TRATAMENTO NA GRAVIDEZ

O tratamento das infecções gonocócicas na gravidez é idêntico ao anteriormente referido nas mulheres não grávidas, assim como a dose a ministrar ao casal.

Extremamente importante é a profilaxia da oftalmia gonocócica do recém-nascido, que foi descrita pela 1ª vez por Credé em 1881, utilizando uma solução aquosa de nitrato de prata a 1%, que deve ser aplicada sob a forma de uma gota em cada olho do recém-nascido, imediatamente após o parto. Como alternativa, poderá ser utilizado um colírio de eritromicina, sobretudo, se houver associação com infecção por *Chlamydia trachomatis*.

4.1.2. *Chlamydia trachomatis*

EPIDEMIOLOGIA

Calcula-se que, aproximadamente, 5% das grávidas nos Estados Unidos da América apresentam infecção cervical por *Chlamydia trachomatis* (Charles D. e col. 1993 [49]; Morse S. e col. 1990 [191]; Gilbert G. e col. 1993 [94]).

Os marcadores de risco de infecção por *Chlamydia trachomatis* na grávida são os seguintes: idade inferior a 20 anos, solteiras, múltiplos parceiros sexuais, um novo parceiro sexual nos últimos 3 meses, baixo nível sócio-económico, cuidados pré-natais deficientes, sintomas de cervicite mucopurulenta ou de piúria, presença ou antecedentes de outras doenças sexualmente transmissíveis.

McGregor J. e col. 1991 [174], referem uma prevalência de infecção genital por *Chlamydia trachomatis* na gravidez, variando de 2%, nas clínicas obstétricas privadas, a 20%, nas maternidades públicas.

Patrício B. e col. 1992 [226], estudaram 166 grávidas por imunofluorescência e por imunoradiodiagnóstico, tendo obtido uma prevalência de 1,4% e 2,4%, respectivamente. Por sua vez, Faro S., 1991 [73], considera que a prevalência desta infecção, na gravidez, pode variar entre os 3 e os 25%.

CLÍNICA E IMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

A infecção materna por *Chlamydia trachomatis* tem sido implicada como causa etiológica de abortamento espontâneo, morte fetal, rotura prematura de membranas, parto pré-termo e atraso de crescimento intra-uterino, embora os dados existentes sejam, ainda, muito inconclusivos. Contudo, após o trabalho publicado por Martin D. e col. 1982 [165], referindo uma associação entre infecção materna por *Chlamydia trachomatis* e abortamento espontâneo, baixo peso ao nascer, parto pré-termo e aumento da mortalidade perinatal, surgiram múltiplos

estudos prospectivos que não confirmaram esta associação (Hardy P. e col. 1984 [108]; Harrison H. e col. 1984 [110]).

Estudo realizado por Sweet R. e col. 1987 [300], mostra que as mulheres infectadas por *Chlamydia trachomatis* e com IgM anti-*Chlamydia* apresentavam um risco aumentado de rotura prematura de membranas e de parto pré-termo.

Um estudo comparativo, entre grávidas infectadas por *Chlamydia trachomatis* e um grupo controlo de grávidas não infectadas, realizado por Gravett M. e col. 1986 [102], detectou um aumento de parto pré-termo (36% versus 12%), rotura prematura de membranas pré-termo (23% versus 11%), e atraso de crescimento intra-uterino, definido como um peso fetal ≤ 2500 gramas, (32% versus 15%) no grupo de grávidas com infecção por este agente.

Cohen I. e col. 1990 [51], estudaram 3 grupos: grávidas infectadas por *Chlamydia trachomatis* e tratadas durante a gravidez, grávidas infectadas por *Chlamydia trachomatis* e que não foram tratadas durante a gravidez e grávidas não infectadas. No grupo de grávidas infectadas e não tratadas durante a gravidez, verificou-se uma maior incidência de rotura prematura de membranas e de parto pré-termo, enquanto, nos outros dois grupos de grávidas, não se verificaram diferenças significativas.

De modo similar, Ryan G. e col. 1990 [264], constataram, numa população com elevada prevalência de infecção (21%), que o grupo de grávidas não tratadas apresentavam um aumento significativo de incidência, de rotura prematura de membranas ($p<0.001$) e de atraso de crescimento intra-uterino ($p<0.0001$) e uma diminuição da sobrevivência neonatal ($p<0.001$), quando comparadas com o grupo de grávidas infectadas e tratadas durante a gravidez. A análise estatística mostrou uma diminuição significativa de rotura prematura de membranas, no grupo tratado, comparativamente ao grupo infectado e não tratado. Concluíram que o tratamento das infecções por *Chlamydia trachomatis*, durante a gravidez, pode reduzir a incidência de complicações nocivas da gravidez, com efeito directo na morbilidade e mortalidade neo e perinatal.

Pao C. e col. 1991 [223], estudaram a presença de *Chlamydia trachomatis*, nas células cervico-vaginais e no líquido amniótico de grávidas, por PCR e cultura celular. Os resultados obtidos mostraram uma maior sensibilidade do PCR, comparativamente às culturas celulares, na detecção desta bactéria. Verificaram, também, a coexistência de infecção intra-amniótica com infecção genito-urinária por *Chlamydia trachomatis*, sugerindo que a primeira ocorre por via ascendente, a partir de uma infecção do tracto genital e/ou urinário.

A exposição à *Chlamydia trachomatis*, durante a sua passagem através de um canal de parto infectado, pode causar infecções no recém-nascido. A doença sintomática mais frequente nestas crianças é uma conjuntivite purulenta, que ocorre, geralmente, até 2 semanas pós-parto, em aproximadamente 10 a 50% das crianças nascidas por via vaginal, em mães com esta infecção. Em menos de 10-20%, das crianças expostas pode ocorrer uma pneumonia, nos primeiros 4 meses de vida, sem febre e com tosse não produtiva (Charles D. e col. 1993 [49]).

A *Chlamydia trachomatis* é a causa mais frequente de pneumonia nos primeiros 6 meses de vida (Morse S. e col. 1990 [191]).

DIAGNÓSTICO

A demonstração dos corpos de inclusão, resultante da aplicação de anticorpos monoclonais específicos, é actualmente a base do diagnóstico das infecções genitais por *Chlamydia trachomatis*. As técnicas de imunofluorescência e imuno-enzimáticas (ELISA) são as mais divulgadas e aplicadas. Deve-se salientar, novamente, a necessidade de uma correcta colheita de material, e que sendo mais abrasiva no caso de pesquisa de *Chlamydia trachomatis*, pode ocasionar, durante a gravidez, uma pequena perda hemática, habitualmente auto-limitada, e sem consequências.

Estudos já realizados por Hosein I. e col. 1992 [129], com sondas de ADN para a *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae*, em 310 grávidas, mostraram que a sensibilidade, a especificidade, o valor predictivo positivo e o negativo eram idênticos aos obtidos através das culturas celulares, no rastreio das grávidas. Concluíram que as técnicas de hibridização do ácido desoxiribonucleico (ADN), podem vir a ser uma alternativa eficaz e mais económica às convencionais culturas celulares.

TRATAMENTO NA GRAVIDEZ

Na gravidez, os antibacterianos habitualmente utilizados (tetraciclina e doxiciclina) estão contra-indicados, e o mesmo ocorre com as quinolonas.

A terapêutica recomendada na gravidez é: eritromicina base, 500 mg, 4 vezes por dia, durante 7 dias, ou, em alternativa, eritromicina base, 250 mg, 4 vezes por dia, durante 14 dias. No caso de intolerância gástrica, deve-se optar por:

- Eritromicina etilsuccinato 800 mg, 4 vezes por dia, durante 7 dias ou
- Eritromicina etilsuccinato 400 mg, 4 vezes por dia, durante 14 dias.

No caso de contra-indicação à eritromicina, preconiza-se o uso de amoxicilina, 500 mg, 3 vezes por dia, durante 7 dias.

Estudo prospectivo, randomizado, duplamente cego, realizado por Alger L. e col. 1991[5] comparando a eficácia da clindamicina (dose de 450 mg, 4 vezes por dia, durante 14 dias) com a eritromicina base, na erradicação da infecção pré-natal por *Chlamydia trachomatis*, mostrou que a clindamicina "per os" apresentava uma eficácia idêntica à eritromicina, mas menor intolerância gástrica. Concluíram que, não obstante o seu alto custo económico, a clindamicina poderá ser uma alternativa, ao tratamento habitualmente protocolado, para as infecções por *Chlamydia trachomatis* na gravidez.

É aconselhável manter a vigilância pós-terapêutica, repetindo as pesquisas e as culturas, já que o risco de falência terapêutica é elevado, e a adesão ao tratamento prescrito nem sempre é a ideal, devido aos efeitos gastrointestinais associados à eritromicina (McGregor J. e col. 1991 [174], McNeeley S. e col. 1989 [178]).

Em populações de risco, deve-se repetir o exame cultural no 3° trimestre da gravidez, e deve-se estudar a possibilidade de coexistência de outras doenças sexualmente transmissíveis. No caso de grávidas infectadas no momento do parto, deve-se fazer a profilaxia da conjuntivite do recém-nascido com colírio de eritromicina.

O custo efectivo de um programa de rastreio pré-natal, de *Chlamydia trachomatis*, foi estudado por Nettleman M. e col. 1991 [207]. Concluíram que o rastreio desta infecção em todas as grávidas, não implicaria custos económicos directos, excepto se surgir uma frequência mais elevada do que seria legítimo esperar, de complicações de infecções não curadas. Contudo, a despesa adicional por gravidez, para os testes directos de antigénio, ou para os testes directos de antigénio com confirmação cultural, são moderados, e justificam-se, pela morbilidade materna e infantil da infecção genital por *Chlamydia trachomatis*.

4.1.3. Vaginose bacteriana

Gardnerella vaginalis
Mobiluncus spp

EPIDEMIOLOGIA

Vários estudos tem sido realizados sobre a prevalência da vaginose bacteriana na gravidez, sendo habitualmente referida uma prevalência variando entre os 10 e os 25%,

consoante os diferentes autores (Hill G. e col. 1984 [121]; Gravett M. e col. 1986 [102]; Thomason J. e col. 1990 [305]; Hillier S., 1992 [124]; Kurki T. e col. 1992 [149]; Biswas M. 1993 [26]).

Hellberg D. e col. 1994 [117], verificaram uma correlação estatisticamente significativa, entre o consumo de tabaco e a vaginose bacteriana, independentemente da promiscuidade sexual, consumo de álcool e da presença de outras doenças sexualmente transmissíveis. Contudo, e relativamente ao consumo de álcool, não constataram, pelo contrário, qualquer correlação com a vaginose bacteriana.

CLÍNICA E IMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

Nas grávidas, a vaginose bacteriana tem sido implicada no trabalho de parto pré-termo, rotura prematura de membranas, corioamniotite, e nas endometrites pós-parto e pós-cesariana.

Eschenbach D. e col. 1993 [69], referem a associação da vaginose bacteriana com infecções pós-parto e com parto pré-termo, consequentes ao grande aumento da concentração de bactérias a nível vaginal.

Hill G., 1993 [120], concluiu que, apesar das dúvidas sobre a patogénese e classificação da vaginose bacteriana, é indesmentível que ocasiona um aumento dos factores de risco, podendo causar vários problemas de saúde, nomeadamente, no foro ginecológico, ao nível das infecções pélvicas e, na área obstétrica, ao nível do prognóstico materno-fetal.

As infecções do tracto genital materno por vaginose bacteriana, originando uma infecção subclínica do líquido amniótico, podem ser responsáveis pelo início prematuro do trabalho de parto, e, causar, também, uma corioamniotite (Gibbs R. 1993 [92]; Hay P. e col. 1994 [114]; Vogiatzi A. e col. 1995 [314]). A patogenia é desconhecida, mas admite-se que as lipases e proteases bacterianas podem reduzir a elasticidade das membranas corioamnióticas e causar a rotura.

As espécies de *Bacteróides* e de *Peptostreptococcus*, ambas presentes num grande número de mulheres com vaginose bacteriana, produzem grandes quantidades de fosfolípase A2, a qual inicia a produção de prostaglandinas, através da libertação de ácido araquidónico da sua forma esterificada (Biswas M., 1993 [26]).

Gleeson R. e col. 1989 [96], verificaram que o valor do pH vaginal permanece constante durante toda a gravidez, e que as grávidas com valores de pH mais elevados no início da gravidez, apresentam um maior risco de parto pré-termo. Minkoff H. e col. 1987 [186], salientam que um dos sinais de vaginose bacteriana, um pH vaginal ≥ 4.5, por si mesmo, é um índice de forte presunção, de rotura prematura de membranas.

Sagawa T. e col. 1993 [267], estudaram 91 grávidas e concluíram que o aumento do pH cervical e o aumento da actividade granulocitária da elastase no muco cervical, traduziam uma infecção genital e seriam úteis para o diagnóstico de cervicite durante a gravidez.

Christensen J. e col. 1993 [50], estudaram a presença de células indiciadoras ("clue cells") em 119 grávidas, que foram observadas no 1° e no 3° trimestres da gravidez. Os resultados obtidos mostraram a presença destas células em 19 grávidas no 1° trimestre, das quais só 11 mantinham as "clue cells" no 3° trimestre. Contudo, das 100 grávidas sem "clue cells" no 1° trimestre, nenhuma apresentava estas células no 3° trimestre da gravidez. Concluíram que, se a presença de "clue cells" for considerada como um factor de risco de mau prognóstico da gravidez, o rastreio da vaginose bacteriana deverá ser realizado no 1° trimestre da gravidez, o que permitirá identificar um grupo de risco de 15%.

Riduan J. e col. 1993 [251], estudaram prospectivamente 490 grávidas, entre as 16-20 semanas, e, de novo, entre as 28-32 semanas. A prevalência de vaginose bacteriana foi de 17%, entre as 16 e as 20 semanas, e de 15%, entre as 28 e as 32 semanas de gravidez. Constataram uma associação significativa, entre parto pré-termo e a vaginose bacteriana diagnosticada entre as 16 e as 20 semanas de gravidez, mas não, quando a vaginose bacteriana era diagnosticada só entre as 28 e as 32 semanas de gravidez. A percentagem de partos pré-

-termo, foi 2 vezes maior nas grávidas com vaginose bacteriana no início da gravidez, comparativamente às grávidas com vaginose bacteriana só no 3° trimestre da gravidez. Concluíram que só a vaginose bacteriana diagnosticada precocemente no 2° trimestre da gravidez constituiria factor de risco de parto pré-termo.

Gravett M. e col. 1986 [101], estudaram 534 mulheres, e o diagnóstico de vaginose bacteriana foi pesquisado por cromatografia gasosa. A vaginose bacteriana foi diagnosticada em 31% das 77 mulheres em que ocorreu parto pré-termo, e apenas em 17%, das 457 mulheres em que o parto foi de termo.

Martius J. e col. 1990 [166], verificaram existir uma correlação significativa entre a identificação de *Gardnerella vaginalis* e a rotura prematura de membranas (risco relativo- 2.0; $p< 0.05$) e a prematuridade, definida por uma idade gestacional < a 37 semanas (risco relativo- 2.1; $p< 0.05$).

McGregor J. e col. 1993 [176], constataram que o risco relativo de parto pré-termo e de rotura prematura de membranas, considerando só a vaginose bacteriana como único factor de risco, era de 2.6 vezes superior ao normal. Contudo, quando à vaginose bacteriana como factor de risco se associava a descoberta de *Mobiluncus spp* ou o *Mycoplasma hominis*, o risco de parto pré-termo e de rotura prematura de membranas tornava-se 6 vezes superior ao normal. Quando combinaram os bem conhecidos factores de risco de uma história anterior de parto pré-termo com outros factores de risco de ordem infecciosa, o risco deste tipo de complicações obstétricas, neste tipo de população, atingiu os 71%.

Resultados semelhantes foram descritos por Kurki T. e col. 1992 [149], segundo os quais a vaginose bacteriana apresentava um risco 2,6 vezes maior de ameaça de parto pré-termo, um risco de 6,9 vezes superior de parto pré-termo, e, finalmente, um risco 7,3 vezes superior de rotura prematura de membranas. Constataram, num estudo prospectivo de 7208 grávidas, entre as 23 e as 26 semanas, um risco de parto pré-termo 1,4 vezes maior, e de baixo peso ao nascer 1,5 vezes maior.

Kurki T. e col. 1993 [150], estudaram 407 grávidas, das quais 93 (22,9%), apresentavam vaginose bacteriana, e estudaram a incidência de parto pré-termo correlacionando-a com a prática de relações sexuais. Concluíram que, nas grávidas nulíparas saudáveis, a existência de relações sexuais durante a gravidez não predispunha, nem a vaginose bacteriana, nem a parto pré-termo.

Silver H. e col. 1989 [282], após estudo realizado em 125 grávidas, verificaram que as grávidas com vaginose bacteriana apresentavam um maior risco de corioamniotite do que as grávidas sem vaginose bacteriana (69% vs 46%; $p\leq 0.03$), e concluíram que, a vaginose bacteriana estaria implicada na infecção intra-amniótica.

Newton E. e col. 1995 [208], referem a importância do diagnóstico da vaginose bacteriana intra-parto, como meio predictivo de infecção intra-amniótica. Piper J. e col. 1995 [233], concluíram que a presença de vaginose bacteriana intra-parto pode associar-se a endometrite pós-parto.

French J. e col. 1995 [83], estudaram a associação entre as infecções do tracto genital e a hemorragia genital no 1° trimestre da gravidez, no prognóstico obstétrico. Constataram que a perda hemática no 1° trimestre da gravidez se associava a parto pré-termo, na presença de vaginose bacteriana isolada ou associada a *Trichomonas vaginalis*. A hemorragia genital seria consequente a uma das seguintes causas:

- Infecção genital;
- Factor permissivo e amplificador dos efeitos da infecção;
- Factor de risco independente.

Concluíram que em toda a grávida com hemorragia genital no início da gravidez, deve-se proceder ao diagnóstico e tratamento da infecção genital por *Trichomonas vaginalis* e/ou vaginose bacteriana.

DIAGNÓSTICO

O exame do esfregaço vaginal corado pelo Gram constitui o método de diagnóstico da vaginose bacteriana na gravidez, porque é um meio simples e económico, dotado de grande sensibilidade e especificidade.

Kurki T. e col. 1992 [149], estudaram 790 grávidas nulíparas, pesquisando a vaginose bacteriana por exame cultural e através do esfregaço vaginal corado pelo Gram. Este identificou 98,8% das grávidas com exame cultural compatível com vaginose bacteriana.

Contudo, como já foi anteriormente referido, o diagnóstico de vaginose bacteriana deve ser realizado, se forem preenchidos 3 dos 4 critérios definidos por Amsel R. e col. 1983 [9].

TRATAMENTO NA GRAVIDEZ

A terapêutica habitual da vaginose bacteriana com metronidazol, por via oral, origina um certo número de efeitos laterais, que desaconselham o seu uso durante a gravidez. Por outro lado, sabe-se que o metronidazol pode atravessar a barreira placentária, e tem acção teratogénica e carcinogénica na experiência animal, embora tal facto não tenha sido comprovado na espécie humana. Por isso, a ministração de metronidazol estaria contra-indicada no 1° trimestre da gravidez, e este pressuposto tem sido aceite como regra pela comunidade médica, especialmente por todos os obstetras e pediatras, e recomendada pelo Centro de Doenças Infecciosas/Centro de Controlo de Doenças de Atlanta (E.U.A.).

Recentemente, Burtin P. e col. 1995 [38], analisando todas as publicações científicas dos últimos 30 anos, concluíram, paradoxalmente, que o metronidazol não se associava directamente a um maior risco teratogénico.

Durante a gravidez, e previamente à comercialização da clindamicina tópica, o tratamento habitualmente ministrado na gravidez englobava a ampicilina (500 mg, 4 vezes por dia), ou a clindamicina (300 mg, 2 vezes por dia), ambos por via oral, e durante 7 dias. Ambos os fármacos não são considerados teratogénicos, e não constituem contra-indicação para a amamentação (Sullivan C. e col. 1993 [296]).

A clindamicina é bem tolerada e segura para poder ser utilizada na gravidez, representando uma alternativa atractiva ao metronidazol, no tratamento da vaginose bacteriana, particularmente a sua apresentação sob a forma de creme vaginal a 2% (Hillier S., 1992 [123]).

Morales W. e col. 1994 [190], seleccionaram 80 grávidas, com uma história prévia de parto pré-termo, que dividiram em 2 grupos: A) 44 grávidas receberam metronidazol por via oral, 250 mg, 3 vezes por dia, durante 7 dias, e B) a 36 foi-lhe ministrado um placebo. Comparando os 2 grupos, constatou-se que o grupo das grávidas a quem tinha sido ministrado o metronidazol apresentaram menor número, de admissões por ameaça de parto pré-termo (27% vs 78%); parto pré-termo (18% vs 39%); atraso de crescimento intra-uterino (14% vs 33%); e rotura prematura de membranas (5% vs 33%). Concluíram que o tratamento da vaginose bacteriana com metronidazol reduzia a incidência de partos pré-termo nas grávidas com antecedentes de prematuridade.

Hauth J. e col. 1995 [113], realizaram um estudo randomizado, duplamente cego de 624 grávidas, a quem administraram metronidazol e eritromicina no 2° trimestre da gravidez. No grupo placebo, os marcadores bioquímicos de flora vaginal alterada permaneceram imutáveis, ao contrário do grupo de grávidas submetidas a terapêutica, em que se verificou uma redução da vaginose bacteriana e dos outros marcadores de flora vaginal alterada (ácidos orgânicos voláteis; pH vaginal > 4,5; *Trichomonas vaginalis*; e *Chlamydia trachomatis*).

Estudo complementar realizado pelo mesmo autor, Hauth J. e col. 1995 [112], permitiu concluir que a ministração terapêutica de metronidazol + eritromicina, no 2° trimestre da

gravidez, reduziu, de forma significativa, a percentagem de partos pré-termo, nas grávidas com vaginose bacteriana.

Devemos ainda referir o uso de terapêuticas alternativas, preconizado, sobretudo, pela escola Israelita. Segundo Neri A. e col. 1993 [206], o tratamento local que seja capaz de restabelecer a normal acidez e o pH vaginal, sem efeitos sistémicos, deverá ser preferível a qualquer outro tipo de tratamento, particularmente, durante a gravidez. Os iogurtes, existentes no circuito comercial, contêm ambos os factores necessários, para manter os mecanismos protectores da vagina, ou seja, o pH vaginal e os Lactobacilos. Os resultados obtidos com a aplicação vaginal de iogurte, 2 vezes por dia, durante 7 dias, no 1° trimestre da gravidez, mostraram-se promissores, tendo os autores referido uma percentagem de cura de vaginose bacteriana de aproximadamente 87%.

4.1.4. Micoplasmas

Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

EPIDEMIOLOGIA

Não existem trabalhos científicos publicados sobre a prevalência das infecções genitais por Micoplasmas, no decurso da gravidez, excepto o publicado por Mota J. e col. 1993 [195], que, estudando uma população de 236 grávidas, referem uma prevalência de 22,5% para o *Ureaplasma urealyticum* e de 5,5% para o *Mycoplasma hominis*, e o publicado por Varizo A. e col. 1994 [310], que ampliando o grupo de grávidas estudadas para 320 grávidas, obteve uma prevalência de, aproximadamente, 5% para o *Mycoplasma hominis* e 30% para o *Ureaplasma urealyticum*.

Os únicos resultados publicados, sobre a prevalência deste tipo de infecções, referem-se a mulheres adultas e sexualmente activas, e são de, aproximadamente, 21-53% para o *Mycoplasma hominis* e de 40-80% para o *Ureaplasma urealyticum* (Morse S. e col. 1990 [191]).

CLÍNICA E IMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

Durante a gravidez, o papel patogénico dos Micoplasmas é ainda muito controverso. Todavia, há estudos referindo a sua importância como agente etiológico, nos casos de corioamniotites, parto pré-termo, endometrites pós-parto, endometrites pós-abortamento, abortamento espontâneo e abortamento habitual.

No recém-nascido têm sido implicados nalguns casos de pneumopatias intersticiais e hipotrofias neonatais (Siboulet A. e col. 1991 [279]).

Wallace R. e col. 1978 [316], isolaram o *Mycoplasma hominis* no sangue de 15% das mulheres com síndrome febril pós-parto.

Platt R. e col. 1980 [236], estudaram 535 mulheres após parto eutócico, e verificaram que 23 puérperas apresentaram febre pós-parto de etiologia desconhecida, e o único agente infeccioso isolado foi o *Mycoplasma hominis*.

Alguns investigadores (Harrison H. e col. 1986 [109]; Munday P. e col. 1984 [201]), referem não haver qualquer relação entre a colonização do tracto genital inferior por Micoplasmas e a morte fetal. Contudo, têm sido mais frequentemente isolados nos nados-mortos e nos abortamentos espontâneos do que nos abortamentos induzidos e nos recém-nascidos de termo (Robertson J. e col. 1986 [253]; Randjelovic G. e col. 1995 [239]). Assim, embora seja referida uma associação entre a infecção dos produtos da concepção por Micoplasmas e morte fetal, esta associação é difícil de demonstrar, porque os estudos epidemiológicos comparativos dos vários

grupos de mulheres é questionável, e, porque o papel etiológico de outros agentes patogénicos não foi geralmente avaliado, simultaneamente (Glatt A. e col. 1990 [95]).

A associação frequente de infecção por Micoplasma e corioamniotite foi referida por vários investigadores. Gibbs R. e col. 1983 [93], Hillier S. e col. 1986 [125], referem uma maior frequência de detecção de *Mycoplasma hominis* no líquido amniótico de grávidas com quadro clínico de infecção intra-uterina do que no líquido amniótico de grávidas assintomáticas.

Libert M. e col. 1993 [155], referem uma associação entre as infecções genitais por *Mycoplasma hominis* e/ou *Ureaplasma urealyticum* com alguns quadros clínicos: gravidez ectópica, corioamniotite, descolamento prematuro de placenta normalmente inserida, e parto pré-termo.

Romero R. e col. 1989 [259], estudaram o líquido amniótico colhido por amniocentese em 264 grávidas em trabalho de parto pré-termo e com membranas intactas. A prevalência de culturas positivas de líquido amniótico foi de 9,1%, e os 3 agentes infecciosos mais frequentemente isolados foram, por ordem decrescente de frequência, os seguintes: *Ureaplasma urealyticum, Fusobacterium spp* e *Mycoplasma hominis.* O quadro clínico de corioamniotite só foi observado em 12,5% das grávidas com culturas positivas. As grávidas com culturas positivas apresentaram uma maior dilatação cervical e uma menor idade gestacional do que as grávidas com exames culturais negativos. Os recém-nascidos pré-termo, filhos de mães com culturas de líquido amniótico positivas, apresentaram uma maior incidência de síndrome de membrana hialina e de complicações infecciosas do que os recém-nascidos pré--termo, cujas mães tinham exames culturais negativos. Concluíram que, na etiologia do parto pré-termo, as infecções intra-amnióticas são de grande importância, e que devem incluir sempre os meios de estudo necessários para o diagnóstico dos Micoplasmas.

Gauthier D. e col. 1994 [91], estudaram 225 grávidas com rotura prematura de membranas e uma idade gestacional inferior a 34 semanas, e obtiveram 15% de culturas de líquido amniótico positivas para o *Ureaplasma urealyticum*.

Vogiatzi A. e col. 1995 [314], estudaram 50 grávidas com rotura prematura de membranas, através de exame cultural do exsudado cervico-vaginal, e concluíram que as culturas cervico-vaginais apresentavam um valor predictivo positivo das culturas de líquido amniótico, em 70% dos casos. Os resultados obtidos mostraram uma associação frequente entre o *Ureaplasma urealyticum* e a corioamniotite.

Minkoff H. e col. 1984 [187], constataram uma associação entre a colonização por *Ureaplasma urealyticum* e parto pré-termo, mas negam a associação entre esta infecção e o atraso de crescimento intra-uterino. Braun P. e col. 1971 [34], encontraram uma associação entre a presença de *Ureaplasma urealyticum* e o atraso de crescimento intra-uterino. No entanto, Varizo A. e col. 1995 [309] , referem uma associação dos Micoplasmas a baixo peso ao nascer. Por sua vez, Embree J. e col. 1980 [68], estudaram as placentas humanas e concluíram que o isolamento de *Ureaplasma urealyticum* se associava a parto pré-termo e atraso de crescimento intra-uterino. Finalmente, McCormack W. e col. 1973 [172], verificaram que o tratamento com eritromicina, durante o 3° trimestre, nas grávidas colonizadas com *Ureaplasma urealyticum*, quando comparado com o tratamento com placebo, traduzia-se, de modo significativo, num aumento do peso fetal, no momento do nascimento. Resultado idêntico foi referido por Mota J. e col. 1993 [194], comparando o peso médio de recém-nascidos com tratamento eficaz, relativamente aos casos de falência terapêutica (3441.8 ± 142.2 g vs. 2590 ± 130.6 g; $p<0.005$), em 35 grávidas com infecção por *Ureaplasma urealyticum*.

Vários trabalhos, publicados por Neonatologistas e Pediatras, referem uma associação destes agentes infecciosos com certas patologias de foro neonatal e pediátrico. Assim, Waites K. e col. 1988 [315], estudaram 100 recém-nascidos pré-termo com meningite, e verificaram que o *Mycoplasma hominis* e o *Ureaplasma urealyticum* foram os agentes infecciosos mais frequentemente isolados no líquido cefalo-raquidiano destes prematuros. Garland S. & Murton L., 1987 [89], também referiram os Micoplasmas, como causa de meningite neonatal.

Cassel G. e col. 1988 [45], descreveram a importância etiológica do *Ureaplasma urealyticum* nas infecções do tracto respiratório e na doença pulmonar crónica dos recém-nascidos de baixo peso.

DIAGNÓSTICO

É idêntico em todos os aspectos, quer de colheita, quer de técnica, ao já anteriormente referido para as mulheres não grávidas.

Recentemente, Font G. e col. 1995 [81], verificaram, que a actividade da catalase constituiria um teste rápido e sensível no diagnóstico de Micoplasmas no líquido amniótico, o que teria aplicação prática, sobretudo, nos casos de parto pré-termo e/ou de rotura prematura de membranas.

TRATAMENTO NA GRAVIDEZ

O *Mycoplasma hominis* é sensível às tetraciclinas, que estão contra-indicadas na gravidez, e, por isso, a alternativa terapêutica aconselhada é a clindamicina (300 mg, 2 vezes por dia, durante 10 dias).

Por sua vez, o *Ureaplasma urealyticum* é sensivel às tetraciclinas, com as limitações já referidas, e à eritromicina, que constitui a opção durante a gravidez (500 mg, 3 vezes por dia, durante 10 dias) (Morse S. e col. 1990 [191]).

Mota J. e col. 1993 [194], verificaram que o ácido fusídico, "per os", constituiria uma alternativa terapêutica à eritromicina, apresentando a mesma eficácia e uma menor resistência bacteriana, nos casos de infecção por *Ureaplasma urealyticum* na gravidez.

Contudo, Charles D. e col. 1993 [49], referem não haver dados benéficos conclusivos, que aconselhem o tratamento do *Ureaplasma urealyticum* na gravidez.

4.1.5. *Streptococcus agalactiae*

EPIDEMIOLOGIA

A percentagem de colonização do tracto genito-urinário inferior na gravidez tem sido referida, de acordo com os diferentes estudos, variando entre 5 e 40%, provavelmente, traduzindo as reais diferenças de percentagem de colonização entre grupos demográficos distintos, em diferentes áreas geográficas e em diferentes períodos de tempo (Regan J. e col. 1991 [245]; Gilbert G. e col. 1993 [94]; Towers C. e col. 1993 [307]; Newton E. e col. 1995 [210]).

Calcula-se que 1% dos recém-nascidos de mães colonizadas por *Streptococcus agalactiae* desenvolverão sepsis neonatal. O principal factor de risco é a ausência materna de anticorpos tipo IgG específicos para o *Streptococcus Agalactiae*, os quais atravessam normalmente a placenta, e protegem o recém-nascido duma sepsis fulminante. Em 80% dos casos há, contudo, factores de risco adicionais, nomeadamente, trabalho de parto pré-termo, rotura prematura ou prolongada de membranas e/ou síndrome febril materno (Gilbert G. e col. 1993 [94]).

CLÍNICA E IMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

O *Streptococcus agalactiae* é responsável por aproximadamente 20% das endometrites pós-parto, 20% das bacteriémias pós-cesariana e 30% das bacteriúrias durante a gravidez (Charles D. e col. 1993 [49]). A transmissão desta infecção ao recém-nascido ocorre ou intra-parto (durante a sua passagem através do canal de parto), ou pré-parto (por via ascendente a partir da vagina).

A percentagem de transmissão de infecção pelo *Streptococcus agalactiae* é elevada, apresentando variações muito significativas, entre 29 e 72%, nos diversos estudos publicados (Baker C. e col. 1973 [17]; Yow M. e col. 1980 [328]; Pass M. e col. 1979 [225]).

A percentagem de transmissão depende da quantidade de bactérias existentes no tracto genital no momento do nascimento, e quanto maior for a concentração de bactérias, maior o risco de transmissão (Pass M. e col. 1979 [225]; Charles D. e col. 1993 [49]).

A doença neonatal subdivide-se em 2 síndromes distintos:

- *Início precoce* - é a mais frequente, ocorrendo nos primeiros 5 dias pós-parto, e caracterizando-se clinicamente, por um predomínio de septicémia e de pneumonia, e por ser mais prevalente nos recém-nascidos pré-termo, recém-nascidos com atraso de crescimento intra-uterino, e nos recém-nascidos de gravidezes complicadas por rotura prematura de membranas, trabalho de parto prolongado ou corioamniotite materna;
- *Início tardio* - surge 6 dias a 3 meses pós-parto, associando-se frequentemente a meningite, osteomielite e artrite séptica e, sobretudo, em recém-nascidos resultantes de gravidezes não complicadas.

Newton E. e col. 1995 [210], estudando 816 grávidas, verificaram que a existência de infecção por HPV se associava a culturas rectovaginais positivas de *Streptococcus agalactiae*. Assim, consideraram que a existência de infecção pelo *Papilomavírus humano* (HPV) deverá constituir um critério adicional para inclusão deste grupo de grávidas, como de risco de colonização por *Streptococcus agalactiae*.

Piper J. e col. 1995 [232], verificaram que a presença de *Streptococcus agalactiae* ou de *Escherichia coli* na vagina, durante o trabalho de parto, não se associavam a um aumento de incidência de endometrite puerperal.

De modo semelhante, Newton E. e col. 1995 [209], concluíram que a presença rectovaginal do *Streptococcus agalactiae*, identificado durante o trabalho de parto, não se associava a infecção intra-amniótica.

Contudo, Vogiatzi A. e col. 1995 [314], referem uma associação entre corioamniotite e a presença de *Streptococcus agalactiae* no exsudado cervico-vaginal, se houver rotura prematura de membranas.

Regan J. e col. 1981 [245], concluíram que a colonização vaginal com *Streptococcus agalactiae* era um factor de risco de rotura prematura de membranas, a qual era 2 vezes mais frequente nas grávidas colonizadas por este agente infeccioso do que na população obstétrica em geral.

Towers C. e col. 1993 [307], verificaram que a colonização vaginal das grávidas pelo *Streptococcus agalactiae*, por si só, e controlando o número de exames vaginais digitais, não era acompanhada por uma redução da fase de latência, entre a rotura prematura de membranas e o parto, nas grávidas com rotura prematura de membranas. Contudo, no caso de prática frequente de exame vaginal digital, a inoculação deste organismo no colo do útero ocasionaria uma diminuição do período de latência.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é fundamentalmente directo, e a sua identificação rápida e fácil pode ser obtida por hemólise B em meio sanguíneo ou pela técnica de agrupamento por aglutinação das partículas de látex sensibilizadas com anticorpos.

Mercer B. e col. 1995 [183], constataram que a colheita de material, para posterior identificação do *Streptococcus agalactiae*, apresentava uma maior sensibilidade quando as amostras eram colhidas e analisadas em conjunto da região anal e vaginal e, sobretudo, se a colheita era feita pela própria grávida.

TRATAMENTO NA GRAVIDEZ

A terapêutica habitualmente utilizada é a ampicilina na dose de 2 gramas, por via endovenosa, no início do trabalho de parto ou nas situações de risco, seguida da ministração de 1 grama, de 4 em 4 horas, até ao nascimento.

Os grupos de risco, em grávidas colonizadas, a serem submetidos a profilaxia antibiótica intra-parto, são: parto pré-termo, rotura prematura de membranas há mais de 12 horas, síndrome febril intra-parto, bacteriúrias repetidas por *Streptococcus agalactiae* e rotura precoce de membranas (Noya F. e col. 1992 [211]) .

O *Streptococcus agalactiae* é sensível à penicilina G, que é o antibiótico de eleição no caso de doença invasiva. Como o agente etiológico da sepsis neonatal raramente é conhecido no momento de iniciar a terapêutica, pode-se optar inicialmente por uma associação de penicilina G ou ampicilina e gentamicina, por via intravenosa.

A terapêutica deve ser ministrada, até que o diagnóstico seja confirmado, por exame cultural. A duração da terapêutica deve ser de 14 dias nos casos de sepsis e meningite, de 2 a 4 semanas nos casos de artrite séptica e de osteomielite, e, finalmente, de 4 semanas nas situações de endocardite.

Se a grávida for portadora *de Streptococcus agalactiae*, é desnecessário tratar com antibióticos antes do parto, devido à elevada frequência de recolonização (Charles D. e col. 1993 [49]). Contudo, há divergência de opiniões quanto a este tipo de conduta clínica.

Assim, Yow M. e col. 1990 [328], referem que a atitude terapêutica mais correcta consiste na ministração materna de uma dose elevada de penicilina G ou de ampicilina, intra--parto, seguida de 4 doses adicionais com intervalos de 12 horas, aos seus recém-nascidos, sendo esta a conduta a adoptar nas grávidas colonizadas e classificadas de alto risco. A sua ministração intra-parto, às mães portadoras deste tipo de infecção, reduziu a colonização dos recém-nascidos de 50% para 10%

Boyer K. e col. 1986 [30], adoptando este tipo de conduta terapêutica, verificaram que a colonização ocorreu em 9% dos recém-nascidos tratados, e em 51% daqueles a quem não foi efectuada terapêutica. A sepsis e a endometrite pós-parto não ocorreram em nenhum dos recém-nascidos tratados, mas a sepsis neonatal surgiu em 6% dos recém-nascidos que não receberam tratamento.

Katz V. e col. 1994 [136], estudaram a prevalência de *Streptococcus agalactiae* em 1681 grávidas no 2° trimestre da gravidez, e obtiveram um valor de 14%. Em todos os casos positivos rastreados ante-parto, ministraram antibioterapia intra-parto, com ampicilina na dose de 2 gramas, por via intravenosa, de 6 em 6 horas. Não registaram qualquer caso de infecção neonatal por *Streptococcus agalactiae*. Concluíram que a redução das infecções perinatais por *Streptococcus agalactiae* pode ser obtida através da pesquisa desta infecção pré-parto, acompanhada por tratamento adequado intra-parto, nos casos de grávidas portadoras.

Kramer W. e col. 1995 [144], estudaram 146 grávidas com rotura prematura de membranas e verificaram que a profilaxia universal da infecção pelo *Streptococcus agalactiae* aumentava o risco de endometrite puerperal, sem benefícios evidentes, quanto à incidência de sepsis neonatal.

Os recém-nascidos portadores de *Streptococcus agalactiae* devem ser tratados, mesmo se não houver sintomas (Charles D. e col. 1993 [49]).

A imunoprofilaxia feita com vacinas a ministrar às grávidas no 3° trimestre é o método mais promissor de prevenir a infecção perinatal pelo *Streptococcus agalactiae*, mas encontra--se ainda em fase de estudo experimental.

A redução na morbimortalidade, causada por este agente patogénico, dependerá duma abordagem múltipla: melhoria da assistência pré-natal; melhor definição e reconhecimento da população de risco desta infecção; e, finalmente, duma melhoria na prevenção e no tratamento da doença invasiva por *Streptococcus agalactiae*.

4.1.6. *Staphylococcus aureus*

EPIDEMIOLOGIA

Na gravidez, a prevalência de *Staphylococcus aureus* pode atingir os 10% (Fernandez--Cid A. e col. 1993 [77]). Contudo, nos casos de síndrome febril puerperal a prevalência pode atingir os 30% (Charles D. e col. 1993 [49]).

CLÍNICA E IMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

O *Staphylococcus aureus* é o agente causal de aproximadamente 48% das mastites puerperais (Marshall B. e col. 1975 [164]).

É de salientar que o *Staphylococcus aureus* e a *Escherichia coli* potenciam a debilidade das membranas fetais "in vitro", e, por isso, estes dois agentes são muitas vezes isolados, quer nas membranas, quer nas placentas, nas situações de corioamniotite aguda (Schoonmaker J. e col. 1989 [272]).

Minkoff H. e col. 1984 [187], constataram um aumento significativo de incidência de *Staphylococcus aureus*, nas grávidas com rotura prematura de membranas.

DIAGNÓSTICO

Deve ser realizado por exame cultural do exsudado cervico-vaginal.

TRATAMENTO NA GRAVIDEZ

A terapêutica a ministrar deve ser orientada de acordo com o resultado do antibiograma, após exclusão dos fármacos, que estão contra-indicados na gravidez. Os fármacos mais frequentemente ministrados são a ampicilina e derivados.

4.1.7. *Escherichia coli*

EPIDEMIOLOGIA

Durante a gravidez, diminui a prevalência da *Escherichia coli*, que oscila entre os 10 e os 25% na mulher não grávida, e dos anaeróbios facultativos, enquanto os fungos e os Lactobacilos aumentam (Sobel J. e col. 1990 [286]).

CLÍNICA E IMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

Entre as causas mais frequentes de sepsis neonatal, incluindo a meningite, devem ser consideradas as infecções causadas por *Escherichia coli* e *Streptococcus agalactiae* (Gilbert G. e col. 1993 [94]; Charles D. e col. 1993 [49]).

Em, aproximadamente, 30% das puérperas com endometrite, a *Escherichia coli* pode ser isolada a partir das culturas endocervicais (Charles D. e col. 1993 [49]).

Nas bacteriúrias assintomáticas da gravidez, a *Escherichia coli* é o agente causal em 90% das situações clínicas. A *Escherichia coli* tem sido isolada, quer no líquido amniótico, quer no soro materno ou do recém-nascido, nos casos de infecção intra-amniótica.

DIAGNÓSTICO

Pode ser feito através do isolamento de *Escherichia coli* em exame cultural de:

- Urina, sendo classicamente referida como positiva para valores $\geq 10^5$ de colónias por ml;
- Exsudado cervico-vaginal corado pelo Gram, se quantitativamente significativo;
- Líquido amniótico e sangue, onde a sua presença, por serem meios bacteriologicamente estéreis, deve ser considerada, por si só, patológica.

TRATAMENTO NA GRAVIDEZ

O tratamento deve ser realizado durante 10 dias, existindo várias opções:

- Ampicilina, na dose de 500 mg , 4 vezes por dia;
- Amoxicilina, na dose de 500 mg , 4 vezes por dia;
- Cefalexina, na dose de 500 mg , 4 vezes por dia;
- Nitrofurantoína, na dose de 100 mg , 2 vezes por dia;
- Ciprofloxacina, na dose de 500 mg , 2 vezes por dia.

Após o tratamento, deve ser sistematicamente repetido o exame cultural, para confirmar a eventual cura bacteriológica.

É importante salientar que o uso de nitrofurantoína no 3º trimestre da gravidez pode ocasionar uma anemia hemolítica do recém-nascido, e tal facto, embora não limitando a sua administração, deve ser comunicado ao neonatologista.

4.2. VÍRICAS

4.2.1. *Herpesvírus* (HSV)

EPIDEMIOLOGIA

A infecção primária por *Herpesvírus* na gravidez é rara (De Palo G. e col. 1993 [63]), e a causa mais frequente de infecção neonatal por HSV é a excreção assintomática de vírus durante o parto, calculando-se que 50-70% das mães de recém-nascidos infectados são portadoras assintomáticas, ou seja, aproximadamente 2/3 dos *Herpesvírus* neonatais são de difícil, ou mesmo impossível, prevenção (Azoulay M. e col. 1992 [16]).

O Herpes genital recorrente é frequente durante a gravidez, calculando-se que 8 em cada 10 mulheres com *herpesvírus* (HSV) genital recorrente apresentarão, pelo menos, um episódio sintomático, no decurso da sua gravidez (Arvin A. e col. 1986 [13]; Hensleigh P. e col. 1995 [119]).

Simkovich J. e col. 1988 [283], referem uma prevalência de herpes genital assintomático na gravidez de 0,1% a 1%.

Kimberlin D. e col. 1995 [138], numa população universitária de grávidas, predominantemente, de raça negra (70%), refere uma prevalência de 1,2%.

Catalano P. e col. 1991 [46], estudaram 123 grávidas com factores de risco de HSV, e constataram uma prevalência de 2,4%, tendo todos os estudos sido realizados, mediante o isolamento de HSV, em cultura celular.

Recentemente, Alves V. e col. 1995 [8], referem uma prevalência de HSV assintomático na gravidez de 1%.

Assim, dependendo da população estudada e dos métodos de rastreio utilizados, o *Herpesvírus* pode ser diagnosticado no colo do útero de 0,2% a 5% das grávidas (Osborne N. e col. 1990 [216]).

A infecção primária por HSV tem um risco de transmissão perinatal de 40% a 50%, enquanto na infecção recorrente o risco é só de 5% (Charles D. e col. 1993 [49]; Morse S. e col. 1990 [191]).

CLÍNICA E IMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

Os factores de risco de Herpes neonatal englobam o tipo de infecção materna, se primária (mais grave) ou recorrente, o estado imunitário materno, o momento da rotura de membranas e o grau de intervenção médica, particularmente nos casos de monitorização cardiotocográfica fetal interna intra-parto, a qual não deve ser realizada, se houver lesões activas de Herpes genital (Gilbert G. e col. 1993 [94]; Zuckerman A. e col. 1995 [329]).

As infecções genitais Herpéticas têm sido associadas a algumas patologias de foro obstétrico, nomeadamente, abortamentos espontâneos, malformações congénitas, partos pré-termo e atrasos de crescimento intra-uterino (Gilbert G. e col. 1993 [94]; Azoulay M. e col. 1992 [16]; Charles D. e col. 1993 [49]). No entanto, a associação de infecção por HSV e a patologia do abortamento, não é unanimemente reconhecida por todos os investigadores (Prober C., 1993 [237]).

Nas grávidas com infecção por HSV, deve-se realizar o exame cultural para definir a via de parto mais recomendável. Nos casos de exame cultural positivo, uma semana antes do parto, deve-se optar por uma cesariana electiva; nos casos de exame cultural negativo e sem sinais de infecção, não há qualquer contra-indicação ao parto por via vaginal (De Palo G. e col. 1993 [63]).

No caso de rotura prematura de membranas, nas grávidas com infecção por *Herpesvírus* (HSV), a cesariana deverá ser realizada nas primeiras 4 horas, após a rotura (Siboulet A. e col. 1991 [279]). Contudo, devemos referir que a prática de cesariana electiva no caso de lesões genitais por *Herpesvírus* não impede totalmente o HSV neonatal (Zuckerman A. e col. 1995 [329]).

A infecção intra-uterina por *Herpesvírus* (HSV) é pouco frequente e manifesta-se nos recém-nascidos nas primeiras 48-72 horas após o nascimento, geralmente, sob a forma de vesículas cutâneas ou oculares, mas podendo revelar-se com complicações mais graves, designadamente a microcefalia ou hidranencefalia.

A transmissão da infecção ocorre por via hematogénea transplacentária ou por via ascendente, independentemente de haver, ou não, rotura prematura de membranas (Azoulay M. e col. 1992 [16]).

Nos casos de infecção intra-parto por *Herpesvírus*, responsável por 70-80% dos casos de HSV neonatal, e cuja transmissão ocorre por contacto directo, na altura da passagem do feto no canal de parto infectado, ou por via ascendente após rotura prematura de membranas, os recém-nascidos podem apresentar 3 tipos de manifestação da doença:

- Doença localizada à pele, olhos e orofaringe - surge 4 a 5 dias pós-parto;
- Encefalite com ou sem atingimento da pele, olhos e orofaringe - aparece 11 a 12 dias pós-parto;
- Doença disseminada atingindo o sistema nervoso central, pulmões, coração, olhos e pele - a qual se manifesta geralmente 17 a 18 dias pós-parto, e apresenta uma elevada taxa de mortalidade (80%).

A infecção pós-parto é responsável por 5 a 10% dos recém-nascidos infectados por *Herpesvírus*, e a contaminação tem origem materna ou ambiental, a partir do contacto directo com lesões de HSV orolabial (Azoulay M. e col. 1992 [16]).

As lesões histológicas de infecção placentar pelo HSV correspondem a uma corioamniotite aguda linfocitária e plasmocitária ou a lesões de vilite aguda ou crónica. As inclusões intranucleares de HSV são muito raras (Blanc W. e col. 1981 [27]).

DIAGNÓSTICO

Das várias modalidades de diagnóstico virológico, a técnica de referência é o isolamento viral em cultura celular (Azoulay M. e col. 1992 [16]).

TRATAMENTO NA GRAVIDEZ

Os meios de prevenção da infecção neonatal por HSV são de 3 tipos: higiene local e geral, a cesariana e a quimioterapia antivírica. Além das medidas de higiene local, devemos salientar que o papel dos médicos na higiene geral é muito importante, e deve incluir um exame clínico cuidadoso, complementado com exame do colo do útero, exame do períneo e um interrogatório bem feito no início e no final da gravidez, visando a identificação de possíveis sinais de risco: antecedentes de lesões genitais suspeitas, episódios de sintomatologia geral, pródromos, recorrências, e a existência de lesões genitais no parceiro sexual.

Perante uma infecção genital por *Herpesvírus* durante a gravidez, é importante diferenciar, através da anamnese, entre uma infecção primária e uma recorrência. No caso de infecção primária saber se se trata duma verdadeira infecção primária, ou de uma primeira localização genital duma infecção pré-existente. Neste caso, a determinação de anticorpos HSV na fase aguda é útil, porque a sua ausência traduz uma infecção primária verdadeira, situação materna de mais elevado risco.

O tipo de parto recomendado, nos casos de infecção primária, ocorrendo até um mês pré-parto, é a cesariana electiva, antes de haver rotura prematura de membranas, porque a excreção viral persiste durante 3 semanas. A indicação de cesariana electiva mantem-se, mesmo que se tenha ministrado à grávida aciclovir, o que é discutível, porque não se pode obter uma negativação completa e definitiva da excreção vírica (Azoulay M. e col. 1992 [16]; Catalano P. e col. 1991 [46]).

Nos casos de *Herpesvírus* recorrente ou da existência de antecedentes de HSV na grávida, o tipo de parto recomendado depende do exame ginecológico, realizado idealmente pré-parto, ou, em alternativa, intra-parto. Se houver lesões clínicas, deve-se optar pela cesariana electiva; se não forem visíveis lesões genitais não se interfere na evolução normal do trabalho de parto, o qual pode ser eutócico, e a cesariana só será realizada por motivos de ordem obstétrica.

Nahmias A. e col. 1983 [204], concluíram que 4 a 6 horas após a rotura prematura de membranas seria o limite de tempo, a partir do qual seria de recear a contaminação fetal, e que, nesse caso, a prática da cesariana, só como atitude preventiva de HSV neonatal, deveria ser repensada.

O modo de acção do aciclovir, inibindo electivamente a multiplicação viral, sem interferir com o metabolismo celular normal, permitiria a sua utilização na gravidez (Delcroix M. e col. 1993 [64]). Contudo, embora os estudos na experiência animal não tenham mostrado efeitos teratogénicos evidentes, a ministração de aciclovir, durante a gravidez, deve ser reservada, na actualidade, aos casos graves de HSV: infecção disseminada ou infecção primária complicada (Osborne N. e col. 1990 [216]; Siboulet A. e col. 1991 [279]; Azoulay M. e col. 1992 [16]; Gilbert G. e col. 1993 [94]).

Como o *Herpesvírus* não é um contaminante habitual do leite materno, a amamentação oral não está contra-indicada, excepto se houver lesões herpéticas no seio materno (Azoulay M. e col. 1992 [16]). O tratamento das lesões de HSV com aciclovir é compatível com a amamentação (Sullivan C. e col. 1993 [296]).

4.2.2. *Papilomavírus humano* (HPV)

EPIDEMIOLOGIA

A ocorrência de citologia anormal na gravidez é um problema cada vez mais frequente, afectando mais de 5% das grávidas. A idade média de aparecimento de lesões precursoras da neoplasia cervical tem diminuido, e, por isso, a probabilidade de surgirem na idade fértil, e logicamente, durante a gravidez, é cada vez mais elevada. Todos estes factos motivaram a

inclusão da realização da citologia cervico-vaginal na prática clínica corrente da 1ª consulta pré-natal (Wright C. e col. 1993 [327]).

As infecções latentes, que correspondem à presença de sequências de ADN de HPV sem lesão detectável por citologia, colposcopia e histologia, são diagnosticadas em 10% das mulheres (Villiers E. e col. 1992 [313]).

Os médicos são cada vez mais confrontados com infecções por HPV durante a vigilância pré-natal. A sua exacta prevalência é desconhecida, variando entre 2% e 46%, conforme forem consideradas as lesões clínicas, subclínicas, ou as infecções latentes (Rando R. e col. 1989 [240]; Sadoul G. e col. 1991 [266]; Schneider A., e col. 1988 [271]).

Mota J. e col. 1994 [199], constataram uma prevalência global de infecção por HPV na gravidez de 12%, considerando as lesões clínicas e subclínicas.

Rando R. e col. 1989 [240], obtiveram uma prevalência da infecção por HPV de 21% no primeiro trimestre da gravidez, de 46% no 3º trimestre da gravidez, e de 17% no pós-parto. Schneider A. e col. 1988 [271], referem uma taxa de infecção latente por HPV de 28% na gravidez, comparativamente a 12,5% na população não grávida.

Varizo A. e col. 1995 [311], constataram uma prevalência de lesões intra-epiteliais pavimentosas (SIL), na gravidez, de 3,4%, sendo 76% de baixo grau (LSIL), e 24% de alto grau (HSIL). Em 95% dos casos de SIL, independentemente da sua gravidade, verificou-se a presença de uma infecção por HPV associada.

CLÍNICA E IMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

As infecções por HPV podem ser sintomáticas, ocasionando um prurido vulvo-vaginal, uma infecção, uma ulceração ou uma hemorragia, e, indirectamente, contribuirem para as infecções fetais, a rotura prematura de membranas e a corioamniotite.

Falcinelli C. e col. 1993 [72], concluíram que a infecção genital por HPV não se associava directamente ao parto pré-termo, e que na sua etiologia estariam implicados outros agentes infecciosos.

Nas complicações maternas das infecções por HPV, devemos referir o 1º caso de morte materna às 20 semanas de gravidez por papilomatose laríngea crónica, que se agudizou na gravidez, tendo sido detectada, na autópsia do fragmento laríngeo hipertrofiado, uma infecção por *Papilomavírus humano* de tipo 11(Helmrich G. e col. 1992 [118]).

Tem sido referida a deiscência de episiorrafias, como complicação materna das infecções por HPV (Wright C. e col. 1993 [327]; Pereira J. e col. 1992 [228]).

Por vezes, as infecções clínicas por HPV são tão exofíticas e volumosas que podem obstruir o canal de parto, impedindo o parto por via vaginal.

O maior risco para o recém-nascido é a transmissão de uma infecção por HPV durante o parto, ocasionando uma papilomatose laríngea juvenil, que, por vezes, é assintomática, mas geralmente provoca modificações da voz, dispneia, ou tosse. Habitualmente, surge antes dos 5 anos de idade e em 10% dos casos pode causar um quadro de stress respiratório agudo, de mau prognóstico. A maioria das crianças atingidas são filhas de mães com infecções por HPV de tipo exofítico.na gravidez.

Os tipos de *Papilomavírus humano* (6 e 11) são os mesmos que são encontrados nas cordas vocais afectadas e nos casos de infecções por HPV da área anogenital (Cook T. e col. 1973 [53]; Quick C. e col. 1980 [238]). Contudo, o risco de aparecimento da papilomatose laríngea juvenil é muito baixo, relativamente ao número de casos de infecção materna por HPV, e foi referido como sendo de 1 por cada 1500 grávidas com infecção genital por HPV exofítico (Shah K. e col. 1986 [276]), mas o risco seria maior nos casos de rotura prematura de membranas ou de trabalho de parto prolongado (Azoulay M. e col. 1992 [16]).

A transmissão do vírus, a partir de lesões subclínicas ou latentes, é possível, mas ainda não está definitivamente provada.

A contaminação por via intra-uterina, por deglutição do líquido amniótico, foi sugerida por Sedlacek T. e col. 1989 [274], e, se os seus resultados forem confirmados, o risco de transmissão neonatal será muito mais importante, do que actualmente é considerado (Azoulay M. e col. 1992 [16]).

DIAGNÓSTICO

O aumento da tolerância imunitária e o aparecimento de ectropion fazem com que a gravidez seja um período privilegiado de recrudescência e virulência viral, exigindo uma vigilância citológica e colposcópica regular (Siboulet A. e col. 1991 [279]).

A distribuição das lesões clínicas e subclínicas é idêntica à das mulheres não-grávidas, e a maioria das grávidas com infecção cervical por HPV são assintomáticas e apresentam lesões planas subclínicas.

O rastreio deve ser realizado por citologia cervico-vaginal, a qual, se anormal, deve conduzir a um exame colposcópico, que é facilitado na gravidez, pela exteriorização da junção escamo-colunar (Azoulay M. e col. 1992 [16]; Wright C. e col. 1993 [327]).

Na gravidez, o colo do útero apresenta uma congestão vascular e uma decidualização do estroma. As glândulas endocervicais são hiperplásicas e a zona de transformação é recoberta por um epitélio metaplásico, geralmente imaturo, que ao exame colposcópico pode ser difícil de interpretar (Bakri Y. e col. 1990 [18]), simulando mesmo um carcinoma invasivo. Perante um aspecto colposcópico anormal, deve ser realizada uma biópsia, sob controlo colposcópico, e a conduta clínica será baseada no resultado histológico, como nas mulheres não-grávidas, mas, por vezes, condicionada pela idade gestacional da grávida (Azoulay M. e col. 1992 [16]; Wright C. e col. 1993 [327]).

Ritter J. e col. 1994 [252], estudaram 210 grávidas com anormalidades cervicais e concluíram que o melhor meio de estudo para avaliar um colo uterino anormal é a colposcopia com biópsia dirigida, que apresenta uma sensibilidade de 91%, uma especificidade de 100%, um valor predictivo positivo de 100% e um valor predictivo negativo de 73%, para uma prevalência de lesões de 80%.

A biópsia deverá ser realizada preferencialmente no 1° trimestre da gravidez, porque o risco hemorrágico é menor (Azoulay M. e col. 1992 [16]), mas não há qualquer contra-indicação à realização de biópsias na gravidez (Osborne N. e col. 1990 [216]; Mota J. e col. 1994 [199]), podendo ser realizada em qualquer trimestre da gravidez, utilizando pinça de biópsia pouco traumatizante e posterior tamponamento vaginal (Mota J. e col. 1995 [197]). O risco de complicações hemorrágicas é extremamente reduzido - 0,6% (Ritter J. e col. 1994 [252]).

TRATAMENTO NA GRAVIDEZ

Na presença de infecção do tracto genital inferior por HPV, durante a gravidez, é necessário actuar ao nível dos co-factores (suspender o consumo de tabaco, tratar outras doenças sexualmente transmissíveis associadas, aconselhar relações sexuais protegidas, reforço dietético, etc.) (Siboulet A. e col. 1991 [279]).

As lesões intra-epiteliais pavimentosas do colo do útero não requerem tratamento durante a gravidez, pois os tipos de HPV detectados não são os habitualmente implicados na etiologia da papilomatose laríngea juvenil. Após prévia biópsia, a citologia cervico-vaginal e o exame colposcópico realizados de 3 em 3 meses, são suficientes para diagnosticar e vigiar estas lesões (Azoulay M. e col. 1992 [16]). No entanto, alguns autores (Lynch P. 1985 [161], Wright C. e col. 1993 [327]), são de opinião que as lesões intra-epiteliais pavimentosas de baixo grau (LSIL), devem ser diagnosticadas às 16-18 semanas de gravidez, e reavaliadas por citologia e colposcopia às 28 semanas de gravidez. Se a lesão permanecer estável, deverá ser reavaliada 12 semanas pós-parto, caso contrário, pode-se optar por realizar o tratamento

conservador com ácido tricloroacético ou tratamento físico com crioterapia, no decurso da gravidez, e realizar nova reavaliação, 8 a 12 semanas pós-parto (Peterson I. e col. 1989 [231]). A justificação para o tratamento destas infecções por HPV é consequência das complicações associadas, que incluem, além da deiscência da episiorrafia, a distocia cervical e a hemorragia intra ou pós-parto (Wright C. e col. 1993 [327]).

Nas lesões intra-epiteliais pavimentosas de alto grau (HSIL), as grávidas devem ser observadas com intervalos de 8 a 10 semanas, por citologia e colposcopia. Se a lesão permanecer estável, devem ser reavaliadas e tratadas 8 a 12 semanas pós-parto (Wright C. e col. 1993 [327]). Nos casos de lesão instável, deve ser tratada como um carcinoma micro-invasor, ou por conização cirúrgica intra-parto, ou, se houver sinais de alto risco, com particular invasão profunda do estroma ou atingimento do espaço vascular linfático, por cesariana e histerectomia total com conservação dos anexos, logo que haja maturidade pulmonar fetal.

Assim, nos casos de suspeita citológica ou colposcópica de micro-invasão e nas situações em que os limites da lesão não são totalmente visíveis ao exame colposcópico, poderá optar-se por uma conização durante a gravidez, procedimento que não é, contudo, totalmente isento de riscos (hemorragia, abortamento, trabalho de parto pré-termo) (Daskal J. e col. 1968 [61]; Hacker N. e col. 1982 [106]; Azoulay M. e col. 1992 [16]), e que, a ser realizada, o deverá ser preferencialmente antes das 20 semanas de gravidez (Burghardt E. e col. 1991 [35]).

Marder S. e col. 1995 [163], estudando 163 grávidas previamente submetidas a conização, concluíram que este tipo de intervenção cirúrgica não constituiria, por si só, um factor de risco de atraso de crescimento intra-uterino, de prematuridade ou de rotura prematura de membranas, na gravidez subsequente. Resultados idênticos foram, também, recentemente referidos por Mercer B. e col. 1995 [182].

Nas situações de neoplasia invasora, a decisão entre tratar imediatamente ou tomar uma atitude expectante até à obtenção da maturidade fetal, é difícil e terá de ser realizada caso a caso, após prévio consenso médico-paciente. Se o diagnóstico for feito no início da gravidez, deverá ser realizada imediatamente uma histerectomia radical com preservação dos anexos, previligiando a saúde materna em detrimento da gravidez. Se o diagnóstico for feito numa fase avançada da gravidez, o tratamento deverá ser adiado algumas semanas, até à obtenção da viabilidade fetal, optando-se depois por uma cesariana electiva e histerectomia total (Wright C. e col. 1993 [327]).

As infecções cervicais, vaginais e vulvo-perineais por HPV exofítico, por serem contagiosas para o recém-nascido, devem ser tratadas no decurso da gravidez, dependendo o tipo de tratamento a efectuar das dimensões das lesões.

Nas lesões de reduzida dimensão, a aplicação de ácido tricloroacético poderá reduzir totalmente as lesões, desobstruindo o canal do parto, e deste modo, vir a possibilitar um parto eutócico (Siboulet A. e col. 1991 [279]; Azoulay M. e col. 1992 [16]). O ácido tricloroacético não é teratogénico e não apresenta efeitos laterais. O tratamento deverá ser feito idealmente no 3° trimestre da gravidez, aplicando-o localmente, 3 vezes por semana, durante 3 semanas consecutivas.

Os outros tratamentos tópicos, como o fluorouracilo, a podofilina e o interferão, são de evitar, porque são teratogénicos para o feto e tóxicos para a mãe, devido à reabsorção dos produtos pelas mucosas hipervascularizadas.

A crioterapia poderá ser também utilizada de forma segura e eficaz na gravidez, nos dois últimos trimestres, no tratamento das lesões cervicais focais. Os recém-nascidos não são afectados e não ocasiona um aumento de frequência de rotura prematura de membranas, nem de ameaça ou de trabalho de parto pré-termo (Bergman A. e col. 1987 [24]).

Nas lesões de grande dimensão e/ou extensão, o *laser* CO2 é o tratamento de eleição, e utilizado no 3° trimestre da gravidez, permite obter uma percentagem de cura de aproximadamente 95%, sendo quase nulas (2%) as recidivas (Ferenczy A. e col. 1990 [76]; Mazziotti F. e col. 1993 [170]; Schwartz D. e col. 1988 [273]; Sullivan C. e col. 1993 [296]).

O tratamento com *laser* apresenta muitas vantagens relativamente a outras modalidades terapêuticas, nomeadamente, permite a excisão das lesões visíveis, não ocasiona cicatrizes pós--terapêuticas, diminui a dor e a hemorragia, é desprovida de toxicidade sistémica, dá diminuta destruição e necrose dos tecidos, e finalmente, reduz as taxas de recorrência e de contaminação fetal (Adelson M. e col. 1990 [3]).

Uma lesão viral por HPV não constitui uma indicação para cesariana electiva (Siboulet A. e col. 1991 [279]; Azoulay M. e col. 1992 [16]). A cesariana só deverá ser realizada nas grávidas com infecção por HPV exofítico, se o diagnóstico tiver sido realizado muito tardiamente, impedindo um tratamento local bem sucedido. Neste caso, a cesariana deverá ser realizada, antes da rotura prematura de membranas.

A detecção dos diferentes tipos de HPV, através das técnicas de biologia molecular, poderá contribuir no futuro, para a orientação da conduta clínica nas grávidas. Assim, a descoberta dos tipos 6 ou 11, que são susceptíveis de infectar o recém-nascido, será um elemento útil para o clínico que deverá tomar a decisão de tratar a grávida pré-parto (Azoulay M. e col. 1992 [16]; Monsonego J., 1994 [189]).

4.3. PARASITÁRIAS

4.3.1. *Trichomonas vaginalis*

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de *Trichomonas vaginalis* tem sido referida por vários autores (Cotch M. e col. 1990 [56]; Minkoff H. e col. 1984 [187]) como variando entre 12 e 30%. Contudo, metade das grávidas com infecção genital por *Trichomonas vaginalis* são assintomáticas (Charles D. e col. 1993 [49]).

O diagnóstico desta infecção é importante na gravidez, devido à sua frequente associação com outras doenças sexualmente transmissíveis, particularmente, com a *Neisseria gonorrhoeae*. Tem sido referido, que 1/3 das grávidas com *Trichomonas vaginalis* apresenta também *Neisseria gonorrhoeae*, e vice-versa (Charles D. e col. 1993 [49]).

CLÍNICA E IMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

A *Trichomonas vaginalis* parece não ter muitos efeitos adversos na gravidez, mas 5% dos recém-nascidos do sexo feminino, filhos de mães com infecção genital por este protozoário, vão contrair uma infecção vaginal ou urinária (Al-Salihi F. e col. 1974 [4]), representando esta transmissão perinatal, a única forma de transmissão não-venérea (Bramley M. e col. 1976 [32]).

Vários autores (Heine P. e col. 1993 [115]; Cotch M. 1990 [56]), referem que a *Trichomonas vaginalis* está implicada na patogénese do parto pré-termo, da rotura prematura de membranas e nas infecções pós-operatórias do tracto genital superior.

Hardy P. e col. 1984 [108], referem que a identificação da *Trichomonas vaginalis* por exame cultural no 3º trimestre da gravidez, associava-se a uma ligeira redução, estatisticamente significativa, da idade gestacional no parto (38,2 semanas nas grávidas com exame cultural positivo e 39,5 semanas nas grávidas em que o exame cultural não identificava este protozoário).

Minkoff H. e col. 1984 [187], referem uma associação entre a identificação de *Trichomonas vaginalis* e a rotura prematura de membranas.

Há uma associação entre infecção genital por *Trichomonas vaginalis* e infecções pós--abortamento e pós-cesariana (Hume J. 1978 [130]; Morton K. e col. 1990 [192]).

Embora ainda não tenha sido demonstrado na *Trichomonas vaginalis*, verificou-se, relativamente à *Trichomonas tenax*, uma produção de factores (fosfolipases, proteases com actividade sobre as colagenases, e citotoxinas) que degradam o colagénio de tipo de I, III, IV e V (Bozner P. e col. 1991 [31]), o que poderá explicar a acção da *Trichomonas vaginalis* nas referidas complicações obstétricas. Contudo, a associação entre *Trichomonas vaginalis* e prematuridade não é linear, devido à relação próxima entre *Trichomonas vaginalis* e vaginose bacteriana. Até hoje, o efeito da *Trichomonas vaginalis* na gravidez não foi distintamente diferenciado do efeito da vaginose bacteriana, e, consequentemente, está por demonstrar um efeito independente da *Trichomonas vaginalis* sobre a gravidez (Charles D. e col. 1993 [49]).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico desta infecção genital é idêntico ao realizado na mulher não grávida.

TRATAMENTO NA GRAVIDEZ

Não está claramente demonstrada, na espécie humana, uma associação entre a ministração de metronidazol e efeitos teratogénicos (Charles D. e col. 1993 [49]; Heine P. e col. 1993 [115]; Burtin P. e col. 1995 [38]). Contudo, há um amplo consenso médico de adiar o tratamento, só o efectuando após estar ultrapassado o período de embriogénese.

No 2° e 3° trimestres da gravidez, o tratamento recomendado pelo Centro de Doenças Infecciosas/Centro de Controlo de Doenças de Atlanta (E.U.A.) é a unidose de 2 gramas de metronidazol "per os", e o tratamento concomitante do parceiro sexual, com a mesma dose e igual fármaco. Os efeitos laterais incluem: náuseas, gosto metálico, cefaleias, zumbidos e urina escurecida. O consumo de álcool é desaconselhado, nas 24 horas seguintes à ministração do metronidazol, para evitar um síndrome idêntico ao do dissulfiram, em que a ingestão contemporânea de álcool causa violentas náuseas.

O metronidazol é excretado no leite materno. Por isso, a amamentação deve ser suspensa, durante 24 horas, para permitir a excreção da droga (Sullivan C. e col. 1993 [296]).

Heine P. e col. 1993 [115], consideram que o rastreio e tratamento das infecções genitais por *Trichomonas vaginalis* deverá ser realizado por rotina, previamente às intervenções cirúrgicas do tracto genital, e, também, durante a gravidez.

O uso de clotrimazol tópico, na dose de 100 mg/dia, durante 2 semanas, pode ser eficaz no tratamento sintomático de grávidas no 1° trimestre da gravidez, sendo a percentagem de cura de 48-81%. Contudo, as recidivas são muito frequentes (Sullivan C. e col. 1993 [296]).

4.4. FÚNGICAS

4.4.1. Candidose

Candida albicans
Candida glabrata
Candida guillermondii
Candida Kruzei

EPIDEMIOLOGIA

Durante a gravidez, a vagina apresenta uma maior susceptibilidade às infecções, originando uma alta incidência de colonização ou mesmo de infecção sintomática por *Candida albicans*.

Quer as manifestações sintomáticas, quer as recorrências, surgem com maior frequência no 3° trimestre da gravidez. Os níveis elevados de estrogénios, ao aumentarem o teor de glicogénio no meio vaginal, vão originar uma fonte suplementar de carbono, permitindo que este fungo cresça e se multiplique. Por outro lado, os estrogénios vão, também, acentuar a receptividade das células epiteliais vaginais, à adesão da *Candida albicans* (Sobel J., 1990 [286]).

A prevalência de *Candida albicans* nas grávidas pode atingir os 50%, no último trimestre da gravidez. A prevalência de *Candida albicans* assintomática na grávida é igual à verificada na mulher não grávida (Siboulet A. e col. 1991 [279]).

CLÍNICA E IMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

Na grávida, há um recrudescimento das micoses genitais, e o recém-nascido pode ser infectado durante a sua passagem no canal de parto, mas, geralmente, não apresenta nenhuma lesão grave. Excepcionalmente, foram descritas graves lesões cutâneo-mucosas associadas a lesões viscerais, por vezes mortais (Siboulet A. e col. 1991 [279]).

A colonização vaginal de *Candida albicans* não se correlaciona com o parto pré-termo, a rotura prematura de membranas pré-termo, e o atraso de crescimento intra-uterino, segundo vários autores (Hardy P. e col. 1984 [108]; Minkoff H. e col. 1984 [187]; Martius J. e col. 1988 [167]; McDonald H. e col. 1991 [173]). No entanto, a *Candida albicans* tem sido ocasionalmente isolada no líquido amniótico de grávidas em trabalho de parto pré-termo (Gravett M. e col. 1986 [101]).

Mazor M. e col. 1993 [169], referem um caso de infecção intra-amniótica por *Candida albicans*, numa grávida assintomática com rotura prematura de membranas pré-termo.

A *Candida albicans* parece ter um baixo potencial de invasão do tracto genital superior (Charles D. e col. 1993 [49]), mas, nos casos raros, da sua identificação no líquido amniótico, o prognóstico é mau, tendo sido referidas taxas de mortalidade de 30%, geralmente por pneumonia (Chaim W. e col. 1992 [48]).

A maior frequência de recidivas de vulvovaginite por *Candida albicans*, sobretudo, no 3° trimestre da gravidez, pode causar graves distúrbios do foro psíquico, e indirectamente, ter repercussões no peso do recém-nascido (Rothberg A. e col. 1991 [262]).

DIAGNÓSTICO

Deve ser realizado inicialmente por exame a fresco, mas, devido à elevada percentagem de recorrências na gravidez, pode ser aconselhável realizar o exame cultural, para eventual identificação de outra estirpe de fungos, geralmente mais resistentes à terapêutica.

TRATAMENTO NA GRAVIDEZ

O tratamento da vulvovaginite aguda por *Candida albicans*, na gravidez, é problemático, porque a resposta clínica ao tratamento é mais lenta e as recorrências são mais frequentes. A maioria dos antifúngicos tópicos é eficaz, sobretudo, se ministrados durante períodos de 1 a 2 semanas. Embora a absorção sistémica dos antifúngicos tópicos seja mínima, o seu uso liberal no 1° trimestre da gravidez, deve ter em conta o risco-benefício decorrente da sua ministração.

5. PATOLOGIA INFECCIOSA CERVICO-VAGINAL NA GRAVIDEZ - CONTRIBUIÇÃO PESSOAL

5. 1. OBJECTIVOS

Os objectivos do presente estudo prospectivo, englobaram:

- Determinar a prevalência das infecções cervico-vaginais na gravidez, em população referenciada para uma Consulta Especializada, e caracterizada por ser proveniente de uma Consulta Externa de um Hospital Central;
- Avaliar o valor informativo do estudo cervico-vaginal citológico, colposcópico e microbiológico na gravidez, nos casos de infecções cervico-vaginais;
- Verificar o impacto das infecções cervico-vaginais e do seu tratamento, durante a gravidez, no prognóstico materno-fetal;
- Definir a população de grávidas com risco de infecção cervico-vaginal.

5.2. METODOLOGIA

Na população estudada, foi utilizado o preenchimento de fichas protocoladas adoptadas na Consulta de Patologia do Tracto Genital Inferior e Colposcopia (*Quadros 15 e 16*), abordando o interrogatório preliminar os seguintes parâmetros: identificação, idade, motivo da consulta, data da última menstruação e data provável do parto, existência de sintomatologia de exsudado cervico-vaginal, antecedentes de patologia do tracto genital inferior, hábitos tabágicos, anticoncepção oral prévia, e patologia materna associada. A ficha incluía ainda um local para a descrição textual e gráfica das lesões observadas no tracto genital inferior, e para o registo dos resultados obtidos no exame directo e/ou cultural, especificando, quer os resultados microbiológicos, quer, também, os resultados histológicos. Os locais de biópsia eram também registados, assim como o tratamento médico-cirúrgico, eventualmente realizado. Sempre que foram necessárias consultas subsequentes, foi seguida a metodologia de registo das informações obtidas, quer pelos exames microbiológicos, quer pelos exames colposcópicos, quer, ainda, pelos exames histológicos. Todos os tipos de tratamento médico, incluindo fármaco(s) ministrado(s) e duração da terapêutica, foram sistematicamente arquivados nas fichas protocoladas. Os tratamentos cirúrgicos e as biópsias efectuadas foram assinalados nas folhas protocoladas, e, também, num livro de registo cirúrgico.

A conduta adoptada e os meios utilizados nos diversos exames complementares de diagnóstico são descritos pormenorizadamente nos parágrafos seguintes.

A colheita para citologia cervico-vaginal foi realizada, na primeira consulta pré-natal, em 2 lâminas, sendo o material colhido inicialmente do fundo de saco vaginal com a espátula de Ayre, e posteriormente da junção escamo-colunar e endocolo com o cervex-brush, e imediatamente fixadas e identificadas, para posterior envio ao Laboratório de Anatomia Patológica. A classificação da citologia cervico-vaginal foi realizada segundo o Sistema de Bethesda, após a 2ª revisão, efectuada em 1991[330] .

O exame colposcópico e a colheita de material para exame microbiológico foram realizados, cumprindo sistematicamente e cronológicamente, as seguintes etapas:

- Elaboração da história clínica;
- Inspecção dos orgãos genitais externos;
- Introdução de espéculo vaginal descartável;
- Colheita de material vaginal para exame microbiológico;
- Colheita de material endocervical para exame microbiológico;
- 1ª observação colposcópica a fresco e após limpeza com soro fisiológico;

- 2ª observação colposcópica dos vasos sanguíneos com filtro verde;
- 3ª observação colposcópica após aplicação de ácido acético a 3% ou 5%;
- 4ª observação colposcópica após aplicação de lugol (Teste de Schiller);
- 5ª observação colposcópica após remoção do lugol com bissulfito de sódio;
- Eventual biópsia cervical e/ou vaginal dirigida sob controlo colposcópico;
- Vulvoscopia e perineoscopia, repetindo os reagentes, mas usando o ácido acético a 5%;
- Eventual biópsia vulvar e/ou perineal;
- Hemostase;
- Correcto preenchimento da ficha de exame colposcópico.

A colposcopia foi realizada, utilizando um colposcópio Toitu, stereo model CP-82, e a imagem colposcópica visualizada foi classificada de acordo com a Classificação Colposcópica Internacional, aprovada no 7º Congresso Mundial de Patologia Cervical e Colposcopia, realizado em Roma (1990) (*Quadro 3*). Na presença de 2 ou mais aspectos colposcópicos anormais, foi considerado o aspecto colposcópico anormal predominante. Contudo, o aspecto colposcópico anormal micropapilar foi subdividido em 2 grupos, com e sem eixo, consoante se visualizava ou não, a presença dum eixo central vascular, respectivamente.

Nas grávidas com aspecto colposcópico anormal, procedeu-se à realização de biópsias dirigidas sob controlo colposcópico. Nas localizações cervicais foram utilizadas as pinças de biópsia de Eppendorf ou de Schumaker de pontas terminais redondas, enquanto nas outras localizações, optou-se por realizar as biópsias com um biótomo de 3 ou 5 mm, consoante a extensão das lesões. Exceptuando os casos clínicos de grávidas com citologias fortemente sugestivas de malignidade, em que a biópsia cervical foi realizada independentemente da idade gestacional em causa, nas outras situações clínicas optou-se por praticar a biópsia cervical entre as 13 e as 36 semanas de gravidez. Sempre que foi julgado necessário à completa hemostase, procedeu-se a tamponamento vaginal posterior de 8 a 12 horas, e, com este tipo de conduta, não tivemos qualquer complicação.

A metodologia seguida na sequência das colheitas foi por nós estabelecida, após estudos prévios realizados em estreita colaboração com o Serviço de Microbiologia, de modo a obter uma colheita de material vaginal e cervical, que fosse considerada qualitativa e quantitativamente adequada. A primeira colheita foi sistematicamente realizada no fundo de saco vaginal, para exame directo. No exame directo foram observadas ao microscópio 3 lâminas: 1ª lâmina - exsudado vaginal; 2ª lâmina - exsudado vaginal + soro fisiológico e uma 3ª lâmina - exsudado vaginal + hidróxido de potássio a 10%. Em seguida, foi feita colheita de material vaginal para exame cultural. Finalmente, procedeu-se à colheita de amostras endocervicais, respeitando, sistematicamente, a seguinte ordem de colheita:

1º - meio de cultura para Micoplasmas - porque não deve ser contaminado com sangue;
2º - meio de cultura para Chlamydias - colhido por escovilhão abrasivo e fixado em metanol;
3º - meio de cultura para Herpes - fixado em acetona;
4º - restantes meios de cultura.

No estudo microbiológico, os diferentes meios utilizados para cultura, identificação e testes de sensibilidade aos quimioterápicos foram os seguintes:

* Columbia ANC com 5% de eritrócitos de carneiro - gelose agar (*Bio-Mérieux*);
* Chocolate polyvitex - chocolate agar (*Bio-Mérieux*);
* Chocolate polyvitex com VCAT 2 - chocolate agar (*Bio-Mérieux*);
* Meio de Sabouraud com cloranfenicol e gentamicina - gelose agar (*Pasteur*);
* Meio Trichomonas nº 2 (*Oxoid*);
* Gelose sangue Brucella;
* "Chlamydia direct IF identification" (*Bio-Mérieux*);
* "Vidas Chlamydia" - detecção imunoenzimática (*Bio-Mérieux*);

* "HSV direct IF identification" (*Pathfinder*) - visando a detecção de antigénios com anticorpos monoclonais isotiocianato de fluoresceína conjugados antiHSV 1 e antiHSV-2;
* "Mycoplasma IST" (*Bio-Mérieux*);
* "Latest" strepto (*Menarini diagnostics*);
* Cartas de identificação e sensibilidade do sistema Vitek: NHI; YBC; TA; GP1 (*Bio-Mérieux*)

A valorização laboratorial dos exames bacteriológicos foi realizada de acordo com a informação clínica e as características dos agentes encontrados. Assim, foram valorizados, quando presentes - *Neisseria gonorrhoeae; Trichomonas vaginalis* e *Chlamydia trachomatis*.

Outras bactérias, e porque são parte integrante do ecossistema vaginal, só foram valorizadas quando isoladas em cultura pura ou abundante, tendo sido utilizados como critérios de valorização:

- *Mycoplasma hominis* - quando o crescimento foi $\geq 10^4$ UFC/ml;
- *Ureaplasma urealyticum* - quando o crescimento foi $\geq 10^4$ UFC/ml;
- *Gardnerella vaginalis* - crescimento em pelo menos 3/4 da placa;
- *Streptococcus agalactiae, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Candida albicans* e outras estirpes de *Candida, Enterobacteriáceas* e outras - crescimento em pelo menos 1/2 da placa.

Na interpretação dos resultados foi ainda considerado como critério de aceitabilidade da amostra para o *herpesvírus* (HSV), a presença de, pelo menos, 25 células por lâmina, e de positividade, a presença de uma ou mais células com fluorescência específica.

Após a identificação do(s) agente(s) causal(is), ministrou-se a terapêutica antibiótica adequada ao casal e repetiu-se o exame cultural pós-tratamento, para eventual confirmação da cura, por critérios microbiológicos. A terapêutica anti-infecciosa ministrada às grávidas, de acordo com o(s) agente(s) infeccioso(s) isolado(s), foi a seguinte (*Quadro 14*):

Agente etiológico	Terapêutica
Candidose	Eco, keto ou miconazol tópico
Vaginose	Metronidazol tópico, após o 1° trimestre da gravidez
Trichomonas vaginalis	Metronidazol tópico, após o 1° trimestre da gravidez
Chlamydia trachomatis	Eritromicina "per os"
Neisseria gonorrhoeae	Penicilina G benzatínica I.M.
Herpesvírus	Aciclovir tópico
Ureaplasma urealyticum	Terapêutica orientada pelo antibiograma *
Mycoplasma hominis	Terapêutica orientada pelo antibiograma *
Escherichia coli	Terapêutica orientada pelo antibiograma *
Streptococcus agalactiae	Terapêutica orientada pelo antibiograma *
Staphylococcus aureus	Terapêutica orientada pelo antibiograma *

(* - considerando os riscos embrio-fetais)

Quadro 14

Terapêutica anti-infecciosa ministrada durante a gravidez

Nos casos de infecção por *Papilomavírus humano* (HPV), confirmada por exame histológico, o tratamento efectuado durante a gravidez foi condicionado pelo tipo morfológico. Assim, nas formas planas ou invertidas, optámos por tratar as zonas afectadas com ácido tricloroacético a 80%, enquanto nas formas exofíticas foi realizada inicialmente cesariana electiva, e, mais recentemente, devido à disponibilidade de laser, foram as mesmas tratadas no decurso da gravidez com vaporização *laser*, e nos casos de tratamento bem sucedido, não condicionámos a via do parto. Simultaneamente, foi sistematicamente realizado o rastreio de infecção concomitante do parceiro sexual

H.S.J. **F.M.P.**

CONSULTA DE PATOLOGIA DO TRACTO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA

SERVIÇO DE OBSTETRÍCIA - DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA - PORTO /1

Nome: .....

Idade: ..... **anos | Profissão:** ..... **| Processo nº:** .....

Residência: ..... **| Telefone nº:** .....

1ª consulta em ...../ ...../.....

- Motivo:

◆ Citologia anormal □ (data: ...../...../.....) (nº laboratorial: ...../.....)

Alterações reactivas reparativas:

- Inflamação: ..... | Infecção: ..... | Outras: .....

Alterações das células epiteliais:

- Células atípicas de significado indeterminado □
- Lesão intra-epitelial de: Baixo grau □ | Alto grau □
- Carcinoma epidermóide □

◆ Eritroplasia cervical □

◆ Outras □ .....

DUM: ..../...../..... | Semanas de gravidez: ..... | DPP: ..../ ..... / .....

Gesta: ..... | Paridade: ..... | Antecedentes obstétricos: .....

Anticoncepção oral: Sim □ (..... meses / anos) | Não □

Hábitos tabágicos: Sim □ (nº de cigarros / dia: .....) | Não □

Infecções do tracto urinário / leucorreia frequente: Sim □ | Não □

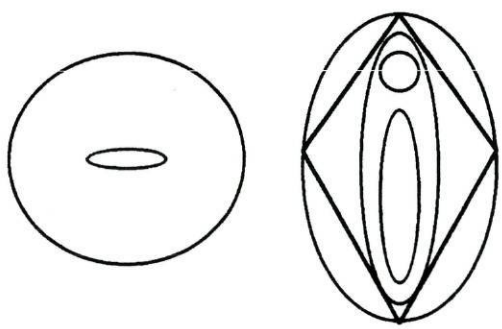
Tratamentos cirúrgicos anteriores do tracto genital inferior: Sim □ (..... meses / anos) | Não □

Outras informações relevantes:.....

Exame colposcópico

- I - Colposcopia normal □ Junção escamo-colunar: Sim □ | Não □
- II - Colposcopia anormal □ Zona de transformação

	Dentro	Fora
1 - Leucoplasia	□	□
2 - Epitélio branco	□	□
3 - Ponteado	□	□
4 - Mosaico	□	□
5 - Zona iodo-negativa	□	□
6 - Vasos atípicos	□	□
7 - Micropapilar com eixo	□	□
8 - Micropapilar sem eixo	□	□



(b) - local de biópsia

- III - Suspeita de carcinoma invasor □
- IV - Colposcopia inconclusiva □ por:
  - 1) Junção escamo-colunar não visível □
  - 2) Inflamação ou atrofia grave □
  - 3) Colo não visível □
- V - Outros: .....

Quadro 15

Ficha de protocolo da Consulta de Patologia do Tracto Genital Inferior e Colposcopia

H.S.J. **F.M.P.**

CONSULTA DE PATOLOGIA DO TRACTO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA

SERVIÇO DE OBSTETRÍCIA - DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA - PORTO /2

- 1ª Consulta (continuação) -

✧ **Biópsia:**

- Cervical: Não □ | Sim □ (Exame histológico nº .....) / Resultado:.....
- Vaginal: Não □ | Sim □ (Exame histológico nº .....) / Resultado: .....
- Vulvar: Não □ | Sim □ (Exame histológico nº .....) / Resultado: .....

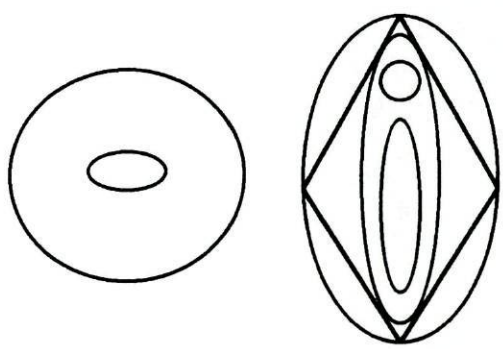
✧ **Exame directo e/ou cultural**:

- Não realizado □
- Negativo □
- Positivo □ (Agentes infecciosos:.....)
  (Tratamento efectuado: .....)

◆ - *Consulta posterior - (data: ...../...../.....)*

Exame colposcópico: .....
Exame cultural: .....

Tratamento médico: .....
Tratamento cirúrgico: .....
.....
Peniscopia:
- Não □
- Sim □ (Resultado: .....)



◆ - *Consulta posterior - (data: ...../...../.....)*

◆ - *Consulta posterior - (data: ...../...../.....)*

✱ - Informação relativa ao parto e ao(s) recém-nascido(s) - ✱

Tipo de parto: ..... | Data: ...../ ...../ ..... | Semanas de gravidez: .....
Peso do RN: ..... gramas | Estatura: ..... cm | Perímetro cefálico: ..... cm | Sexo: M □ / F □
Peso do RN: ..... gramas | Estatura: ..... cm | Perímetro cefálico: ..... cm | Sexo: M □ / F □
Peso do RN: ..... gramas | Estatura: ..... cm | Perímetro cefálico: ..... cm | Sexo: M □ / F □
Observações: .....

Quadro 16

Verso da ficha protocolada da Consulta de Patologia do Tracto Genital Inferior e Colposcopia

Todos os casos foram reavaliados por citologia e colposcopia 6 a 8 semanas pós-parto, e, nos casos de persistência ou de recidiva de infecção, também confirmada por novo exame histológico, foi adoptada a seguinte modalidade de tratamento:

- Infecção por HPV vulvo-vaginal - vaporização *laser* CO2;
- Lesão intra-epitelial pavimentosa de baixo grau (LSIL) - crioterapia;
- Lesão intra-epitelial pavimentosa de alto grau (HSIL) - conização com ansa diatérmica.

Todas as mulheres foram vigiadas nesta Consulta de Patologia do Tracto Genital Inferior e Colposcopia até à completa normalização colposcópica, citológica e sintomática, sendo posteriormente orientadas para o médico assistente, e levando um relatório completo de toda a informação clínica.

5.3. GRUPOS ESTUDADOS

Foram estudadas **470** grávidas referenciadas para esta consulta especializada, pelos seguintes motivos:

A. ***Citologia anormal*** - **328 (69,8%)**:

A.1.) Alterações reactivas reparativas - **276 (84,2%)**

A.2.) Alterações das células epiteliais:

Lesão intra-epitelial de baixo grau - **49 (14,9%)**

Lesão intra-epitelial de alto grau - **3 (0,9%)**

B. ***Eritroplasia cervical*** - **75 (16,0%)**

C. ***Outros motivos*** - **67 (14,2%)**, agrupando 2 grupos de situações clínicas distintas, que se subdividem, em:

C.1. Grupo englobando grávidas com forte presunção de patologia do tracto genital inferior, nomeadamente: formação exofítica vulvo-vaginal, leucorreia persistente e/ou antecedentes de HPV e/ou HSV - **38 (8,1%)**

C.2. Grupo com patologia materna associada diversa, nomeadamente, hepatite, doença de Behcet, doença de Crohn, SIDA, etc. - **29 (6,2%)**

5.4. RESULTADOS GLOBAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

A população estudada foi classificada de acordo com a idade materna, em 5 escalões etários, mencionando-se a seguir a frequência relativa dos diferentes grupos etários considerados:

- ≤ 18 anos - 19 (4,0%)
- 19 - 24 anos - 123 (30,2%)
- 25 - 29 anos - 147 (31,3%)
- 30 - 34 anos - 114 (24,3%)
- ≥ 35 anos - 67 (14,3%)

Contudo, no tratamento epidemiológico dos dados, optamos por considerar apenas 3 grupos, englobando num único grupo, as grávidas com idade ≥ 19 anos e ≤ 34 anos.

Quanto ao número de gestações, 223 (47,5%) eram primigestas, 127 (27,0%) referiam-se a mulheres na segunda gestação, e 120 (25,5%) tinham 2 ou mais, gestações anteriores. Relativamente à paridade, 287 (61,1%) eram primíparas, 117 (24,9%) tinham 1 ou 2 partos eutócicos anteriores, e 66 (14,0%) eram grandes multíparas (considerando, grandes multíparas as mulheres com uma paridade ≥ 3).

Nesta população foram, também, analisados os hábitos tabágicos, a existência prévia de anticoncepção oral, os antecedentes de patologia do tracto genital inferior por HPV, e a presença de exsudado cervico-vaginal abundante.

Os resultados obtidos mostraram hábitos tabágicos em 77 (16,4%) das grávidas, enquanto 393 (83,6%) não referiam hábitos tabágicos. Inversamente, 326 (69,4%) tinham feito anticoncepção oral, e 144 (30,6%) nunca tinham utilizado compostos hormonais de estroprogestativos.

É de salientar que 445 (94,7%) mulheres não apresentavam antecedentes de patologia do tracto genital inferior por HPV, o que se verificou apenas em 25 (5,3%) das grávidas. Contudo, 94 (20,0%) apresentavam sintomatologia de abundante exsudado cervico-vaginal, ao contrário de 376 (80,0%) grávidas, que não referiam este tipo de sintomatologia.

No *quadro 17* são descritas as imagens observadas ao exame colposcópico, referindo o número de casos, bem como a sua percentagem. É de salientar a elevada prevalência do ectropion e do aspecto micropapilar com eixo vascular, relativamente aos outros aspectos colposcópicos, que apresentam uma distribuição homogénea.

Aspecto colposcópico	**Nº de casos**	**%**
Ectropion (inclui os pólipos cervicais)	137	29,1%
Epitélio branco	37	7,9%
Micropapilar com eixo	131	27,9%
Micropapilar sem eixo	56	11,9%
Mosaico	51	10,9%
Ponteado	58	12,3%
Total	**470**	**100,0%**

Quadro 17

Distribuição global da imagem colposcópica

Quanto aos resultados obtidos no exame histológico, devemos referir que em 177 grávidas (37,7%), o exame colposcópico foi normal, não tendo sido praticada qualquer biópsia dirigida, e, consequentemente, não foi realizado o exame histológico. No *quadro 18*, são descritos os resultados globais das restantes 293 grávidas, mas devemos salientar que em 67 casos, a infecção por HPV surgiu associada a outros resultados histológicos, designadamente aos pólipos (**4**); cervicite crónica (**19**); a lesões intra-epiteliais pavimentosas de baixo grau (LSIL), de "tipo CIN 1" (**40**); e a lesões intra-epiteliais pavimentosas de alto grau (HSIL), de "tipo CIN 2 ou CIN 3" (**4**).

É de salientar a elevada prevalência de lesões intra-epiteliais pavimentosas (10,0%), e que adoptando a anterior terminologia de CIN, se classificaram de acordo com uma gravidade crescente, nos seguintes graus: CIN 1 → 40; CIN 2 → 3; e CIN 3 → 4. Em 44 das 47 grávidas com CIN, foi também diagnosticada, por exame histológico, uma infecção por HPV, ou seja, verificou-se uma associação extremamente significativa, entre a infecção por HPV e as alterações celulares pré-neoplásicas (93,7%).

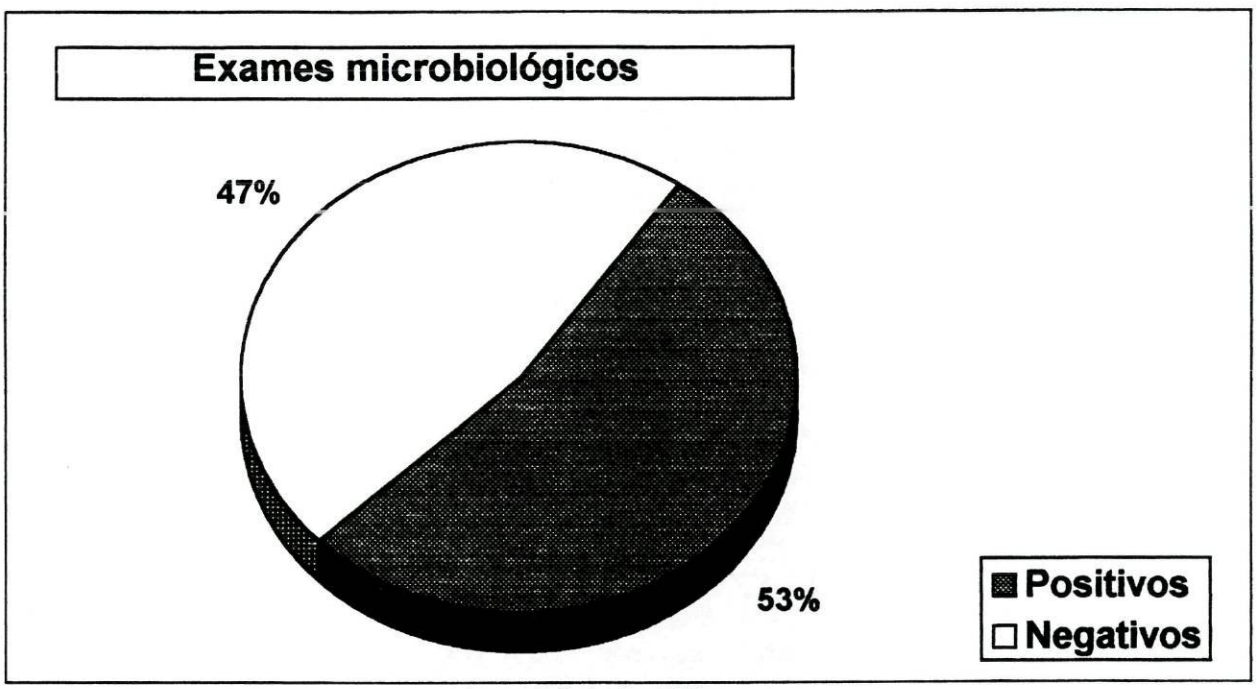
Resultado histológico	**Nº de casos**	**%**
Normal	**42**	14,3%
Pólipo cervical	**14**	4,8%
Cervicite crónica	**75**	25,7%
LSIL (CIN 1)	**1**	0,3%
HSIL (CIN 2)	**0**	0,0%
HSIL (CIN 3)	**2**	0,6%
LSIL (HPV)	**159**	54,3%
Total	**293**	**100,0%**

Quadro 18

Resultados globais do exame histológico

Tomando como referência os resultados histológicos, verifica-se que o exame colposcópico apresentou aproximadamente 14,3% de resultados falsos positivos. Do mesmo modo, verificamos que, dos 52 casos de citologia com alterações das células epiteliais, de baixo grau (LSIL), excluindo os casos de HPV, ou de alto grau (HSIL), 46 foram submetidas a biópsia cervical, nas quais, em 34 (73,9%) o diagnóstico citológico foi confirmado por exame histológico, ao contrário das outras 12, em que o diagnóstico não se confirmou, traduzindo 26,5% de resultados falsos positivos da citologia, para este tipo de alterações celulares.

Em todas as grávidas foi realizado exame cultural do exsudado cervico-vaginal, tendo-se verificado uma positividade dos exames culturais, definida pelo isolamento e identificação de um ou mais agentes infecciosos em número suficiente, em 250 grávidas (53,2%), e, pelo contrário, em 220 grávidas (46,8%), não foi isolado qualquer dos agentes infecciosos pesquisados (*Quadro 19*).



Quadro 19
Resultados dos exames microbiológicos

Nas 250 grávidas com exame microbiológico positivo, isolou-se um só agente em 169 (67,6%), e dois ou mais agentes, simultâneamente, em 81 (32,4%). No entanto, considerando, também, as infecções por HPV, diagnosticadas por exame histológico, verificamos a sua presença em 59 (34,9%) das 169 grávidas, em que só tinha sido isolado um agente, ou seja, a infecção por um só agente infeccioso verificou-se em 110 grávidas (44,0%). De modo análogo, das 81 grávidas em que foram isolados um ou mais agentes infecciosos, em 20 (24,7%), foi dignosticada uma infecção concomitante por HPV. Os restantes 80 casos de infecção por HPV foram diagnosticados em grávidas com exame directo e cultural negativo.

Concluímos que as infecções por um único agente representam efectivamente 40,4% do total de 470 casos estudados, e 57,5% das 330 grávidas, se considerarmos só os casos em que foi diagnosticada qualquer tipo de infecção genital.

A prevalência da infecção por HPV mostrou-se independente do resultado obtido no exame directo e/ou cultural, se positivo (79/ 250 → 31,6%), se negativo (80/220 → 36,3%).

Os agentes infecciosos detectados, isolados ou associados, através do exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal, foram os seguintes (*quadro 20*):

Agente infeccioso	Nº de casos	%
Ureaplasma urealyticum	134	28,5%
Gardnerella vaginalis	70	14,9%
Candida albicans	53	11,3%
Mycoplasma hominis	23	4,9%
Chlamydia trachomatis	19	4,0%
Escherichia coli	12	2,6%
Candida glabrata	9	1,9%
Streptococcus agalactiae	4	0,9%
Mobiluncus spp	4	0,9%
Herpesvírus	3	0,6%
Candida guillermondii	2	0,4%
Staphylococcus aureus	2	0,4%
Candida kruzei	1	0,2%
Neisseria gonorrhoeae	1	0,2%
Trichomonas vaginalis	1	0,2%

Quadro 20

Prevalência dos vários agentes infecciosos cervico-vaginais na gravidez

Contudo, considerando as designações de vaginose e de candidose, que englobam o agrupamento de alguns dos agentes isolados, anteriormente referidos, obtivemos uma prevalência:

- 15,8% para a Vaginose (*Gardnerella vaginalis* + *Mobiluncus spp*);
- 13,8% para a Candidose (*C. albicans* + *C. glabrata* + *C. guillermondii* + *C. kruzei*).

No entanto, devemos salientar que a infecção mais prevalente foi a infecção por HPV, confirmada por exame histológico de fragmento de biópsia cervical, vaginal e/ou vulvar em 159 grávidas, traduzindo uma prevalência de 33,8%, nesta população.

O *quadro 21* mostra a distribuição dos vários tipos de infecção nas 470 grávidas:

Tipo de infecção	Nº de casos	%
1 agente único (sem HPV)	110	23,5%
2 ou + agentes (sem HPV)	61	12,9%
HPV	80	17,0%
HPV + 1 agente	59	12,6%
HPV + 2 ou mais agentes	20	4,2%
Sem infecção aparente	140	29,8%
Total	**470**	**100,0%**

Quadro 21

Distribuição dos tipos de infecção relativamente ao número de agentes diagnosticados

Relativamente ao tipo de parto na população estudada, verificamos 305 partos eutócicos (66,1%), e 156 partos distócicos - cesarianas (33,9%). Dos restantes 9 casos, em 5 (1,1%) ocorreram abortamentos tardios espontâneos, e 4 vieram a ter o parto em outras Instituições Hospitalares. No total de 461 partos de que existe informação disponível, é de referir a existência de 12 casos de gravidez múltipla (10 gemelares e 2 trigemelares), e os restantes 449 casos, corresponderam a situações de gravidez de feto único. Do total de 475 recém-nascidos, 226 (47,6%) eram do sexo feminino, e 249 (52,4%) do sexo masculino.

Quanto à idade gestacional na altura do parto, excluindo os 4 casos de parto em outras Instituições Hospitalares, 5 casos de abortamento e os 12 casos de gravidez múltipla,

verificou-se uma prevalência de parto pré-termo de 6,2% (*quadro 22*). Contudo, se considerarmos a população estudada, incluindo os casos de gravidez múltipla, em que ocorreu parto pré-termo, em 7 dos 12 casos, encontramos uma prevalência global de 7,6%.

Parto às .... semanas	Nº de casos	%
28 - 34 semanas	**13**	2,9%
35 - 36 semanas	**15**	3,3%
37 - 41 semanas	**404**	90,0%
≥ 42 semanas	**17**	3,8%
Total	**449**	**100,0%**

Quadro 22
Idade gestacional no parto

Dos 12 casos de gravidez múltipla, em 7 (58,3%), verificaram-se partos pré-termo, constatando-se a presença de infecções em 5 (71,4%), e em 2 (28,6%) o parto foi de termo, e não foi diagnosticada qualquer infecção. Nos 5 (41,7%) casos em que o parto ocorreu após as 37 semanas de gravidez, nenhuma apresentava infecção do tracto genital inferior. Esta tendência não foi confirmada estatisticamente, provavelmente, devido ao número reduzido de casos de gravidez múltipla, existente na população seleccionada.

A rotura prematura de membranas ocorreu em 20 casos (4,3%), das quais 7 (35,0%) foram pré-termo, e, 13 (65,0%) surgiram após as 37 semanas de gravidez.

Dos 7 casos de rotura prematura de membranas pré-termo, verificou-se a presença de infecção do tracto genital inferior em 5 grávidas (71,4%).

Nos 13 casos em que a rotura da bolsa de águas ocorreu após as 37 semanas de gravidez, foi diagnosticada infecção genital em 9 grávidas (69,2%). Ou seja, do total de 20 casos com rotura prematura de membranas, verificou-se a presença de infecção do tracto genital inferior em 14 (70,0%).

Peso fetal (gramas)	Nº de casos	%
≤ 2500	**36**	8,0%
2501 - 2999	**101**	22,5%
3000 - 3499	**183**	40,8%
3500 - 3999	**104**	23,2%
≥ 4000	**25**	5,6%
Total	**449**	**100,0%**

Quadro 23
Peso dos recém-nascidos

Estatura (cm)	Nº de casos	%	Perímetro Cefálico (cm)	Nº de casos	%
≤ 42	**9**	2,0%	≤ 28	**1**	0,2%
43 - 45	**22**	4,9%	29 -32	**30**	6,7%
46 - 49	**239**	53,2%	33 -35	**284**	63,3%
50 - 52	**150**	33,4%	36 - 39	**118**	26,3%
≥ 53	**20**	4,5%	≥ 40	**1**	0,2%
N.R.	**9**	2,0%	N.R.	**15**	3,3%
Total	**449**	**100,0%**	**Total**	**449**	**100,0%**

Quadro 24
Estatura e perímetro cefálico dos recém-nascidos (N.R. - não registados)

Quanto ao peso dos recém-nascidos, excluindo os casos de abortamento, gravidez múltipla e os que tiveram o parto em outros Hospitais, verificamos uma prevalência de baixo peso ao nascer de 8,0%, e a distribuição global do peso fetal é descrita no *quadro 23.*

Foi analisada a estatura e o perímetro cefálico na mesma população, cujos resultados globais são expressos no *quadro 24.*

Na população estudada, deve referir-se a presença de 5 casos de abortamento e 4 casos de mortes fetais tardias, tendo sido diagnosticadas infecções do tracto genital inferior, em 60,0% e 100,0% dos casos, respectivamente.

Deve ser salientada a elevada percentagem de patologias maternas próprias ou associadas à gravidez, para além das infecções genitais, o que aliás seria lícito esperar, atendendo ao facto de estas mulheres virem referenciadas de uma Consulta Externa dum Hospital Central, onde há um predomínio da gravidez de alto e muito alto risco obstétrico. Assim, devemos assinalar as seguintes patologias:

Patologia materna	**Nº de casos**
Diabetes tipo I e II Pike	**4**
EPH gestose	**3**
EPH gestose + Diabetes tipo I Pike	**1**
Hepatite B e/ou C	**20**
Hipertensão arterial crónica	**7**
Patologia variada (Doença de Crohn, Behcet, SIDA e outras)	**16**
Total	**51** (10,9%)

Quadro 25

Patologias maternas associadas

Contudo, devemos referir que, aproximadamente, metade dos casos de patologia materna associada ou coexistente foram seleccionados para este estudo, devido a um trabalho preliminar que procurou determinar a prevalência das infecções do tracto genital inferior, nas grávidas com marcadores víricos positivos para a Hepatite B ou para o Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. O referido estudo preliminar mostrou uma maior prevalência de infecções genitais nas grávidas com hepatite (15/20→75,0%), e também positividade no único caso de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.

Vários parâmetros epidemiológicos e clínicos foram objecto de análise estatística recorrendo à prova de Kruskal-Wallis e sendo as proporções comparadas pela prova do χ^2 .

5.5. RESULTADOS COMPARATIVOS DOS VÁRIOS GRUPOS ESTUDADOS

Procedemos à análise dos vários parâmetros epidemiológicos e clínicos, quer quanto ao aspecto colposcópico, quer quanto ao resultado histológico. No resultado histológico foram posteriormente objecto de análise individualizada vários subgrupos, designadamente, os pólipos cervicais, as cervicites crónicas e as lesões intra-epiteliais pavimentosas do colo do útero.

Os diferentes tipos de infecção genital, nomeadamente a infecção por HPV diagnosticada por exame histológico e as infecções cervico-vaginais diagnosticadas por exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal, foram, também, estudadas segundo a mesma metodologia.

Finalmente, procedeu-se à análise do efeito do tratamento das infecções genitais no prognóstico materno-fetal, e ao estudo individualizado das infecções genitais de maior prevalência.

5.5.1. COLPOSCOPIA

Motivo de consulta		Aspecto colposcópico						
		Ectropion	Epitélio branco	Micropapilar c/eixo	Micropapilar s/ eixo	Mosaico	Ponteado	Total
A) Citologia anormal								
- Alterações reactivas reparativas	*n*	**71**	**17**	**85**	**39**	**31**	**33**	**276**
	%	25,7	6,2	30,8	14,1	11,2	12,0	58,7
- Alterações das células epiteliais	*n*	**5**	**5**	**20**	**2**	**7**	**13**	**52**
	%	9,6	9,6	38,5	3,8	13,5	25,0	11,1
B) Eritroplasia cervical	*n*	**33**	**5**	**11**	**8**	**11**	**7**	**75**
	%	44,1	6,7	14,7	10,7	14,7	9,3	16,0
C) Outros motivos por:								
- Suspeita de infecção genital	*n*	**12**	**10**	**9**	**2**	**1**	**4**	**38**
	%	31,6	26,3	23,7	5,3	2,6	10,5	8,1
- Patologia materna associada	*n*	**16**	**0**	**6**	**5**	**1**	**1**	**29**
	%	55,3	0,0	20,7	17,2	3,4	3,4	6,1
Total	*n*	**137**	**37**	**131**	**56**	**51**	**58**	**470**
	%	29,1	7,9	27,9	11,9	10,9	12,3	

Quadro 26

Relação entre o motivo de consulta e o aspecto colposcópico (**p< 0.0005**)

No *quadro 26* é referida a relação entre o motivo desta consulta referenciada e o aspecto colposcópico visualizado. Nas citologias com alterações reactivas reparativas verificou-se maior distribuição (56,5%) nos aspectos colposcópicos de ectropion e de micropapilar com eixo vascular. Contudo, nos casos de citologia com alterações das células epiteliais, constatou-se maior frequência relativa nos aspectos colposcópicos de micropapilar com eixo vascular, mosaico e ponteado, que representaram 77% dos casos. A eritroplasia cervical apresentou associação mais frequente com o aspecto colposcópico de ectropion.

Foi estudada a relação entre a imagem colposcópica e a idade materna (*quadro 27*), e verificou-se ocorrência crescente dos casos de ectropion, ponteado e micropapilar sem eixo vascular com o aumento da idade materna, ao contrário dos casos de mosaico e de epitélio branco, enquanto o aspecto colposcópico de micropapilar com eixo apresentou uma distribuição homogénea e independente da idade materna.

Aspecto colposcópico		≤ 18 anos	19 - 34 anos	≥ 35 anos	Total
Ectropion	*n*	**4**	**111**	**22**	**137**
	%	21,0	28,9	32,8	29,1
Epitélio branco	*n*	**2**	**30**	**5**	**37**
	%	10,5	7,8	7,5	7,9
Micropapilar com eixo	*n*	**6**	**104**	**21**	**131**
	%	31,6	27,1	31,3	27,9
Micropapilar sem eixo	*n*	**1**	**46**	**9**	**56**
	%	5,3	12,0	13,4	11,9
Mosaico	*n*	**4**	**47**	**0**	**51**
	%	21,1	12,2	0,0	10,9
Ponteado	*n*	**2**	**46**	**10**	**58**
	%	10,5	12,0	14,9	12,3
Total	*n*	**19**	**384**	**67**	**470**
	%	4,0	81,7	14,3	

Quadro 27

Relação entre a idade materna e a imagem colposcópica (**p< 0.0005**)

Nos quadros seguintes (*quadros 28 e 29*) são descritos os aspecto colposcópicos observados de acordo com o número de gestações e de acordo com a paridade materna, respectivamente.

Aspecto colposcópico		1ª Gestação	2 ou + Gestações		Total
			2ª Gestação	3 ou + Gestações	
Ectropion	*n*	**52**	**35**	**50**	**137**
	%	23,3	27,6	41,7	29,1
Epitélio branco	*n*	**21**	**11**	**5**	**37**
	%	9,4	8,7	4,2	7,9
Micropapilar com eixo	*n*	**64**	**42**	**25**	**131**
	%	28,7	33,1	20,8	27,9
Micropapilar sem eixo	*n*	**28**	**11**	**17**	**56**
	%	12,6	8,7	14,2	11,9
Mosaico	*n*	**37**	**5**	**9**	**51**
	%	16,6	3,9	7,5	10,9
Ponteado	*n*	**21**	**23**	**14**	**58**
	%	9,4	18,1	11,7	12,3
Total	*n*	**223**	**127**	**120**	**470**
	%	47,4	27,0	25,5	

Quadro 28

Relação entre o número de gestações e a imagem colposcópica (**p< 0.0005**)

Estes 2 quadros (*quadros 28 e 29*) mostram que o ectropion é tanto mais frequente, quanto maior for o número de gestações e, de um modo mais acentuado, quanto maior for a paridade, ocorrendo em quase 50% das grandes multíparas. Relativamente às outras imagens colposcópicas, é ainda de referir a diminuição do epitélio branco com o aumento do número de gestações e/ou da paridade. A existência de hábitos tabágicos e a história de prévia anticoncepção oral foi também estudada, procurando averiguar se havia qualquer relação com a imagem colposcópica.

Aspecto colposcópico		Primíparas	Multíparas	Grandes Multíparas	Total
Ectropion	*n*	**68**	**38**	**31**	**137**
	%	23,7	32,5	47,0	29,1
Epitélio branco	*n*	**27**	**8**	**2**	**37**
	%	9,4	6,8	3,0	7,9
Micropapilar com eixo	*n*	**84**	**32**	**15**	**131**
	%	29,3	27,4	22,7	27,9
Micropapilar sem eixo	*n*	**34**	**13**	**9**	**56**
	%	11,8	11,1	13,6	11,9
Mosaico	*n*	**43**	**5**	**3**	**51**
	%	15,0	4,3	4,5	10,9
Ponteado	*n*	**31**	**21**	**6**	**58**
	%	10,8	17,9	9,1	12,3
Total	*n*	**287**	**117**	**66**	**470**
	%	61,1	24,9	14,0	

Quadro 29

Relação entre a paridade e a imagem colposcópica (**p< 0.0005**)

A análise do *quadro 30* permite verificar diferença significativa da imagem de ectropion, o qual é proporcionalmente menos frequente nas mulheres com hábitos tabágicos. O epitélio branco e o ponteado são mais frequentes em mulheres com hábitos tabágicos e sem

anticoncepção oral prévia. O mosaico e o micropapilar sem eixo são mais frequentes nas mulheres com hábitos tabágicos e com antecedentes de anticoncepção oral, sendo essa diferença mais marcada no caso de mosaico. O aspecto colposcópico de micropapilar com eixo vascular apresentou uma distribuição semelhante em ambos os grupos, e independente da existência, ou não, de hábitos tabágicos ou de antecedentes de anticoncepção oral.

Aspecto colposcópico		**Anticoncepção oral**		**Total**	**Hábitos tabágicos**		**Total**
		Não	**Sim**		**Não**	**Sim**	
Ectropion	*n*	**43**	**94**	**137**	**126**	**11**	**137**
	%	29,9	28,8	29,1	32,1	14,3	29,1
Epitélio branco	*n*	**14**	**23**	**37**	**27**	**10**	**37**
	%	9,7	7,1	7,9	6,9	13,0	7,9
Micropapilar com eixo	*n*	**42**	**89**	**131**	**111**	**20**	**131**
	%	29,2	27,3	27,9	28,2	26,0	27,9
Micropapilar sem eixo	*n*	**15**	**41**	**56**	**46**	**10**	**56**
	%	10,4	12,6	11,9	11,7	13,0	11,9
Mosaico	*n*	**10**	**41**	**51**	**37**	**14**	**51**
	%	6,9	12,6	10,9	9,4	18,2	10,9
Ponteado	*n*	**20**	**38**	**58**	**46**	**12**	**58**
	%	13,9	11,7	12,3	11,7	15,6	12,3
Total	*n*	**144**	**326**	**470**	**393**	**77**	**470**
	%	30,6	69,4		83,6	16,4	

Quadro 30

Relação entre a imagem colposcópica e os antecedentes de anticoncepção oral (**p< 0.0005**), e os hábitos tabágicos (**p< 0.008**)

Colposcopia (aspecto)		**Histologia (resultado)**								
		Normal	**Pólipo**		**Cervicite**		**SIL**		**HPV**	**Total**
			HPV -	HPV+	HPV-	HPV+	HPV-	HPV+		
Ectropion	*n*	**0**	**2**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3**
	%	0,0	66,7	0,0	33,3	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0
Epitélio branco	*n*	**1**	**12**	**1**	**4**	**2**	**0**	**5**	**11**	**36**
	%	2,8	33,3	2,8	11,2	5,6	0.0	8,4	30,5	12,3
Micropapilar com eixo	*n*	**22**	**0**	**2**	**38**	**6**	**1**	**12**	**48**	**129**
	%	17,1	0,0	1,6	29,5	4,7	0,8	9,3	37,2	44,0
Micropapilar sem eixo	*n*	**7**	**0**	**0**	**8**	**0**	**0**	**0**	**1**	**16**
	%	43,7	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0	0,0	6,3	5,5
Mosaico	*n*	**5**	**0**	**1**	**6**	**7**	**1**	**17**	**14**	**51**
	%	9,8	0,0	2,0	11,8	13,7	2,0	33,3	27,5	17,4
Ponteado	*n*	**7**	**0**	**0**	**18**	**4**	**1**	**10**	**18**	**58**
	%	12,1	0,0	0,0	31,0	6,9	1,7	17,2	31,0	19,8
Total	*n*	**42**	**14**	**4**	**75**	**19**	**3**	**44**	**92**	**293**
	%	14,3	4,8	1,4	25,6	6,5	1,0	15,0	31,4	100,0

Quadro 31

Relação entre o aspecto colposcópico e o resultado histológico (**p< 0.0005**)
(lesão intra-epitelial pavimentosa - SIL)

A relação entre o resultado histológico e o exame colposcópico foi feita tendo em consideração os casos de infecção por HPV, associada. A análise do *quadro 31* permite verificar que dois terços dos casos de ectropion se associaram a pólipos cervicais, mas os pólipos apresentaram-se geralmente com o aspecto colposcópico de epitélio branco. A

cervicite crónica histológica isolada mostrou-se, sobretudo, sob o aspecto colposcópico ou de micropapilar com ou sem eixo vascular, ou como ponteado.

Nos casos de lesão intra-epitelial pavimentosa (SIL) e nos casos de infecção por HPV, quer isolados, quer associados, os aspectos colposcópicos mais frequentemente visualizados foram o ponteado, o mosaico e o micropapilar com eixo vascular. Contudo, deve-se realçar que há apenas tendências significativas, mas não uma imagem colposcópica específica do resultado histológico. É importante referir 42 casos de histologia normal, traduzindo resultados falsos positivos do exame colposcópico (14,3%), dos quais, em aproximadamente metade dos casos, corresponderam ao aspecto colposcópico de micropapilar com eixo vascular.

5.5.2. HISTOLOGIA

Os resultados histológicos foram analisados de forma similar, mas, como já foi referido, os casos de pólipos, cervicite crónica, lesão intra-epitelial pavimentosa (SIL) e de infecção por HPV, foram posteriormente estudados, de modo individualizado.

A análise comparativa entre o motivo da consulta e o resultado histológico (*quadro 32*) permitiu verificar que as alterações citológicas reactivas reparativas corresponderam ou a cervicite, ou a infecção por HPV, ou às duas associadas (66,7%). Por sua vez, as alterações citológicas das células epiteliais relacionaram-se sobretudo com a infecção por HPV, isolada ou associada a lesões intra-epiteliais pavimentosas (SIL) (63,1%).

Nos outros motivos de consulta é de salientar que a eritroplasia cervical traduz geralmente uma cervicite crónica histológica (34,3%), e, em aproximadamente 37,0% dos casos, coexistia uma infecção por HPV.

Motivo de Consulta		**Histologia (resultado)**								
		Normal	**Pólipo**		**Cervicite**		**SIL**		**HPV**	**Total**
			HPV -	HPV+	HPV-	HPV+	HPV-	HPV+		
A) Citologia anormal										
- Alterações reactivas reparativas	*n*	**28**	**4**	**0**	**51**	**14**	**1**	**26**	**53**	**177**
	%	15,8	2,3	0,0	28,8	8,0	0,6	14,6	29,9	60,4
- Alterações células epiteliais	*n*	**7**	**0**	**1**	**5**	**4**	**0**	**9**	**20**	**46**
	%	15,2	0,0	2,2	10,9	8,7	0,0	19,6	43,5	15,8
B) Eritroplasia cervical	*n*	**5**	**3**	**1**	**12**	**1**	**2**	**6**	**5**	**35**
	%	14,3	8,6	2,9	34,3	2,9	5,7	17,1	14,3	11,9
C) Outros motivos:										
- Suspeita de infecção genital	*n*	**2**	**7**	**1**	**4**	**0**	**0**	**2**	**9**	**25**
	%	8,0	28,0	4,0	16,0	0,0	0,0	8,0	36,0	8,5
- Patologia materna associada	*n*	**0**	**0**	**1**	**3**	**0**	**0**	**1**	**5**	**10**
	%	0,0	0,0	10,0	30,0	0,0	0,0	10,0	50,0	3,4
Total	*n*	**42**	**14**	**4**	**75**	**19**	**3**	**44**	**92**	**293**
	%	14,3	4,8	1,4	25,6	6,5	1,0	15,0	31,4	100,0

Quadro 32

Relação entre o motivo de consulta e o resultado histológico (**p< 0.0005**)

Quanto à idade materna (*quadro 33*), verificamos, nas adolescentes, predomínio da infecção por HPV (57,2%) e de cervicite crónica (21,4%). No escalão etário dos 19-34 anos, observou-se, também, predomínio de infecção por HPV (54,8%), e a presença de cervicite crónica em percentagem mais elevada do que nos outros escalões etários (34,5%). Após os 35

anos de idade, constatamos a presença de infecção por HPV (50,0%), de cervicite crónica (21,0%), e, sobretudo, de pólipos cervicais (15,8%).

Idade materna		Histologia (resultado)								
		Normal	Pólipo		Cervicite		SIL		HPV	Total
			HPV -	HPV+	HPV-	HPV+	HPV-	HPV+		
≤ 18 anos	*n*	**3**	**0**	**0**	**3**	**0**	**0**	**2**	**6**	**14**
	%	21,4	0,0	0,0	21,4	0,0	0,0	14,3	42,9	4,8
19 - 34 anos	*n*	**33**	**8**	**4**	**65**	**18**	**3**	**37**	**73**	**241**
	%	13,7	3,3	1,7	27,0	7,5	1,2	15,4	30,2	82,3
≥ 35 anos	*n*	**6**	**6**	**0**	**7**	**1**	**0**	**5**	**13**	**38**
	%	15,8	15,8	0,0	18,4	2,6	0,0	13,2	34,2	12,9
Total	*n*	**42**	**14**	**4**	**75**	**19**	**3**	**44**	**92**	**293**
	%	14,3	4,8	1,4	25,6	6,5	1,0	15,0	31,4	100,0

Quadro 33

Relação entre a idade materna e o resultado histológico (**p< 0.04**)

O *quadro 34* mostrou que a prevalência de pólipos, cervicite crónica e de infecção por HPV, diminuiu com o aumento do número de gestações, excepto nos casos de cervicite crónica associada a infecção por HPV, em que se verificou um aumento da prevalência com o aumento do número de gestações.

Nº de gestações		Histologia (resultado)								
		Normal	Pólipo		Cervicite		SIL		HPV	Total
			HPV -	HPV+	HPV-	HPV+	HPV-	HPV+		
1ª Gestação	*n*	**24**	**10**	**3**	**31**	**8**	**1**	**28**	**48**	**153**
	%	15,7	6,5	1,9	20,3	5,2	0,7	18,3	31,4	52,3
2ª Gestação	*n*	**12**	**3**	**1**	**27**	**6**	**0**	**11**	**25**	**85**
	%	14,1	3,5	1,2	31,8	7,1	0,0	12,9	29,4	29,0
3 ou +	*n*	**6**	**1**	**0**	**17**	**5**	**2**	**5**	**19**	**55**
Gestações	%	10,9	1,8	0,0	30,9	9,1	3,6	9,1	34,5	18,7
Total	*n*	**42**	**14**	**4**	**75**	**19**	**3**	**44**	**92**	**293**
	%	14,3	4,8	1,4	25,6	6,5	1,0	15,0	31,4	100,0

Quadro 34

Relação entre o número de gestações e o resultado histológico

Paridade materna		Histologia (resultado)								
		Normal	Pólipo		Cervicite		SIL		HPV	Total
			HPV -	HPV+	HPV-	HPV+	HPV-	HPV+		
Primíparas	*n*	**30**	**10**	**4**	**41**	**11**	**1**	**33**	**67**	**197**
	%	15,2	5,1	2,0	20,8	5,6	0,5	16,8	34,0	67,3
Multíparas	*n*	**11**	**3**	**0**	**25**	**7**	**1**	**6**	**18**	**71**
	%	15,5	4,2	0,0	35,2	9,9	1,4	8,5	25,3	24,2
Grandes	*n*	**1**	**1**	**0**	**9**	**1**	**1**	**5**	**7**	**25**
Multíparas	%	4,0	4,0	0,0	36,0	4,0	4,0	20,0	28,0	8,5
Total	*n*	**42**	**14**	**4**	**75**	**19**	**3**	**44**	**92**	**293**
	%	14,3	4,8	1,4	25,6	6,5	1,0	15,0	31,4	100,0

Quadro 35

Relação entre a paridade materna e o resultado histológico

A relação entre a paridade materna e o resultado histológico, não mostrou dados estatisticamente significativos. Contudo, é de salientar que na ausência de infecção por HPV associada, a prevalência de pólipos diminuiu, e a prevalência de cervicite crónica e de lesão intra-epitelial pavimentosa aumentou com o número crescente de partos por via vaginal.

A infecção por HPV, considerada isoladamente, diminuiu com o aumento da paridade materna (*quadro 35*).

Foi também estudada a eventual relação entre o resultado histológico e a existência de sintomatologia de abundante exsudado cervico-vaginal, procurando verificar, nomeadamente, se a cervicite crónica, ou os pólipos cervicais, se associariam a este tipo de sintomatologia.

Os dados obtidos mostraram não haver qualquer associação significativa entre este tipo de sintomatologia e os resultados histológicos. Posteriormente, foi analisada a eventual relação com os vários agentes infecciosos, comparando as grávidas sem este tipo de sintomatologia, com as grávidas sintomáticas. Os resultados obtidos foram nuito semelhantes para a quase totalidade dos agentes infecciosos, designadamente, para: HPV (33,5% vs 35,1%); candidose (13,3% vs 16,0%); *Chlamydia trachomatis* (4,8% vs 1,1%); *Escherichia coli* (2,1% vs 4,3%); vaginose bacteriana (15,4% vs 12,8%); *Mycoplasma hominis* (4,5% vs 6,4%); *Ureaplasma urealyticum* (27,4% vs 33,0%); *Neisseria gonorrhoeae* (0,0% vs 1,1%) e *Herpesvírus* (0,5% vs 1,1%), e sem qualquer significado estatístico. Contudo, considerando só os casos de infecção por HPV a nível vulvar, verificou-se uma associação muito significativa com a presença de abundante exsudado cervico-vaginal (0,8% vs 15,6%; **p<0.001**).

Histologia (resultado)	**Presença de exsudado cervico-vaginal abundante**				
	Não	**%**	**Sim**	**%**	**Total**
Normal	**42**	11,2%	**0**	0,0%	**42**
HPV	**65**	17,3%	**27**	28,7%	**92**
Pólipo	**14**	3,7%	**4**	4,3%	**18**
Cervicite crónica	**75**	19,9%	**19**	20,2%	**94**
LSIL (CIN 1) e HSIL (CIN 2 e 3)	**38**	10,1%	**9**	9,6%	**47**
Colposcopia normal	**142**	37,8%	**35**	37,2%	**177**
Total	**376**	80,0%	**94**	20,0%	**470**

Quadro 36

Relação entre o resultado histológico e a presença de exsudado cervico-vaginal abundante

Os hábitos tabágicos foram também estudados e verificou-se uma maior frequência de infecção por HPV nas grávidas fumadoras, sem significado estatístico (*quadro 37*).

Hábitos tabágicos		**Histologia (resultado)**								
		Normal	**Pólipo**		**Cervicite**		**SIL**		**HPV**	**Total**
			HPV -	HPV+	HPV-	HPV+	HPV-	HPV+		
Não	*n*	**35**	**10**	**3**	**64**	**16**	**3**	**33**	**72**	**236**
	%	14,8	4,2	1,3	27,1	6,8	1,3	14,0	30,5	80,5
Sim	*n*	**7**	**4**	**1**	**11**	**3**	**0**	**11**	**20**	**57**
	%	12,3	7,0	1,7	19,3	5,3	0,0	19,3	35,1	19,5
Total	*n*	**42**	**14**	**4**	**75**	**19**	**3**	**44**	**92**	**293**
	%	14,3	4,8	1,4	25,6	6,5	1,0	15,0	31,4	100,0

Quadro 37

Relação entre o resultado histológico e os hábitos tabágicos

Anticoncepção oral		Histologia (resultado)								
		Normal	Pólipo		Cervicite		SIL		HPV	Total
			HPV -	HPV+	HPV-	HPV+	HPV-	HPV+		
Não	*n*	**18**	**5**	**2**	**22**	**5**	**0**	**8**	**31**	**91**
	%	19,8	5,5	2,2	24,2	5,5	0,0	8,7	34,1	31,1
Sim	*n*	**24**	**9**	**2**	**53**	**14**	**3**	**36**	**61**	**202**
	%	11,9	4,5	1,0	26,2	6,9	1,5	17,8	30,2	68,9
Total	*n*	**42**	**14**	**4**	**75**	**19**	**3**	**44**	**92**	**293**
	%	14,3	4,8	1,4	25,6	6,5	1,0	15,0	31,4	100,0

Quadro 38

Relação entre o resultado histológico e os antecedentes de anticoncepção oral

Quanto aos antecedentes de anticoncepção oral com estroprogestativos, verificamos uma maior prevalência de cervicite crónica e de lesão intra-epitelial pavimentosa (SIL) nestas grávidas, independentemente da presença de infecção por HPV, relativamente às grávidas sem antecedentes de anticoncepção oral (*quadro 38*).

Infecções genitais		Histologia (resultado)								
		Normal	Pólipo		Cervicite		SIL		HPV	Total
			HPV -	HPV+	HPV-	HPV+	HPV-	HPV+		
Não	*n*	**20**	**8**	**1**	**30**	**10**	**0**	**19**	**49**	**137**
	%	14,6	5,8	0,7	21,9	7,3	0,0	13,9	35,8	46,8
Sim	*n*	**22**	**6**	**3**	**45**	**9**	**3**	**25**	**43**	**156**
	%	14,1	3,8	1,9	28,9	5,8	1,9	16,0	27,6	53,2
Total	n	**42**	**14**	**4**	**75**	**19**	**3**	**44**	**92**	**293**
	%	14,3	4,8	1,4	25,6	6,5	1,0	15,0	31,4	100,0

Quadro 39

Relação entre o resultado histológico e as infecções cervico-vaginais diagnosticadas por exame directo e/ou cultural

O *quadro 39* permitiu verificar que não há qualquer relação significativa entre o resultado histológico e as infecções cervico-vaginais, diagnosticadas por exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal. No entanto, verificamos que a cervicite crónica, os pólipos e as lesões intra-epiteliais pavimentosas, quando consideradas isoladamente da infecção por HPV, apresentaram uma maior frequência de infecções genitais, diagnosticadas por exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal.

Pólipos Cervicais

O grupo de 14 grávidas com pólipos cervicais isolados foi comparado com o grupo de 42 grávidas com histologia normal. Vários parâmetros foram estudados, nomeadamente, a idade materna, número de gestações e paridade, hábitos tabágicos, anticoncepção oral e complicações obstétricas (parto pré-termo, baixo peso ao nascer e rotura prematura de membranas), e apenas a idade materna mostrou diferenças estatisticamente significativas (*quadro 40*), verificando-se uma maior frequência de pólipos com o aumento da idade materna.

Como já foi referido, verificou-se uma relação significativa entre o aspecto colposcópico de epitélio branco e os pólipos cervicais (**$p < 0.0005$**).

Idade materna		Histologia normal	Pólipo cervical	Total
≤ 18 anos	*n*	**3**	**0**	**3**
	%	100.0	0,0	5,4
19 - 34 anos	*n*	**33**	**8**	**41**
	%	80,5	19,5	73,2
≥ 35 anos	*n*	**6**	**6**	**12**
	%	50,0	50,0	21,4
Total	*n*	**42**	**14**	**56**
	%	75,0	25,0	

Quadro 40

Comparação entre grávidas com histologia normal e com pólipos cervicais, quanto à idade materna (**p< 0.05**)

Foram, também, estudadas as prevalências de infecções cervico-vaginais, nos referidos 2 grupos de grávidas, que constatamos serem semelhantes (*quadro 41*).

Infecções genitais		Histologia normal	Pólipo cervical	Total
Não	*n*	**20**	**8**	**28**
	%	71,4	28,6	50,0
Sim	*n*	**22**	**6**	**28**
	%	78,6	21,4	50,0
Total	*n*	**42**	**14**	**56**
	%	75,0	25,0	

Quadro 41

Comparação entre grávidas com histologia normal e com pólipos cervicais, quanto à presença de infecções cervico-vaginais

Cervicites Crónicas

As 75 grávidas com resultado histológico de cervicite crónica foram comparadas às 42 grávidas com histologia normal. Não se verificaram diferenças significativas quanto aos hábitos tabágicos (64,6% nas não fumadoras vs 61,1% nas fumadoras), antecedentes de contracepção oral (55,0% nas grávidas sem prévia anticoncepção oral vs 68,8% nas grávidas com antecedentes de contracepção oral), nem quanto à idade, paridade e número de gestações.

Não se verificou uma associação estatisticamente significativa entre a cervicite crónica histológica e determinada imagem colposcópica, embora se tivesse verificado uma maior relação com o aspecto colposcópico de micropapilar com eixo vascular (51,3%).

Também não se registaram diferenças significativas quanto à prevalência de infecções do tracto genital inferior, embora fossem relativamente mais frequentes nas grávidas com cervicite crónica.

Infecções genitais		Histologia Normal	Cervicite crónica	Total
Não	*n*	**20**	**30**	**50**
	%	40,0	60,0	42,7
Sim	*n*	**22**	**45**	**67**
	%	32,8	67,2	57,3
Total	*n*	**42**	**75**	**117**
	%	35,9	64,1	

Quadro 42

Comparação entre grávidas com histologia normal e com cervicite crónica, quanto à presença de infecções cervico-vaginais

Baixo peso ao nascer		Histologia normal	Cervicite crónica	Total
Não	*n*	**35**	**67**	**102**
	%	34,3	65,7	88,7
Sim	*n*	**6**	**7**	**13**
	%	46,2	53,8	11,3
Total	*n*	**41**	**74**	**115**
	%	35,7	64,3	100,0

Quadro 43

Comparação entre grávidas com histologia normal e com cervicite crónica, quanto à prevalência de baixo peso ao nascer

Parto pré-termo		Histologia normal	Cervicite crónica	Total
Não	*n*	**36**	**69**	**105**
	%	34,3	65,7	91,3
Sim	*n*	**5**	**5**	**10**
	%	50,0	50,0	8,7
Total	*n*	**41**	**74**	**115**
	%	35,7	64,3	100,0

Quadro 44

Comparação entre grávidas com histologia normal e com cervicite crónica, quanto à prevalência de parto pré-termo

RPM		Histologia normal	Cervicite crónica	Total
Não	*n*	**40**	**73**	**113**
	%	35,4	64,6	96,6
Sim	*n*	**2**	**2**	**4**
	%	50,0	50,0	3,4
Total	*n*	**42**	**75**	**117**
	%	35,9	64,1	

Quadro 45

Comparação entre grávidas com histologia normal e com cervicite crónica, quanto à prevalência de rotura prematura de membranas (RPM)

Comparou-se também a prevalência de parto pré-termo, rotura prematura de membranas e de baixo peso ao nascer (≤ 2500 gramas), entre grávidas com cervicite crónica histológica e grávidas com histologia normal, não havendo diferenças significativas nestes 2 grupos. Ou seja, a cervicite crónica, isoladamente, parece não interferir no prognóstico materno-fetal.

Lesões Intra-Epiteliais Pavimentosas (SIL)

O grupo de 47 grávidas com lesões intra-epiteliais pavimentosas foi comparado com o grupo de 42 grávidas com histologia normal, tendo sido analisados múltiplos parâmetros. O grupo de 159 grávidas com infecção por HPV, embora seja também actualmente classificado neste tipo de alterações celulares, será objecto de posterior análise individualizada, no subcapítulo seguinte, e, por isso, só iremos estudar as lesões intra-epiteliais de maior gravidade, anteriormente classificadas como de CIN.

As alterações das células epiteliais, nomeadamente nos casos de SIL, tradutores de lesões de maior gravidade, foram analisadas de acordo com a idade materna. Não se verificou qualquer relação significativa entre a idade materna e a gravidade das lesões histológicas, embora seja de realçar uma maior percentagem de lesões no grupo etário entre os 19-34 anos

de idade. De salientar, a existência de 3 casos de grávidas com SIL, sem qualquer infecção por HPV associada (*).

Idade Materna		Histologia normal	SIL	Total
≤ 18 anos	*n*	**3**	**2**	**8**
	%	60,0	40,0	5,6
19 - 34 anos	*n*	**33**	**40(*)**	**73**
	%	45,2	54,8	82,0
≥ 35 anos	*n*	**6**	**5**	**11**
	%	54,5	45,5	12,4
Total	*n*	**42**	**47**	**89**
	%	47,2	52,8	

Quadro 46

Comparação entre grávidas com histologia normal e com lesões intra-epiteliais pavimentosas (SIL), quanto à idade materna

Nº de gestações		Histologia normal	SIL	Total
1ª Gestação	*n*	**24**	**29**	**53**
	%	45,3	54,7	59,6
2ª Gestação	*n*	**12**	**11**	**23**
	%	52,2	47,8	25,8
3 ou + Gestações	*n*	**6**	**7**	**13**
	%	46,2	53,8	14,6
Total	*n*	**42**	**47**	**89**
	%	47,2	52,8	

Quadro 47

Comparação entre grávidas com histologia normal e com lesões intra-epiteliais pavimentosas (SIL), quanto ao número de gestações

Paridade materna		Histologia normal	SIL	Total
Primípara	*n*	**30**	**34**	**64**
	%	46,9	53,1	71,9
Multípara	*n*	**11**	**7**	**18**
	%	61,1	38,9	20,2
Grande Multípara	*n*	**1**	**6**	**7**
	%	14,3	85,7	7,9
Total	*n*	**42**	**47**	**89**
	%	47,2	52,8	

Quadro 48

Comparação entre grávidas com histologia normal e com lesões intra-epiteliais pavimentosas (SIL), quanto à paridade materna

Relativamente ao número de gestações (*quadro 47*), verificamos uma maior prevalência no escalão etário mais baixo, no entanto, sem valor significativo, porque a maioria das lesões de SIL eram de baixo grau e geralmente estavam associadas a infecção por HPV, que, como já foi referido, são mais frequentes no grupo das adolescentes. Resultados e conclusões semelhantes foram observados no estudo da paridade (*quadro 48*).

Quanto aos hábitos tabágicos, não se verificaram diferenças significativas, mas, nas grávidas com história anterior de contracepção oral, constatamos uma maior prevalência de alterações das células epiteliais pré-neoplásicas, e com significado estatístico (**p<0.007**). O efeito da anticoncepção oral nas lesões intra-epiteliais pavimentosas manteve-se,

independentemente do consumo de cigarros e da infecção por HPV (**p< 0.05**; *odds ratio* - 2.45).

Lesão intra-epitelial pavimentosa (SIL)		Anticoncepção oral		Total	Hábitos tabágicos		Total
		Não	Sim		Não	Sim	
Não	*n*	**18**	**24**	**42**	**35**	**7**	**42**
	%	69,2	38,1	47,2	49,3	38,9	47,2
Sim	*n*	**8**	**39**	**47**	**36**	**11**	**47**
	%	30,8	61,9	52,8	50,7	61,1	52,8
Total	*n*	**26**	**63**	**89**	**71**	**18**	**89**
	%	29,2	70,8		79,8	20,2	

Quadro 49

Comparação entre grávidas com histologia normal e com lesões intra-epiteliais pavimentosas (SIL), quanto aos hábitos tabágicos e aos antecedentes de contracepção oral

A relação com a imagem colposcópica foi também avaliada, tendo-se verificado uma associação estatisticamente significativa de valor positivo para o aspecto colposcópico de mosaico, e de valor negativo para o aspecto colposcópico de micropapilar sem eixo, embora, mais uma vez, devemos referir o papel da infecção por HPV, geralmente associada.

Aspecto colposcópico		Histologia normal	SIL	Total
Epitélio branco	*n*	**1**	**5**	**6**
	%	16,7	83,3	6,7
Micropapilar com eixo	*n*	**22**	**13**	**35**
	%	62,9	37,1	39,3
Micropapilar sem eixo	*n*	**7**	**0**	**7**
	%	100,0	0,0	7,9
Mosaico	*n*	**5**	**18**	**23**
	%	21,7	78,3	25,8
Ponteado	*n*	**7**	**11**	**18**
	%	38,9	61,1	20,2
Total	*n*	**42**	**47**	**89**
	%	47,2	52,8	

Quadro 50

Comparação entre grávidas com histologia normal e com lesões intra-epiteliais pavimentosas (SIL), relativamente à imagem colposcópica (**p<0.0005**)

Quanto à presença de infecções cervico-vaginais diagnosticadas por exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal, verificamos uma maior frequência de infecções genitais, no grupo de grávidas com lesões intra-epiteliais pavimentosas, embora desprovidas de significado estatístico (*quadro 51*).

Infecções genitais		Histologia Normal	SIL	Total
Não	*n*	**20**	**19**	**39**
	%	51,3	48,7	43,8
Sim	*n*	**22**	**28**	**50**
	%	44,0	56,0	56,2
Total	*n*	**42**	**47**	**89**
	%	47,2	52,8	

Quadro 51

Comparação entre grávidas com histologia normal e com lesões intra-epiteliais pavimentosas (SIL), quanto à presença de infecções cervico-vaginais

Neste grupo de grávidas foi também estudada a prevalência de parto pré-termo, rotura prematura de membranas e de baixo peso ao nascer (≤ 2500 gramas), e, apesar do número reduzido de casos, foi possível concluir que, só se houver outras infecções genitais associadas, é que há um valor significativo de grávidas com SIL, em que ocorre parto pré-termo (56,0% vs 44,0%; **p< 0.04**).

Assim, não foi inequivocamente demonstrada qualquer associação entre SIL e parto pré-termo, baixo peso ao nascer ou rotura prematura de membranas (*quadros 52, 53, e 54*).

Baixo peso ao nascer		**Histologia normal**	**SIL**	**Total**
Não	*n*	**35**	**45**	**80**
	%	43,8	56,3	90,9
Sim	*n*	**6**	**2**	**8**
	%	75,0	25,0	9,1
Total	*n*	**41**	**47**	**88**
	%	46,6	53,4	

Quadro 52

Comparação entre grávidas com histologia normal e com lesões intra-epiteliais pavimentosas (SIL), relativamente ao baixo peso ao nascer (≤ 2500 gramas)

Parto pré-termo		**Histologia normal**	**SIL**	**Total**
Não	*n*	**36**	**46**	**82**
	%	43,9	56,1	93,2
Sim	*n*	**5**	**1**	**6**
	%	83,3	16,7	6,8
Total	*n*	**41**	**47**	**88**
	%	46,6	53,4	

Quadro 53

Comparação entre grávidas com histologia normal e com lesões intra-epiteliais pavimentosas (SIL), relativamente ao parto pré-termo

R.P.M.		**Histologia normal**	**SIL**	**Total**
Não	*n*	**40**	**43**	**83**
	%	48,2	51,8	93,3
Sim	*n*	**2**	**4**	**6**
	%	33,6	66,7	6,7
Total	*n*	**42**	**47**	**89**
	%	47,2	52,8	

Quadro 54

Comparação entre grávidas com histologia normal e com lesões intra-epiteliais pavimentosas (SIL), relativamente à rotura prematura de membranas (R.P.M.)

5.5.3. TIPO DE INFECÇÕES GENITAIS

As infecções cervico-vaginais foram estudadas, considerando 2 grandes grupos, de acordo com o tipo de diagnóstico, se por exame histológico (infecção por HPV), se por exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal (outras infecções genitais).

Papilomavírus Humano (HPV)

Foi estudada a distribuição dos 159 casos de infecção por HPV, de acordo com o escalão etário, tendo-se constatado a seguinte distribuição:

Idade materna		HPV -	HPV +	Total
≤ 18 anos	*n*	**11**	**8**	**19**
	%	57,9	42,1	4,0
19 - 34 anos	*n*	**252**	**132**	**384**
	%	65,6	34,3	81,7
≥ 35 anos	*n*	**48**	**19**	**67**
	%	71,6	28,4	14,3
Total	*n*	**311**	**159**	**470**
	%	66,2	33,8	

Quadro 55

HPV - distribuição de acordo com a idade

Verificou-se uma diminuição da sua prevalência, paralelamente ao aumento da idade materna (*quadro 55*). A distribuição das grávidas com infecção por HPV, de acordo com o número de gestações, foi também estudada, não se tendo obtido resultados estatisticamente significativos (*quadro 56*). Pelo contrário, a paridade materna relacionou-se de forma significativa com a prevalência da infecção por HPV, e, assim, quanto maior for a paridade, menor a prevalência de infecções por HPV, embora seja de salientar a possível influência indirecta, resultante do aumento da idade materna (*quadro 56*).

Nº de gestações		HPV-	HPV+	Total	Paridade		HPV-	HPV+	Total
1ª Gestação	*n*	**136**	**87**	**223**	Primípara	*n*	**172**	**115**	**287**
	%	61,0	39,0	47,4		%	59,9	40,1	61,1
2ª Gestação	*n*	**84**	**43**	**127**	Multípara	*n*	**86**	**31**	**117**
	%	66,1	33,9	27,0		%	73,5	26,5	24,9
3 ou +	*n*	**91**	**29**	**120**	Grande Multípara	*n*	**53**	**13**	**66**
Gestações	%	75,8	24,2	25,5		%	80,3	19,7	14,0
Total	*n*	**311**	**159**	**470**	**Total**	*n*	**311**	**159**	**470**
	%	66,2	33,8			%	66,2	33,8	

Quadro 56

HPV - distribuição de acordo com o número de gestações e com a paridade materna (**p<0.001**)

As 25 grávidas com antecedentes de patologia do tracto genital inferior por HPV foram também estudadas, com a finalidade de verificar se a imunotolerância própria da gravidez tinha originado uma reactivação desta infecção genital.

Embora a amostra seleccionada fosse reduzida, só em 7 (28,0%) dos 25 casos se verificou a presença desta infecção, não parecendo confirmar-se a teoria da gravidez favorecer a reactivação deste tipo de infecções.

Infecção por HPV		Anticoncepção oral		Total	Hábitos tabágicos		Total
		Não	Sim		Não	Sim	
Não	*n*	**98**	**213**	**311**	**269**	**42**	**311**
	%	68,1	65,3	66,2	68,4	54,5	66,2
Sim	*n*	**46**	**113**	**159**	**124**	**35**	**159**
	%	31,9	34,7	33,8	31,6	45,5	33,8
Total	*n*	**144**	**326**	**470**	**393**	**77**	**470**
	%	30,6	69,4		83,6	16,4	

Quadro 57

HPV - relação com os hábitos tabágicos (**p<0.02**)
e com os antecedentes de anticoncepção oral

Nas grávidas com infecção por HPV, foram estudados os hábitos tabágicos e os antecedentes de contracepção oral (*quadro 57*), tendo-se verificado uma relação estatisticamente significativa entre hábitos tabágicos e a presença de infecção por HPV (**p<0.02**; *odds ratio* - 1.81).

A imagem colposcópica foi também analisada nas grávidas com infecção por HPV e verificou-se uma correlação significativa desta infecção, sobretudo com o aspecto colposcópico de mosaico, mas, também, com o epitélio branco, ponteado e micropapilar com eixo vascular, e uma correlação praticamente nula com o aspecto colposcópico de micropapilar sem eixo vascular (*quadro 58*).

Aspecto colposcópico		**HPV -**	**HPV +**	**Total**
Ectropion	*n*	**137**	**0**	**137**
	%	100,0	0,0	29,1
Epitélio branco	*n*	**18**	**19**	**37**
	%	48,6	51,4	7,9
Micropapilar com eixo	*n*	**63**	**68**	**131**
	%	48,1	51,9	27,9
Micropapilar sem eixo	*n*	**55**	**1**	**56**
	%	98,2	1,8	11,9
Mosaico	*n*	**12**	**39**	**51**
	%	23,5	76,5	10,9
Ponteado	*n*	**26**	**32**	**58**
	%	44,8	55,2	12,3
Total	*n*	**311**	**159**	**470**
	%	66,2	33,8	

Quadro 58

HPV - relação com a imagem colposcópica (**p< 0.00005**)

A infecção por HPV, e as suas possíveis implicações directas no parto pré-termo e no baixo peso ao nascer, foram estudadas, após prévia exclusão dos casos de abortamento, gravidez múltipla e, logicamente, dos casos de que não havia qualquer informação sobre o parto.

Infecção		**BP - Não**	**BP - Sim**	**Total**	**PPT - Não**	**PPT - Sim**	**Total**
HPV -	*n*	**271**	**22**	**293**	**273**	**20**	**293**
	%	92,5	7,5	65,3	93,2	6,8	65,3
HPV +	*n*	**143**	**13**	**156**	**148**	**8**	**156**
	%	91,7	8,3	34,7	94,9	5,1	34,7
Total	*n*	**414**	**35**	**449**	**421**	**28**	**449**
	%	92,2	7,8		93,8	6,2	

Quadro 59

HPV - relação com baixo peso ao nascer (BP) e parto pré-termo (PPT)

RPM		**HPV -**	**HPV +**	**Total**
Não	*n*	**298**	**152**	**450**
	%	66,2	33,8	95,7
Sim	*n*	**13**	**7**	**20**
	%	65,0	35,0	4,3
Total	*n*	**311**	**159**	**470**
	%	66,2	33,8	

Quadro 60

HPV - relação com a rotura prematura de membranas (R.P.M.)

Os resultados obtidos permitiram concluir que a infecção por HPV, por si só, parece não interferir nem no parto pré-termo, nem no baixo peso ao nascer (*quadro 59*). Resultados análogos foram obtidos, quanto à rotura prematura de membranas (*quadro 60*).

Outras infecções genitais

Procedeu-se à análise da relação entre o motivo de consulta e o tipo de infecção diagnosticada, se por HPV através do exame histológico, se por outro(s) agente(s) infeccioso(s), através do exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal, e constatou-se uma relação estatisticamente significativa.

De acordo com o *quadro 61*, verifica-se que, nos casos de citologia anormal, com alterações reactivas reparativas, há uma associação, sobretudo, a infecções do tracto genital, diagnosticadas através do exame directo e/ou cultural (55,8%). Por sua vez, os casos de citologia anormal com alterações das células epiteliais surgem, sobretudo, nos casos de infecção por HPV (65,4%). Nas grávidas com eritroplasia cervical verificou-se que, em 42,7%, não foi diagnosticada qualquer infecção, mas 50,7% das grávidas apresentaram infecção diagnosticada por exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal.

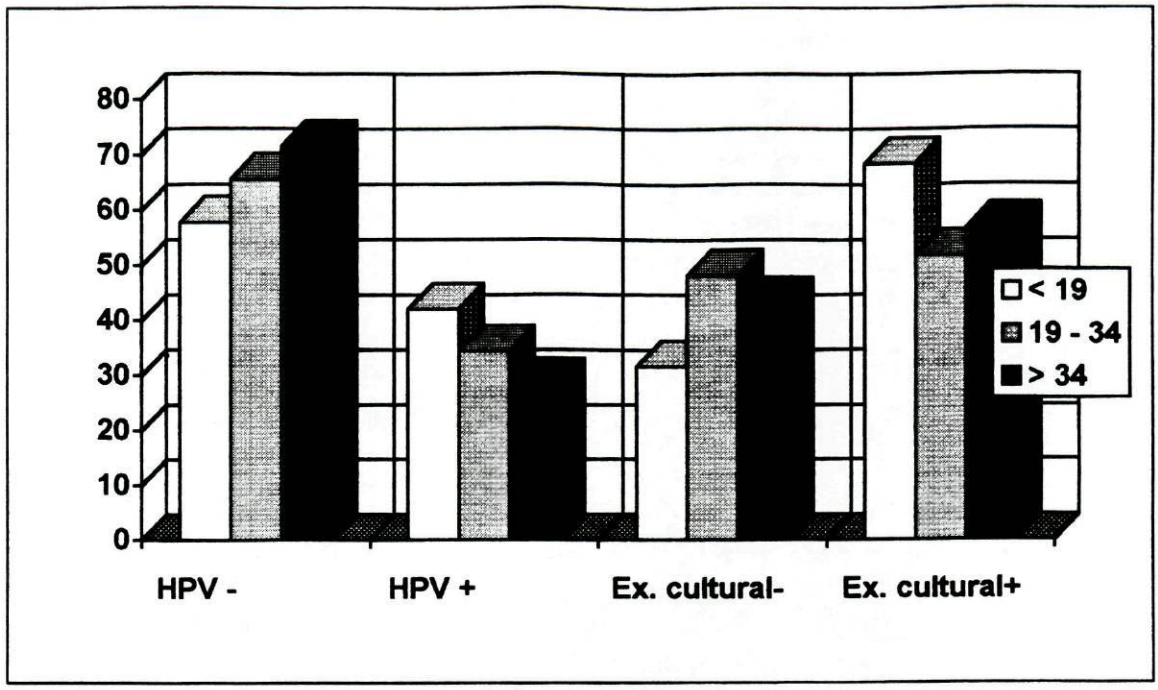
Motivo de consulta		HPV - Ex.cultural-	HPV - Ex.cultural+	HPV + Ex.cultural-	HPV + Ex.cultural+	Total
A) Citologia anormal						
- Alterações reactivas reparativas	*n*	**76**	**107**	**46**	**47**	**276**
	%	27,5	38,8	16,7	17,0	58,7
- Alterações células epiteliais	*n*	**6**	**12**	**21**	**13**	**52**
	%	11,5	23,1	40,4	25,0	11,1
B) Eritroplasia cervical	*n*	**32**	**30**	**5**	**8**	**75**
	%	42,7	40,0	6,7	10,7	16,0
C) Outros motivos por:						
- Suspeita de infecção genital	*n*	**13**	**13**	**6**	**6**	**38**
	%	34,2	34,2	15,8	15,8	8,1
- Patologia materna associada	*n*	**13**	**9**	**2**	**5**	**29**
	%	44,8	31,0	6,9	17,2	6,2
Total	*n*	**140**	**171**	**80**	**79**	**470**
	%	29,8	36,4	17,0	16,8	100,0

Quadro 61

Relação do motivo de consulta com o resultado dos exames histológicos, e com o resultado dos exames directos e/ou culturais do exsudado cervico-vaginal (**$p < 0,0005$**)

Foi estudada a prevalência de infecção do tracto genital inferior, de acordo com a idade materna (*quadro 62*). Embora os resultados não fossem estatisticamente significativos, verificou-se uma maior tendência para as infecções no grupo das adolescentes, e uma diminuição da prevalência das infecções por HPV, à medida que a idade vai aumentando, ao contrário do verificado nas outras infecções do tracto genital inferior. Assim, constatou-se uma prevalência da infecção genital por HPV de 42,1% no grupo das adolescentes, de 34,4% nas grávidas com idade ≥ 19 anos e ≤ 34 anos, e de 28,4% nas de idade ≥ a 35 anos.

A prevalência de infecção do tracto genital inferior por outros agentes infecciosos mostrou, também, uma prevalência mais elevada (68,4%) nas grávidas adolescentes, relativamente às grávidas de outros escalões etários. Contudo, e de modo distinto da infecção por HPV, não se verificou uma prevalência claramente decrescente com a idade materna, tendo-se obtido entre os 19 e os 34 anos, uma prevalência de 51,8%, e após os 35 anos de idade, de 56,7%.



Quadro 62

Prevalência das infecções genitais de acordo com a idade materna

A prevalência das infecções genitais foi analisada de acordo com o número de gestações (*quadro 63*), e de acordo com a paridade materna (*quadro 64*).

Nº de gestações		HPV - Ex.cultural -	HPV - Ex.cultural+	HPV + Ex.cultural-	HPV + Ex.cultural+	Total
1ª Gestação	*n*	**64**	**72**	**43**	**44**	**223**
	%	28,7	32,3	19,3	19,7	47,4
2ª Gestação	*n*	**33**	**51**	**20**	**23**	**127**
	%	26,0	40,2	15,7	18,1	27,0
3 ou + Gestações	*n*	**43**	**48**	**17**	**12**	**120**
	%	35,8	40,0	14,2	10,0	25,5
Total	*n*	**140**	**171**	**80**	**79**	**470**
	%	29,8	36,4	17,0	16,8	100,0

Quadro 63

Relação do número de gestações com o resultado dos exames histológicos, e com o resultado dos exames directos e/ou culturais do exsudado cervico-vaginal

Paridade materna		HPV - Ex.cultural -	HPV - Ex.cultural+	HPV + Ex.cultural-	HPV + Ex.cultural+	Total
Primíparas	*n*	**81**	**91**	**57**	**58**	**287**
	%	28,2	31,7	19,9	20,2	61,1
Multíparas	*n*	**36**	**50**	**18**	**13**	**117**
	%	30,8	42,7	15,4	11,1	24,9
Grandes Multíparas	*n*	**23**	**30**	**5**	**8**	**66**
	%	34,8	45,5	7,6	12,1	14,0
Total	*n*	**140**	**171**	**80**	**79**	**470**
	%	29,8	36,4	17,0	16,8	100,0

Quadro 64

Relação da paridade materna com o resultado dos exames histológicos, e com o resultado dos exames directos e/ou culturais do exsudado cervico-vaginal

A análise dos *quadros 63 e 64*, mostrou que o aumento, quer da paridade, quer do número de gestações, era acompanhado por uma diminuição da frequência de infecções por HPV e por um aumento do número de casos de infecções genitais diagnosticadas por exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal. Contudo, o grupo de grávidas sem infecção aumentou percentualmente, à medida que aumentou, quer o número de gestações, quer a paridade.

Relativamente aos antecedentes de contracepção oral (*quadro 65*), verificou-se uma maior associação com os vários tipos de infecção genital, e, inversamente, uma menor frequência de infecções nas grávidas sem história prévia de anticoncepção oral.

Anticoncepção oral		**HPV - Ex.cultural-**	**HPV - Ex.cultural+**	**HPV + Ex.cultural-**	**HPV + Ex.cultural+**	**Total**
Não	*n*	**49**	**49**	**22**	**24**	**144**
	%	34,0	34,0	15,3	16,7	30,6
Sim	*n*	**91**	**122**	**58**	**55**	**326**
	%	27,9	37,4	17,8	16,9	69,4
Total	*n*	**140**	**171**	**80**	**79**	**470**
	%	29,8	36,4	17,0	16,8	100,0

Quadro 65

Relação entre os antecedentes de anticoncepção oral e o resultado dos exames histológicos, e o resultado dos exames directos e/ou culturais do exsudado cervico-vaginal

Quanto aos hábitos tabágicos, verificou-se apenas uma maior frequência de infecção, e só por HPV, nas grávidas com hábitos tabágicos (*quadro 66*).

Hábitos tabágicos		**HPV - Ex.cultural -**	**HPV - Ex.cultural+**	**HPV + Ex.cultural-**	**HPV + Ex.cultural+**	**Total**
Não	*n*	**120**	**149**	**61**	**63**	**393**
	%	30,5	37,9	15,5	16,0	83,6
Sim	*n*	**20**	**22**	**19**	**16**	**77**
	%	26,0	28,6	24,7	20,8	16,4
Total	*n*	**140**	**171**	**80**	**79**	**470**
	%	29,8	36,4	17,0	16,8	100,0

Quadro 66

Relação entre os hábitos tabágicos e o resultado dos exames histológicos, e o resultado dos exames directos e/ou culturais do exsudado cervico-vaginal

A correlação da imagem colposcópica com o resultado do exame histológico e com o resultado do exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal foi também analisada (*quadro 67*). Constatou-se uma relação estatisticamente significativa entre a imagem colposcópica e a presença das infecções do tracto genital inferior. O ectropion traduziu, ou uma infecção genital diagnosticada por exame directo e/ou cultural (45,3%), ou não se associou a qualquer infecção genital (54,7%).

O aspecto colposcópico de micropapilar sem eixo foi o que mais frequentemente (75,0%) se associou a uma infecção genital, excepto a infecção por HPV.

O aspecto colposcópico de mosaico foi o que se associou, de forma mais significativa (76,5%), a uma infecção por HPV.

Contudo, não se verificou uma correspondência absoluta entre aspecto colposcópico e o resultado histológico, ou seja, não há um aspecto colposcópico específico, mas apenas associações significativas de determinados aspectos colposcópicos com as infecções do tracto genital inferior.

Aspecto colposcópico		HPV - Ex. cultural -	HPV - Ex. cultural +	HPV + Ex. cultural -	HPV + Ex. cultural +	Total
Ectropion	*n*	**75**	**62**	**0**	**0**	**137**
	%	54,7	45,3	0,0	0,0	29,1
Epitélio branco	*n*	**10**	**8**	**12**	**7**	**37**
	%	27,0	21,6	32,4	18,9	7,9
Micropapilar com eixo	*n*	**24**	**39**	**34**	**34**	**131**
	%	18,3	29,8	26,0	26,0	27,9
Micropapilar sem eixo	*n*	**13**	**42**	**0**	**1**	**56**
	%	23,2	75,0	0,0	1,8	11,9
Mosaico	*n*	**7**	**5**	**20**	**19**	**51**
	%	13,7	9,8	39,2	37,3	10,9%
Ponteado	*n*	**11**	**15**	**14**	**18**	**58**
	%	19,0	25,9	24,1	31,0	12,3
Total	*n*	**140**	**171**	**80**	**79**	**470**
	%	29,8	36,4	17,0	16,8	

Quadro 67

Correlação da imagem colposcópica com o resultado do exame histológico, e com o resultado do exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal (**p<0,0005**)

No *quadro 68* foi estabelecida a correlação observada entre o resultado histológico e o resultado dos exames directos e/ou culturais do exsudado cervico-vaginal

Resultado histológico		HPV - Ex. cultural -	HPV - Ex. cultural +	HPV + Ex. cultural -	HPV + Ex. cultural +	Total
Normal	*n*	**20**	**22**	**0**	**0**	**42**
	%	47,7	52,3	0,0	0,0	14,3
Pólipo	*n*	**9**	**5**	**1**	**3**	**18**
	%	50,0	27,8	5,6	16,7	6,1
Cervicite crónica	*n*	**31**	**44**	**10**	**9**	**94**
	%	33,0	46,8	10,6	9,6	32,1
HPV (isolado)	*n*	**0**	**0**	**49**	**43**	**92**
	%	0,0	0,0	53,3	46,7	31,4
SIL	*n*	**0**	**3**	**20**	**24**	**47**
	%	0,0	6,4	42,6	51,1	16,0
Total	*n*	**60**	**74**	**80**	**79**	**293**
	%	20,5	25,3	27,3	27,0	

Quadro 68

Correlação entre o resultado histológico e o resultado dos exames directos e/ou culturais do exsudado cervico-vaginal (**p< 0.0005**)

No resultado histológico foram excluidas 177 grávidas com exame colposcópico normal em que não foi realizada biópsia. Devemos salientar que, destas 177 grávidas, 80 (45,2%) apresentaram exames culturais negativos, e 97 (54,8%) tinham exames culturais positivos.

A análise do *quadro 68*, revelou que os pólipos cervicais não se associaram a qualquer tipo de infecção em 50,0% dos casos. No entanto, em 56,4% das cervicites crónicas verificou-se a presença de exames directos e/ou culturais do exsudado cervico-vaginal positivos, e em 93,7% dos casos de lesões intra-epiteliais pavimentosas constatou-se a presença de infecção por HPV associada. Nos casos de exame histológico normal 52,3%, corresponderam a exames directos e/ou culturais positivos e 47,7% a exames negativos.

5.5.4. PATOLOGIA MATERNO-FETAL

Após exclusão dos casos de abortamento, gravidez múltipla e dos casos em que o parto ocorreu em outra Instituição Hospitalar, a população estudada e analisada nos capítulos seguintes foi de 449 grávidas. A análise do *quadro 69* mostra que o baixo peso ao nascer se associou a infecções genitais diagnosticadas pelo exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal em 82,9%, e, pelo contrário, só ocorreu em 14,3% das grávidas sem infecção, sendo a contribuição da infecção isolada por HPV, insignificante (2,9%), como já foi referido.

Baixo peso ao nascer (≤ 2500 gramas)		**HPV - Ex.cultural -**	**HPV - Ex.cultural +**	**HPV + Ex.cultural -**	**HPV + Ex.cultural +**	**Total**
Não	*n*	**125**	**146**	**76**	**66**	**413**
	%	30,3	35,4	18,4	16,0	92,0
Sim	*n*	**5**	**17**	**2**	**12**	**36**
	%	13,9	47,2	5,6	33,3	8,0
Total	*n*	**130**	**163**	**78**	**78**	**449**
	%	29,0	36,3	17,4	17,4	

Quadro 69

Relação entre baixo peso ao nascer e o resultado do exame histológico, e o resultado do exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal (**p< 0.004**)

Foi, também, estudada a distribuição dos casos de baixo peso ao nascer, de acordo com a idade gestacional. A análise do *quadro 70* mostrou que 17 recém-nascidos de baixo peso ao nascer ocorreram pré-termo, o que limitou o valor desta constatação, e implicou o seu posterior estudo através das curvas de crescimento fetal, ajustando o peso para a idade gestacional, como meio de correcção.

Idade gestacional		**RN > 2500 gramas**	**RN ≤ 2500 gramas**	**Total**
28 - 34 semanas	*n*	**2**	**11**	**13**
	%	15,4	84,6	2,9
35 - 36 semanas	*n*	**9**	**6**	**15**
	%	60,0	40,0	3,3
37 - 41 semanas	*n*	**385**	**19**	**404**
	%	95,2	4,8	90,0
≥ 41 semanas	*n*	**17**	**0**	**17**
	%	100,0	0,0	3,8
Total	*n*	**413**	**36**	**449**
	%	92,2	8,0	

Quadro 70

Relação entre baixo peso ao nascer e a idade gestacional (**p< 0.0005**)

Parto pré-termo		**HPV - Ex.cultural -**	**HPV - Ex.cultural +**	**HPV + Ex.cultural -**	**HPV + Ex.cultural +**	**Total**
Não	*n*	**125**	**148**	**76**	**72**	**421**
	%	29,7	35,2	18,1	17,1	93,8
Sim	*n*	**5**	**15**	**2**	**6**	**28**
	%	17,9	53,6	7,1	21,4	6,2
Total	*n*	**130**	**163**	**78**	**78**	**449**
	%	29,0	36,3	17,4	17,4	

Quadro 71

Relação entre parto pré-termo e o resultado do exame histológico, e o resultado do exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal

De modo similar, verificamos que o parto pré-termo ocorreu, sobretudo, nos casos de infecções genitais diagnosticadas por exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal, sendo o efeito da infecção por HPV no parto pré-termo, praticamente insignificante e sem significado estatístico (*quadro 71*).

Conclusões semelhantes foram obtidas quanto à rotura prematura de membranas (*quadro 72*).

R. P.M.		HPV - Ex.cultural -	HPV - Ex.cultural +	HPV + Ex.cultural -	HPV + Ex.cultural +	Total
Não	*n*	**127**	**153**	**74**	**76**	**430**
	%	29,5	35,6	17,2	17,7	95,8
Sim	*n*	**3**	**10**	**4**	**2**	**19**
	%	15,8	52,6	21,1	10,5	4,2
Total	*n*	**130**	**163**	**78**	**78**	**449**
	%	29,0	36,3	17,4	17,4	

Quadro 72

Relação entre rotura prematura de membranas (R.P.M.) e o resultado do exame histológico, e o resultado do exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal

Nos casos de parto simples, procedemos também ao estudo da prevalência do atraso de crescimento intra-uterino, utilizando as tabelas de crescimento de Thomson ajustadas para o sexo do recém-nascido, idade gestacional e paridade materna (Thomson AM, Billewicz WZ, Hytten FE. The assessment of fetal growth. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968; 75: 903--16).

Verificamos que, do total de 449 recém-nascidos, segundo estas tabelas de Thomson, 364 apresentavam crescimento adequado para a idade gestacional (80,9%), 61 eram leves para a idade gestacional (13,7%) e 24 tinham um crescimento fetal exagerado para a idade gestacional (5,4%), o que, por vezes, permitiu a sua classificação como macrossómico (isto é, um peso fetal ≥ 4.000 gramas).

ACIU		HPV - Ex.cultural -	HPV - Ex.cultural +	HPV + Ex.cultural -	HPV + Ex.cultural +	Total
Não	*n*	**120**	**127**	**66**	**51**	**364**
	%	94,3	83,6	88,0	71,8	85,6
Sim	*n*	**7**	**25**	**9**	**20**	**61**
	%	5,7	16,4	12,0	28,2	14,4
Total	*n*	**127**	**152**	**75**	**71**	**425**
	%	29,9	35,8	17,6	16,7	

Quadro 73

Relação entre atraso de crescimento intra-uterino (ACIU) e o resultado dos exames histológicos, e o resultado dos exames directos e/ou culturais do exsudado cervico-vaginal

($p<0.0002$)

O *quadro 73* permitiu constatar uma maior prevalência de atraso de crescimento intra--uterino nos filhos de mães com infecções genitais e, nomeadamente, no caso de existência de infecções diagnosticadas por exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal (73,7% vs 11,5% no grupo de grávidas sem infecção genital).

Foi, igualmente, analisada a prevalência de parto pré-termo na mesma população (*quadro 74*), e concluímos que, em 90,2% dos atrasos de crescimento intra-uterino verificados, o parto foi de termo, e apenas em 9,8% dos casos de atraso de crescimento intra-uterino o parto ocorreu antes das 37 semanas de gravidez.

ACIU		Parto de termo	Parto pré-termo	Total
Não	*n*	**346**	**18**	**364**
	%	95,1	4,9	85,6
Sim	*n*	**55**	**6**	**61**
	%	90,2	9,8	14,4
Total	*n*	**401**	**24**	**425**
	%	94,3	5,7	

Quadro 74

Relação entre atraso de crescimento intra-uterino (ACIU) e a idade gestacional no parto

Como na população estudada se verificava a presença de patologia materna própria ou associada à gravidez, que poderia de algum modo condicionar os resultados obtidos, optamos por agrupar as diferentes patologias (*quadro 75*), e estudar a prevalência de atraso de crescimento intra-uterino registada nestes grupos, de acordo com as curvas de crescimento de Thomson, excluindo os casos de abortamento, gravidez múltipla e os casos em que o parto ocorreu em outras Instituições Hospitalares. Constatamos que 78,7% dos casos de atraso de crescimento intra-uterino ocorreram em grávidas sem patologia aparente. A EPH gestose foi a patologia que mais se associou ao atraso de crescimento intra-uterino (50,0%), e a diabetes mellitus tipo I e II de Pike foi a que mais frequentemente se relacionou com um crescimento fetal exagerado e desproporcionado para a idade gestacional (50,0%). A hipertensão arterial crónica associou-se geralmente a um crescimento fetal adequado para a idade gestacional, e, menos frequentemente, a atraso de crescimento intra-uterino, havendo a salientar um caso de macrossemia fetal, mas em que havia associada uma diabetes gestacional materna.

		Crescimento adequado para a idade gestacional	Leve para a idade gestacional (ACIU)	Grande para a idade gestacional	Total
Sem patologia	*n*	**330**	**48**	**20**	**398**
	%	82,9	12,1	5,0	88,6
EPH gestose	*n*	**2**	**2**	**0**	**4**
	%	50.0	50,0	0,0	0,9
HTA crónica	*n*	**5**	**1**	**1**	**7**
	%	71,4	14,3	14,3	1,5
Diabetes mellitus	*n*	**2**	**0**	**2**	**4**
	%	50,0	0,0	50,0	0,9
Patologia diversa	*n*	**12**	**4**	**0**	**16**
	%	75,0	25,0	0,0	3,6
Hepatite B/C	*n*	**13**	**6**	**1**	**20**
	%	65,0	30,0	5,0	4,5
Total	*n*	**364**	**61**	**24**	**449**
	%	80,9	13,7	5,4	

Quadro 75

Relação entre grupos de grávidas com ou sem patologia própria ou associada à gravidez e o tipo de crescimento fetal de acordo com as curvas de Thomson (**$p<0.0005$**)

Foi, também, analisada a eventual existência de infecções genitais (*quadro 76*). Embora o número de casos seja reduzido, não permitindo conclusões significativas, verificou-se uma maior correlação da EPH gestose com infecções genitais diagnosticadas por exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal, do que na hipertensão arterial crónica. Associação semelhante foi igualmente constatada na diabetes mellitus, e, menos frequentemente, nos outros grupos de patologia. Inversamente, a infecção por HPV não apresentou uma maior prevalência em nenhum destes grupos de patologia.

Patologia		HPV - Ex.cultural -	HPV - Ex.cultural +	HPV + Ex.cultural -	HPV + Ex.cultural +	Total
EPH gestose	*n*	**0**	**3**	**0**	**1**	**4**
	%	0,0	75,0	0,0	25,0	7,8
HTA crónica	*n*	**2**	**3**	**1**	**1**	**7**
	%	28,6	42,9	14,3	14,3	13,8
Diabetes mellitus	*n*	**1**	**1**	**0**	**2**	**4**
	%	25,0	25,0	0,0	50,0	7,8
Patologia diversa	*n*	**4**	**5**	**2**	**5**	**16**
	%	25,0	31,3	12,5	31,3	31,4
Hepatite B/C	*n*	**5**	**10**	**2**	**3**	**20**
	%	25,0	50,0	10,0	15,0	39,2
Total	*n*	**12**	**22**	**5**	**12**	**51**
	%	23,5	43,2	9,8	23,5	

Quadro 76

Relação entre grupo de patologias próprias ou associadas à gravidez com o tipo de infecções genitais

5.5.5. INFLUÊNCIA DA TERAPÊUTICA

O efeito, na gravidez, das infecções do tracto genital inferior, foi estudado dividindo a população seleccionada em 3 grupos, após prévia exclusão dos casos de gravidez múltipla, abortamentos e de mulheres em que o parto ocorreu em outra Instituição Hospitalar, num total de 449 grávidas, e, independentemente da infecção por HPV. Consideramos 3 grandes grupos:

- A) 208 Grávidas sem infecção genital;
- B) 124 Grávidas com infecção genital, e com erradicação infecciosa pré-parto;
- C) 117 Grávidas com infecção genital pré e intra-parto.

Relativamente aos diferentes agentes infecciosos, considerando os resultados obtidos nos exames directos e culturais sequenciais pré e pós-tratamento, verificou-se a seguinte percentagem de erradicação infecciosa, por critérios microbiológicos, pré-parto (*quadro 77*):

Agente	Nº casos	Nº casos persistentes	Nº casos erradicados	% erradicação
U. urealyticum	121	72	59	48,8%
G. vaginalis	68	32	36	52,9%
C. albicans	53	17	36	67,9%
M. hominis	22	5	17	77,3%
C. trachomatis	19	2	17	89,5%
E. coli	12	3	9	75,0%
C. glabrata	9	7	2	22,2%
S. agalactiae	4	0	4	100,0%
Mobiluncus spp	4	0	4	100,0%
Herpesvírus	3	2	1	33,3%
C. guillermondii	2	2	0	0,0%
S. aureus	2	0	2	100,0%
T. vaginalis	1	0	1	100,0%
C. kruzei	1	0	1	100,0%
N. gonorrhoeae	1	1	0	0,0%

Quadro 77

Percentagem de erradicação pré-parto dos vários agentes infecciosos

Uma conclusão imediata é que a terapêutica foi eficaz em mais de metade (50,6%) das grávidas com infecção genital diagnosticada por exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal. Nas grávidas com infecção por HPV, como o critério de cura clinica é questionável, não foram aplicados os critérios de erradicação infecciosa (isto é, critérios microbiológicos), que foram utilizados nas outras infecções do tracto genital inferior.

Contudo, devemos salientar que a não adesão ao tratamento recomendado poderá ter contribuido para muitos casos de não erradicação da infecção, como foi, por exemplo, o caso em que o agente infeccioso implicado foi a *Neisseria gonorrhoeae*.

É importante referir que o tratamento farmacológico ministrado não originou o aparecimento de novos agentes infecciosos, excluindo as candidoses. Nos exames culturais subsequentes ao tratamento, ou houve redução do número de agentes isolados no caso de infecções associadas, ou manutenção do agente infeccioso previamente isolado. Concluímos que a terapêutica adoptada não perturbou o ecossistema vaginal.

Os 3 referidos grupos de grávidas foram analisados relativamente ao número de casos de parto pré-termo (*quadro 78*), baixo peso ao nascer (*quadro 79*) e rotura prematura de membranas (*quadro 80*), verificados na população estudada. Constatamos que o tratamento bem sucedido das infecções genitais ocasionou uma redução significativa dos casos de parto pré-termo e de baixo peso ao nascer, tornando-se mesmo inferior à percentagem verificada nas grávidas sem infecção, provavelmente como consequência directa da maior vigilância médica efectuada. Por outro lado, a não erradicação infecciosa foi responsável por uma parte muito significativa das diversas complicações obstétricas que foram estudadas. Relativamente à rotura prematura de membranas, o número reduzido de casos registados não permitiu obter conclusões significativas, embora a tendência registada fosse semelhante.

Grupos de grávidas		Parto de termo	Parto pré-termo	Total
A	*n*	**201**	**7**	**208**
	%	96,6	3,4	46,3
B	*n*	**122**	**2**	**124**
	%	98,4	1,6	27,6
C	*n*	**98**	**19**	**117**
	%	83,8	16,2	26,1
Total	*n*	**421**	**28**	**449**
	%	93,8	6,2	

Quadro 78

Comparação entre grupo de grávidas sem infecção (A),
grávidas com erradicação infecciosa (B), e grávidas infectadas pré-parto (C),
relativamente à prevalência de parto pré-termo (**p< 0.0005**)

Grupos de grávidas		Sem BP	Com BP	Total
A	*n*	**201**	**7**	**208**
	%	96,6	3,4	46,3
B	*n*	**123**	**1**	**124**
	%	99,2	0,8	27,6
C	*n*	**89**	**28**	**117**
	%	76,1	23,9	26,1
Total	*n*	**413**	**36**	**449**
	%	92,0	8,0	

Quadro 79

Comparação entre grupo de grávidas sem infecção (A),
grávidas com erradicação infecciosa (B), e grávidas infectadas pré-parto (C),
relativamente à prevalência de baixo peso (**p< 0.0005**)
(BP - baixo peso ao nascer - ≤ 2500 gramas)

Grupos de grávidas		Sem RPM	Com RPM	Total
A	*n*	**201**	**7**	**208**
	%	96,6	3,4	46,3
B	*n*	**121**	**3**	**124**
	%	97,6	2,4	27,6
C	*n*	**108**	**9**	**117**
	%	92,3	7,7	26,1
Total	*n*	**430**	**19**	**449**
	%	95,8	4,2	

Quadro 80

Comparação entre grupo de grávidas sem infecção (A),
grávidas com erradicação infecciosa (B), e grávidas infectadas pré-parto (C),
quanto à prevalência da rotura prematura de membranas
(RPM - rotura prematura de membranas)

5.5.6. IMPLICAÇÕES MATERNO-FETAIS DA PRESENÇA DOS AGENTES INFECCIOSOS DE MAIOR PREVALÊNCIA

A metodologia de análise utilizada no estudo das implicações obstétricas, considerando individualmente os diferentes agentes infecciosos, foi distinta e dependente do número total de casos isolados. Na realidade, no caso dos agentes infecciosos mais prevalentes (*Ureaplasma urealyticum* e *Gardnerella vaginalis*), foi possível considerar 5 grandes grupos, e, assim, estudar os casos de infecção por agente único e por infecção mista, separadamente, e, portanto, potencialmente de maior significado estatístico.

Noutros casos (*Candida spp.; Mycoplasma hominis; Chlamydia trachomatis* e *Escherichia coli*), devido ao número reduzido de casos de infecção por agente único, foram apenas considerados 3 grandes grupos, considerando os casos de infecção, por agente único e por infecção associada, globalmente.

Finalmente, no caso dos agentes infecciosos de reduzida prevalência (*Streptococcus agalactiae; Herpesvírus; Staphylococcus aureus* e *Neisseria gonorrhoeae*), o número de casos obtido não permitiu qualquer análise estatística. Esperamos que a continuação da investigação nesta área possa vir a permitir ampliar o número destes casos, de modo a tornar possível o estudo das implicações materno-fetais, eventualmente causadas por estes agentes infecciosos de menor prevalência.

Ureaplasma urealyticum

A análise da população foi efectuada considerando 5 grupos:

1. Grupo de grávidas sem infecção genital;
2. Grupo de grávidas com infecção genital única por este agente e erradicada pré-parto;
3. Grupo de grávidas com infecção genital associada a este agente erradicada pré-parto;
4. Grupo de grávidas com infecção genital única por este agente e persistente pré-parto;
5. Grupo de grávidas com infecção genital associada a este agente e persistente pré-parto.

Estes grupos foram analisados quanto à prevalência de parto pré-termo, baixo peso ao nascer e rotura prematura de membranas. Foi, também, estudado o peso fetal médio, a estatura média, o perímetro cefálico médio e a idade gestacional média nos 5 grupos.

O *quadro 81* permitiu verificar que a erradicação infecciosa do *Ureaplasma urealyticum* não se associou a qualquer caso de baixo peso ao nascer, e, pelo contrário, a persistência da infecção pré-parto, isolada ou associada, associou-se de forma muito significativa a baixo peso ao nascer (**$p<0.0005$**). Resultados idênticos foram observados quanto ao parto pré-termo e igualmente com valor estatístico significativo (**$p<0.0005$**)

(*quadro 82*). Quanto à rotura prematura de membranas deve-se referir ser sómente uma tendência sem significado estatístico, muito provavelmente, devido ao reduzido número de casos registados (*quadro 83*).

Baixo peso (≤2500 g)		**Grupo controlo**	**Infecção única erradicada**	**Infecção associada erradicada**	**Infecção única persistente**	**Infecção associada persistente**	**Total**
Não	*n*	**201**	**40**	**19**	**30**	**25**	**315**
	%	96,6	100,0	100,0	75,0	78,1	92,9
Sim	*n*	**7**	**0**	**0**	**10**	**7**	**24**
	%	3,4	0,0	0,0	25,0	21,9	7,1
Total	*n*	**208**	**40**	**19**	**40**	**32**	**339**
	%	61,4	11,8	5,6	11,8	9,4	

Quadro 81

Relação entre baixo peso ao nascer e resultado do tratamento
da infecção única ou associada por *Ureaplasma urealyticum* (**p< 0.0005**)

Parto pré-termo		**Grupo controlo**	**Infecção única erradicada**	**Infecção associada erradicada**	**Infecção única persistente**	**Infecção associada persistente**	**Total**
Não	*n*	**201**	**40**	**18**	**32**	**25**	**316**
	%	96,6	100,0	94,7	80,0	78,1	93,2
Sim	*n*	**7**	**0**	**1**	**8**	**7**	**23**
	%	3,4	0,0	5,3	20,0	21,9	6,8
Total	*n*	**208**	**40**	**19**	**40**	**32**	**339**
	%	61,4	11,8	5,6	11,8	9,4	

Quadro 82

Relação entre parto pré-termo e resultado do tratamento
da infecção única ou associada por *Ureaplasma urealyticum* (**p< 0.0005**)

R. P. M.		**Grupo controlo**	**Infecção única erradicada**	**Infecção associada erradicada**	**Infecção única persistente**	**Infecção associada persistente**	**Total**
Não	*n*	**201**	**39**	**19**	**37**	**31**	**327**
	%	96,6	97,5	100,0	92,5	96,9	96,5
Sim	*n*	**7**	**1**	**0**	**3**	**1**	**12**
	%	3,4	2,5	0,0	7,5	3,1	3,5
Total	*n*	**208**	**40**	**19**	**40**	**32**	**339**
	%	61,4	11,8	5,6	11,8	9,4	

Quadro 83

Relação entre rotura prematura de membranas (R.P.M.) e resultado do tratamento
da infecção única ou associada por *Ureaplasma urealyticum*

	Grupo controlo	**Infecção única erradicada**	**Infecção associada erradicada**	**Infecção única persistente**	**Infecção associada persistente**	**p<**
Idade gestacional	39.370	39.800	39.053	38.050	38.188	**0.0002**
Peso fetal	3236.635	3392.500	3521.053	2871.125	2854.531	∞
Estatura fetal	49.029	49.575	49.500	47.462	47.733	**0.0003**
Perímetro cefálico fetal	34.725	34.600	34.833	34.289	34.100	0.2

Quadro 84

Média dos valores registados para a idade gestacional (em semanas), peso fetal (em gramas),
estatura e perímetro cefálico fetal (em centímetros)

A média dos valores registados para a idade gestacional, peso, estatura e perímetro cefálico fetal mostrou que a infecção genital por *Ureaplasma urealyticum* se associou, por si só, de forma muito significativa a uma menor idade gestacional, menor peso ao nascer e menor estatura. Contudo, esta infecção não se associou de forma significativa a um menor perímetro cefálico fetal (*quadro 84*).

Gardnerella vaginalis

A prevalência de infecção cervico-vaginal por *Gardnerella vaginalis* registada permitiu ainda analisar as implicações obstétricas e fetais em 5 grupos, de modo análogo ao executado para o *Ureaplasma urealyticum*.

Baixo peso (≤2500 g)		**Grupo controlo**	**Infecção única erradicada**	**Infecção associada erradicada**	**Infecção única persistente**	**Infecção associada persistente**	**Total**
Não	*n*	**201**	**19**	**16**	**6**	**20**	**262**
	%	96,6	100,0	94,1	60,0	90,9	94,9
Sim	*n*	**7**	**0**	**1**	**4**	**2**	**14**
	%	3,4	0,0	5,9	40,0	9,1	5,1
Total	*n*	**208**	**19**	**17**	**10**	**22**	**276**
	%	75,4	6,9	6,2	3,6	8,0	

Quadro 85

Relação entre baixo peso ao nascer e resultado do tratamento da infecção única ou associada por *Gardnerella vaginalis* (**p< 0.0005**)

Verificou-se uma associação significativa entre a infecção vaginal por *Gardnerella vaginalis* e o baixo peso ao nascer. Assim, a prevalência de baixo peso ao nascer foi de 3,4% no grupo controlo, de 0,0% na infecção isolada erradicada, comparativamente a 40,0% na infecção única persistente, e de 5,9% na infecção associada erradicada, relativamente a 9,1% na infecção mista persistente pré-parto (*quadro 85*).

Parto pré-termo		**Grupo controlo**	**Infecção única erradicada**	**Infecção associada erradicada**	**Infecção única persistente**	**Infecção associada persistente**	**Total**
Não	*n*	**201**	**18**	**16**	**9**	**19**	**263**
	%	96,6	94,7	94,1	90,0	86,4	95,3
Sim	*n*	**7**	**1**	**1**	**1**	**3**	**13**
	%	3,4	5,3	5,9	10,0	13,6	4,7
Total	*n*	**208**	**19**	**17**	**10**	**22**	**276**
	%	75,4	6,9	6,2	3,6	8,0	

Quadro 86

Relação entre parto pré-termo e resultado do tratamento da infecção única ou associada por *Gardnerella vaginalis*

Contudo, a infecção vaginal por *Gardnerella vaginalis* não apresentou qualquer correlação significativa com o parto pré-termo, embora os benefícios da erradicação infecciosa sejam bem evidentes, quer no grupo das infecções únicas erradicadas pré-parto relativamente às infecções únicas persistentes pré-parto (5,3 vs 10,0%), quer no grupo das infecções associadas erradicadas pré-parto comparativamente às infecções persistentes pré-parto (5,9 vs 13,6%) (*quadro 86*).

Inversamente, não se verificou qualquer associação entre a infecção por este agente infeccioso e a rotura prematura de membranas, que apresentou prevalência nula em todos os grupos considerados, excepto no grupo de controlo *(quadro 87).*

R. P. M.		Grupo controlo	Infecção única tratada	Infecção associada tratada	Infecção única persistente	Infecção associada persistente	Total
Não	*n*	**201**	**19**	**17**	**10**	**22**	**269**
	%	96,6	100,0	100,0	100,0	100,0	97,5
Sim	*n*	**7**	**0**	**0**	**0**	**0**	**7**
	%	3,4	0,0	0,0	0,0	0,0	2,5
Total	*n*	**208**	**19**	**17**	**10**	**22**	**276**
	%	75,4	6,9	6,2	3,6	8,0	

Quadro 87

Relação entre rotura prematura de membranas (R.P.M.) e resultado do tratamento da infecção única ou associada por *Gardnerella vaginalis*

	Grupo controlo	Infecção única erradicada	Infecção associada erradicada	Infecção única persistente	Infecção associada persistente	p<
Idade gestacional	39.370	39.158	39.059	38.500	38.545	0.1
Peso fetal	3236.635	3277.368	3368.824	2709.000	3012.045	**0.009**
Estatura fetal	49.029	49.211	49.000	46.667	48.045	0.07
Perímetro cefálico fetal	34.725	34.895	34.875	33.778	33.864	0.09

Quadro 88

Média dos valores registados para a idade gestacional (em semanas), peso fetal (em gramas), estatura e perímetro cefálico fetal (em centímetros)

O *quadro 88* mostra que a infecção por *Gardnerella vaginalis* tem efeito estatisticamente significativo no peso fetal médio, mas não na média da idade gestacional, da estatura e do perímetro cefálico fetal.

			Ureaplasma urealyticum		*Gardnerella vaginalis*		
Baixo peso ao nascer (≤2500 g)		**Grupo de controlo**	**Infecção única erradicada**	**Infecção única persistente**	**Infecção única erradicada**	**Infecção única persistente**	**Total**
Não	*n*	**201**	**40**	**30**	**19**	**6**	**296**
	%	96,6	100,0	75,0	100,0	60,0	93,4
Sim	*n*	**7**	**0**	**10**	**0**	**4**	**21**
	%	3,4	0,0	25,0	0,0	40,0	6,6
Total	*n*	**208**	**40**	**40**	**19**	**10**	**317**
	%	65,6	12,6	12,6	6,6	3,2	

Quadro 89

Relação entre baixo peso ao nascer e resultado do tratamento da infecção única por *Gardnerella vaginalis* ou por *Ureaplasma urealyticum* **(p< 0.0005)**

Em resumo, considerando só os casos de infecção cervico-vaginal por *Ureaplasma urealyticum* ou por *Gardnerella vaginalis* como agentes infecciosos únicos, e considerando os casos de sucesso terapêutico, definido por critérios microbiológicos, vs os casos de não erradicação infecciosa, verificamos, relativamente ao baixo peso ao nascer (≤ 2500 gramas), uma associação significativa com estas infecções genitais, e o tratamento eficaz reduziu, ou

virtualmente eliminou, este tipo de complicação obstétrica, nos casos de etiologia infecciosa (*quadro 89*).

Comparativamente, estudamos também o efeito da erradicação destes agentes infecciosos, quando isolados individualmente, no peso fetal médio, idade gestacional média, estatura e perímetro cefálico médio (*quadro 90*). Constatamos que a persistência pré-parto destes agentes infecciosos diminui a média da idade gestacional, sendo o efeito mais evidente quanto ao *Ureaplasma urealyticum*. Ambos se associaram a um menor peso e estatura fetal, sendo este efeito mais marcado no caso da *Gardnerella vaginalis*. Todos estes efeitos são estatisticamente significativos, ao contrário do que se verificou quanto ao perímetro cefálico fetal, que também é diminuído por estes agentes infecciosos e, de forma mais evidente, pela *Gardnerella vaginalis*.

		Ureaplasma urealyticum		***Gardnerella vaginalis***		
	Grupo controlo	**Infecção única erradicada**	**Infecção única persistente**	**Infecção única erradicada**	**Infecção única persistente**	**p<**
Idade gestacional	39.370	39.800	38.050	39.158	38.500	**0.001**
Peso fetal	3236.635	3392.500	2871.125	3277.368	2709.000	**0.00006**
Estatura fetal	49.029	49.575	47.462	49.211	46.667	**0.0004**
Perímetro cefálico fetal	34.725	34.600	34.289	34.895	33.778	0.2

Quadro 90

Comparação entre as infecções únicas erradicadas ou persistentes pré-parto por *Ureaplasma urealyticum* ou por *Gardnerella vaginalis*, relativamente à média dos valores registados para a idade gestacional (em semanas), peso fetal (em gramas), estatura e perímetro cefálico fetal (em centímetros)

Candida spp

Foram considerados, para estudo analítico, 3 grandes grupos:

1. Grupo de grávidas sem qualquer infecção;
2. Grupo de grávidas com infecção genital por estirpes de Candida e erradicada pré-parto;
3. Grupo de grávidas com infecção genital por estirpes de Candida e persistente pré-parto.

Estes 3 grupos foram analisados quanto à prevalência de parto pré-termo, baixo peso ao nascer e rotura prematura de membranas. Foi, também, estudado o peso fetal médio, a estatura média, o perímetro cefálico médio e a idade gestacional média nos 3 grupos.

Baixo peso (≤ 2500 gramas)		**Grupo controlo**	**Grupo de infecção erradicada**	**Grupo de infecção persistente**	**Total**
Não	*n*	**201**	**24**	**28**	**253**
	%	96,6	96,0	77,8	94,1
Sim	*n*	**7**	**1**	**8**	**16**
	%	3,4	4,0	22,2	5,9
Total	*n*	**208**	**25**	**36**	**269**
	%	77,3	9,3	13,4	

Quadro 91

Relação baixo peso ao nascer e resultado do tratamento da infecção por *Candida spp* (**p< 0.0005**)

Embora se trate de infecções mistas, constatamos uma redução da prevalência de baixo peso ao nascer de 22,2% para 4,0%, quando comparamos o grupo de infecção persistente pré--parto com o grupo de infecção erradicada pré-parto (*quadro 91*).

Constatamos que, dos 8 casos de baixo peso ao nascer em que a infecção persistiu, 1 referia-se a *Candida guillermondii* isolada como agente único, e 7 referiam-se a *Candida albicans*, sendo em 5 como infecção associada e em 2 como agente único.

Nos 5 partos pré-termo em que se verificou a persistência de infecção pré-parto, a distribuição das várias estirpes de *Candida* isoladas foi a seguinte: 1 caso foi isolada como agente único a *Candida guillermondii*; 1 caso de *Candida albicans* como agente único e 3 casos de *Candida albicans* associada ao *Ureaplasma urealyticum*. A erradicação da infecção pré-parto não se associou a parto pré-termo. Contudo, nos casos de manutenção da infecção, obtivemos uma prevalência de parto pré-termo de 13,9%, e de apenas 3,4% no grupo de controlo (*quadro 92*).

Parto pré-termo		**Grupo controlo**	**Grupo de infecção erradicada**	**Grupo de infecção persistente**	**Total**
Não	*n*	**201**	**25**	**31**	**257**
	%	96,6	100,0	86,1	95,5
Sim	*n*	7	**0**	**5**	**12**
	%	3,4	0,0	13,9	4,5
Total	*n*	**208**	**25**	**36**	**269**
	%	77,3	9,3	13,4	

Quadro 92

Relação entre parto pré-termo e resultado do tratamento da infecção por *Candida spp* (**p< 0.009**)

R. P.M.		**Grupo controlo**	**Grupo de infecção erradicada**	**Grupo de infecção persistente**	**Total**
Não	*n*	**201**	**24**	**32**	**257**
	%	96,6	96,0	88,9	95,5
Sim	*n*	**7**	**1**	**4**	**12**
	%	3,4	4,0	11,1	4,5
Total	*n*	**208**	**25**	**36**	**269**
	%	77,3	9,3	13,4	

Quadro 93

Relação entre rotura prematura de membranas (R.P.M.) e resultado do tratamento da infecção por *Candida spp*

Embora o número de casos seja reduzido, verificou-se a rotura prematura de membranas em 5 casos de infecção por *Candida albicans* como agente único, das quais 4 persistiam pré-parto.

Dos 65 casos de infecção cervico-vaginal por *Candida spp.*, verificou-se, quanto à erradicação da infecção, uma menor percentagem quando as estirpes implicadas foram a *Candida glabrata* ou a *Candida guillermondii*. Contudo, a *Candida glabrata* não surgiu implicada em qualquer das complicações obstétricas estudadas. Pelo contrário, os 2 casos de infecção por *Candida guillermondii* como agente único, associaram-se a complicações do foro obstétrico.

Embora com as limitações decorrentes de analisarmos uma população com infecção associada, verificamos uma correlação significativa da infecção por *Candida spp* com a idade gestacional e o peso fetal, reduzindo-os de forma significativa nos casos de não erradicação infecciosa destes agentes pré-parto (*quadro 94*).

	Grupo controlo	Grupo de infecção erradicada	Grupo de infecção persistente	p<
Idade gestacional	39.370	39.920	38.528	**0.007**
Peso fetal	3236.635	3432.000	2973.750	**0.002**
Estatura fetal	49.029	49.600	48.314	0.1
Perímetro cefálico fetal	34.725	35.120	34.471	0.1

Quadro 94

Média dos valores registados para a idade gestacional (em semanas), peso fetal (em gramas), estatura e perímetro cefálico fetal (em centímetros) nos 3 grupos de grávidas considerados para avaliação do tratamento das infecções cervico-vaginais por *Candida spp*

Mycoplasma hominis

Foram do mesmo modo considerados para estudo analítico 3 grupos:

1. Grupo de grávidas sem qualquer infecção;
2. Grupo de grávidas com infecção genital por *Mycoplasma hominis* e erradicada pré-parto;
3. Grupo de grávidas com infecção genital por *Mycoplasma hominis* e persistente pré-parto.

Estes 3 grupos foram analisados quanto à prevalência de parto pré-termo, baixo peso ao nascer e rotura prematura de membranas. Foi, também, estudado o peso fetal médio, a estatura média, o perímetro cefálico médio e a idade gestacional média nos 3 grupos.

Baixo peso (≤ 2500 gramas)		**Grupo controlo**	**Grupo de infecção erradicada**	**Grupo de infecção persistente**	**Total**
Não	*n*	**201**	**8**	**9**	**218**
	%	96,6	100,0	64,3	94,8
Sim	*n*	**7**	**0**	**5**	**12**
	%	3,4	0,0	35,7	5,2
Total	*n*	**208**	**8**	**14**	**230**
	%	90,4	3,5	6,1	

Quadro 95

Relação entre baixo peso ao nascer e resultado do tratamento da infecção por *Mycoplasma hominis* (**p< 0.0005**)

Verificamos uma relação estatisticamente significativa entre o baixo peso ao nascer e a não erradicação da infecção cervico-vaginal por *Mycoplasma hominis* (35,7% vs 3,4% no grupo de controlo), o qual não ocorreu nas infecções erradicadas pré-parto (*quadro 95*).

Parto pré-termo		**Grupo controlo**	**Grupo de infecção erradicada**	**Grupo de infecção persistente**	**Total**
Não	*n*	**201**	**8**	**12**	**221**
	%	96,6	100,0	85,7	96,1
Sim	*n*	**7**	**0**	**2**	**9**
	%	3,4	0,0	14,3	3,9
Total	*n*	**208**	**8**	**14**	**230**
	%	90,4	3,5	6,1	

Quadro 96

Relação entre parto pré-termo e resultado do tratamento da infecção por *Mycoplasma hominis*

A análise do *quadro 96* mostra que há um efeito benéfico do tratamento bem sucedido da infecção cervico-vaginal por *Mycoplasma hominis*, ocasionando uma diminuição da prevalência de parto pré-termo, tendo-se verificado os seguintes valores: 3,4% no grupo de controlo, 0,0% no grupo de infecção erradicada pré-parto e 14,3% no grupo de infecção

persistente no pré-parto. Quanto à rotura prematura de membranas, apesar do número reduzido de casos registados não permitir obter resultados significativos, verificou-se, igualmente, uma redução da sua prevalência nos casos de erradicação infecciosa pré-parto (*quadro 97*).

R.P.M.		Grupo controlo	Grupo de infecção erradicada	Grupo de infecção persistente	Total
Não	*n*	**201**	**8**	**13**	**222**
	%	96,6	100,0	92,9	96,5
Sim	*n*	**7**	**0**	**1**	**8**
	%	3,4	0,0	7,1	3,5
Total	*n*	**208**	**8**	**14**	**230**
	%	90,4	3,5	6,1	

Quadro 97

Relação entre rotura prematura de membranas (R.P.M.) e resultado do tratamento da infecção por *Mycoplasma hominis*

	Grupo controlo	Grupo de infecção erradicada	Grupo de infecção persistente	p<
Idade gestacional	39.370	39.375	37.133	0.4
Peso fetal	3236.635	3310.000	2750.000	**0.05**
Estatura fetal	49.029	49.000	48.385	0.7
Perímetro cefálico fetal	34.725	34.875	33.923	0.2

Quadro 98

Média dos valores registados para a idade gestacional (em semanas), peso fetal (em gramas), estatura e perímetro cefálico fetal (em centímetros) nos 3 grupos de grávidas considerados para avaliação do tratamento das infecções cervico-vaginais por *Mycoplasma hominis*

As infecções genitais por *Mycoplasma hominis* persistentes pré-parto ocasionaram uma diminuição dos valores médios de todos os parâmetros estudados, com valor estatisticamente significativo para o peso fetal, e apenas como tendência desprovida de valor estatístico, para a idade gestacional, estatura e perímetro cefálico fetal (*quadro 98*).

Chlamydia trachomatis

A metodologia de estudo foi idêntica à utilizada na análise das infecções por *Mycoplasma hominis* e *Candida spp*, devido ao reduzido número de casos de infecção única por este agente infeccioso. A prevalência de baixo peso ao nascer foi de 3,4% no grupo de controlo, e, nos grupos de grávidas com infecção genital, o seu valor variou de 0,0% a 40,0%, consoante se obteve, ou não, a erradicação deste tipo de infecção pré-parto (*quadro 99*).

Baixo peso (≤ 2500 gramas)		Grupo controlo	Grupo de infecção erradicada	Grupo de infecção persistente	Total
Não	*n*	**201**	**9**	**6**	**216**
	%	96,6	100,0	60,0	95,2
Sim	*n*	**7**	**0**	**4**	**11**
	%	3,4	0,0	40,0	4,8
Total	*n*	**208**	**9**	**10**	**227**
	%	91,6	4,0	4,4	

Quadro 99

Relação entre baixo peso ao nascer e resultado do tratamento da infecção por *Chlamydia trachomatis* (**p< 0.0005**)

Os benefícios de uma terapêutica eficaz pré-parto na redução da prevalência de parto pré-termo são também evidentes (*quadro 100*), embora não apresentem o mesmo valor estatístico registado na prevalência do baixo peso ao nascer.

Parto pré-termo		Grupo controlo	Grupo de infecção erradicada	Grupo de infecção persistente	Total
Não	*n*	**201**	**9**	**8**	**218**
	%	96,6	100,0	80,0	96,0
Sim	*n*	**7**	**0**	**2**	**9**
	%	3,4	0,0	20,0	4,0
Total	*n*	**208**	**9**	**10**	**227**
	%	90,4	4,0	4,4	

Quadro 100

Relação entre parto pré-termo e resultado do tratamento da infecção por *Chlamydia trachomatis*

A rotura prematura de membranas não se associou a qualquer caso de infecção genital por *Chlamydia trachomatis*, e, consequentemente, não foi possível estabelecer o valor efectivo da terapêutica antimicrobiana, na eventual redução da prevalência deste tipo de complicação obstétrica (*quadro 102*).

R. P. M.		Grupo controlo	Grupo de infecção erradicada	Grupo de infecção persistente	Total
Não	*n*	**201**	**9**	**10**	**220**
	%	96,6	100,0	100,0	96,9
Sim	*n*	**7**	**0**	**0**	**7**
	%	3,4	0,0	0,0	3,1
Total	*n*	**208**	**9**	**10**	**227**
	%	90,4	4,0	4,4	

Quadro 101

Relação entre rotura prematura de membranas (R.P.M.) e resultado do tratamento da infecção por *Chlamydia trachomatis*

O *quadro 102* mostra que a infecção por *Chlamydia trachomatis* tem efeito estatisticamente significativo no peso fetal médio e na estatura fetal média, mas não na média da idade gestacional, e do perímetro cefálico fetal.

	Grupo controlo	Grupo de infecção erradicada	Grupo de infecção persistente	p<
Idade gestacional	39.370	39.111	36.500	0.2
Peso fetal	3236.635	3606.667	2351.800	**0.002**
Estatura fetal	49.029	50.444	45.333	**0.01**
Perímetro cefálico fetal	34.725	34.889	33.625	0.1

Quadro 102

Média dos valores registados para a idade gestacional (em semanas), peso fetal (em gramas), estatura e perímetro cefálico fetal (em centímetros) nos 3 grupos de grávidas considerados para avaliação do tratamento das infecções cervico-vaginais por *Chlamydia trachomatis*

Escherichia coli

Finalmente, foram estudadas as infecções cervico-vaginais por *Escherichia coli*, as quais, devido ao reduzido número de casos obtidos, foram analisadas seguindo a mesma

metodologia já descrita para as infecções genitais por *Candida spp, Mycoplasma hominis e Chlamydia trachomatis.* Os 3 grupos foram analisados quanto à prevalência de parto pré-termo, baixo peso ao nascer e rotura prematura de membranas. Foi, também, estudado o peso fetal médio, a estatura média, o perímetro cefálico médio e a idade gestacional média nos 3 grupos considerados.

Baixo peso (≤ 2500 gramas)		**Grupo controlo**	**Grupo de infecção erradicada**	**Grupo de infecção persistente**	**Total**
Não	*n*	**201**	**6**	**3**	**210**
	%	96,6	100,0	50,0	95,5
Sim	*n*	**7**	**0**	**3**	**10**
	%	3,4	0,0	50,0	4,5
Total	*n*	**208**	**6**	**6**	**220**
	%	94,6	2,7	2,7	

Quadro 103

Relação entre baixo peso ao nascer e resultado do tratamento da infecção por *Escherichia coli* (**p< 0.0005**)

Parto pré-termo		**Grupo controlo**	**Grupo de infecção erradicada**	**Grupo de infecção persistente**	**Total**
Não	*n*	**201**	**6**	**5**	**212**
	%	96,6	100,0	83,3	96,4
Sim	*n*	**7**	**0**	**1**	**8**
	%	3,4	0,0	16,7	3,6
Total	*n*	**208**	**6**	**6**	**220**
	%	94,6	2,7	2,7	

Quadro 104

Relação entre parto pré-termo e resultado do tratamento da infecção por *Escherichia coli*

R. P. M.		**Grupo controlo**	**Grupo de infecção erradicada**	**Grupo de infecção persistente**	**Total**
Não	*n*	**201**	**6**	**5**	**212**
	%	96,6	100,0	83,3	96,4
Sim	*n*	**7**	**0**	**1**	**8**
	%	3,4	0,0	16,6	3,6
Total	*n*	**208**	**6**	**6**	**220**
	%	94,6	2,7	2,7	

Quadro 105

Relação entre rotura prematura de membranas (R.P.M.) e resultado do tratamento da infecção por *Escherichia coli*

A prevalência de baixo peso ao nascer foi de 0,0% nos casos de infecção erradicada pré-parto. Contudo, nos casos em que a infecção cervico-vaginal por *Escherichia coli* persistiu no pré-parto, a prevalência obtida foi de 50,0%, valor francamente superior ao registado na população de controlo (*quadro 103*).

Conclusões semelhantes às citadas para o baixo peso ao nascer, embora sem significado estatístico, foram obtidas na análise da prevalência do parto pré-termo (*quadro 104*) e da rotura prematura de membranas (*quadro 105*).

O estudo dos valores médios da idade gestacional, peso, perímetro cefálico e estatura fetal nos grupos de grávidas considerados para a avaliação do tratamento das infecções cervico-vaginais por *Escherichia coli*, mostrou uma diminuição de todos estes valores médios no grupo de grávidas em que a infecção persistiu pré-parto.

A redução do peso e da estatura fetal média foi estatisticamente significativa, ao contrário do verificado quanto ao perímetro cefálico fetal e à idade gestacional média. Devemos ainda referir valores médios mais elevados de todos estes parâmetros no grupo de grávidas com erradicação da infecção pré-parto, relativamente aos obtidos no grupo de controlo (*quadro 106*).

	Grupo controlo	**Grupo de infecção erradicada**	**Grupo de infecção persistente**	**p<**
Idade gestacional	39.370	40.000	36.167	0.4
Peso fetal	3236.635	3441.667	2384.167	**0.01**
Estatura fetal	49.029	49.500	44.167	**0.03**
Perímetro cefálico fetal	34.725	35.500	34.000	0.1

Quadro 106

Média dos valores registados para a idade gestacional (em semanas), peso fetal (em gramas), estatura e perímetro cefálico fetal (em centímetros) nos 3 grupos de grávidas considerados para avaliação do tratamento das infecções cervico-vaginais por *Escherichia coli*

6. DISCUSSÃO GERAL

6.1. CITOLOGIA

Nesta dissertação considerou-se uma população referenciada para a consulta especializada, por vários motivos anteriormente citados, e na qual a citologia anormal foi preponderante. A percentagem de falsos positivos registada foi mais elevada (26,5%) que o habitual (Wilkinson E., 1990 [321]; Figge D., 1970 [79]), o que provavelmente se poderá explicar por se tratar de uma população com elevada prevalência de cervicites e de infecções cervico-vaginais. Contudo, trabalhos mais recentes (De Palo G. e col. 1993 [63]; Ritter J. e col. 1993 [252]; Busic T. e col. 1994 [39]), comunicaram percentagem de falsos positivos semelhante à por nós obtida, e referem o papel etiológico das infecções cervico-vaginais na citologia anómala, quer por alterações reactivas reparativas, quer por lesões intra-epiteliais pavimentosas de baixo grau, a nível cervical.

As alterações reactivas reparativas da citologia relacionaram-se com os aspectos colposcópicos (sobretudo, de ectropion e de micropapilar com eixo vascular), com os resultados histológicos (particularmente, com as cervicites crónicas e as infecções por HPV), e associaram-se, também, a infecções do tracto genital, diagnosticadas por exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal.

As alterações das células epiteliais pavimentosas relacionaram-se com os aspectos colposcópicos (mais frequentemente com o mosaico, ponteado e micropapilar com eixo vascular), com os resultados histológicos (nomeadamente, de infecção por HPV, isolada ou associada a lesões intra-epiteliais pavimentosas). Associaram-se, ainda, a infecções do tracto genital, diagnosticadas fundamentalmente por exame histológico de fragmento de biópsia colhido sob controlo colposcópico.

6.2. COLPOSCOPIA

Os aspectos colposcópicos visualizados reflectiram o tipo de infecções genitais a que se associaram e este estudo mostrou resultados falsos positivos do exame colposcópico, de 14,3%.

O ectropion, aspecto colposcópico que se relacionou com a eritroplasia cervical macroscópica, e sem associação histológica importante, apresentou uma prevalência crescente com o aumento da idade materna, do número de gestações e, sobretudo, com a paridade materna. O ectropion foi menos frequente nas grávidas com hábitos tabágicos e não mostrou diferenças de prevalência dependentes da existência de antecedentes de anticoncepção oral. Associou-se, ainda, a infecções cervico-vaginais diagnosticadas por exame directo e/ou cultural dos exsudado cervico-vaginal em 45,3% das grávidas.

O aspecto colposcópico de epitélio branco mostrou uma frequência relativa decrescente com o aumento da idade materna, número de gestações e paridade materna. A sua frequência foi maior nas grávidas com hábitos tabágicos e nas mulheres sem antecedentes de anticoncepção oral. Não se associou de forma significativa a um determindo tipo de infecção genital.

O aspecto colposcópico de micropapilar sem eixo vascular revelou uma maior prevalência com o aumento da idade materna, mas sem qualquer relação com o número de gestações e a paridade materna. A sua visualização foi maior nas grávidas com hábitos tabágicos e com antecedentes de anticoncepção oral. Foi o aspecto colposcópico que mais frequentemente se associou a uma infecção genital, diagnosticada por exame directo e/ou cultural (75%), excluindo os casos de infecção por HPV.

O aspecto colposcópico de micropapilar com eixo vascular apresentou uma prevalência independente da idade materna, número de gestações, paridade materna, hábitos tabágicos e antecedentes de anticoncepção oral. Não se associou de forma significativa a um determindo tipo de infecção genital.

Já em 1993, em trabalho só posteriormente publicado, referimos que o aspecto colposcópico de micropapilar se correlacionava com processos infecciosos cervico-vaginais (Mota JP, e col. 1995 [197]), e iguais conclusões foram recentemente publicadas por Menton M. e col. 1995 [181].

O aspecto colposcópico de mosaico mostrou uma frequência decrescente com o aumento da idade materna, número de gestações e paridade materna. Foi mais frequentemente visualizado nas grávidas com hábitos tabágicos e com antecedentes de anticoncepção oral. Foi o aspecto colposcópico que mais frequentemente se associou a infecção por HPV (76,5%).

O aspecto colposcópico de ponteado mostrou uma frequência relativa crescente com o aumento da idade materna, mas independente do número de gestações e da paridade. A sua frequência relativa foi maior nas grávidas com hábitos tabágicos, e nas mulheres sem antecedentes de anticoncepção oral. Não apresentou uma associação significativa a qualquer tipo de infecção genital.

Concluímos que a colposcopia é um meio auxiliar e orientador do diagnóstico da patologia do tracto genital inferior, que deve ser utilizado na gravidez, tomando em consideração os resultados obtidos na presente investigação quanto à especificidade e correlação possível com outros meios diagnósticos, em cada caso.

6.3. HISTOLOGIA

Os pólipos cervicais apresentaram uma frequência crescente com o aumento da idade materna, e decrescente com o número de gestações e a paridade. Verificou-se uma relação significativa entre os pólipos e a imagem colposcópica de ectropion e de epitélio branco, e que corresponderam sobretudo a pólipos mucinosos, o que confirmou os resultados publicados por De Palo G., 1993 [63]. Não se constatou qualquer relação entre a prevalência de pólipos cervicais e a existência de hábitos tabágicos, ou de antecedentes de anticoncepção oral. De igual modo, não se associaram, de forma significativa, a infecções genitais.

As cervicites crónicas não mostraram diferenças significativas de prevalência, dependentes da idade materna, número de gestações, paridade e hábitos tabágicos. Contudo, devemos referir que se verificou uma maior prevalência, mais dependente do número de gestações, do que do número de partos por via vaginal. Nas mulheres com antecedentes de anticoncepção oral verificou-se uma maior frequência relativa de cervicite crónica. O aspecto colposcópico mais correlacionado foi o de micropapilar com ou sem eixo vascular, e constatou-se uma maior frequência relativa de infecções genitais, mas, em ambos os casos, sem significado estatístico.

As lesões intra-epiteliais pavimentosas, nomeadamente, dos casos anteriormente classificados como CIN, mostraram uma associação muito significativa a infecção por HPV (93,7%). Esta elevada prevalência de infecção por HPV associada condicionou os resultados obtidos. Apesar desta limitação, a prevalência das lesões intra-epiteliais pavimentosas mostrou-se independente da idade materna, número de gestações, paridade e hábitos tabágicos. Nas grávidas com antecedentes de anticoncepção oral, verificou-se uma maior prevalência de lesões intra-epiteliais pavimentosas, com significado estatístico, e que se manteve independentemente dos hábitos tabágicos e da infecção por HPV.

Resultados semelhantes foram recentemente publicados, demonstrando uma maior prevalência de lesões intra-epiteliais pavimentosas nas mulheres que utilizavam anticoncepcionais orais ou espermicidas, relativamente aos outros métodos de contracepção

(Kaplan B, Rabinerson D, Neri A. Contraceptive methods and premalignant changes of the cervix. *The* CERVIX *and the lower female genital tract*. VOL. 13, nº3, 95, 1995).

As lesões intra-epiteliais pavimentosas apresentaram uma correlação significativa com o aspecto colposcópico de mosaico. Verificou-se uma maior frequência, estatisticamente significativa, de infecção por HPV e uma maior frequência relativa de infecções genitais, diagnosticadas por exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal, mas sem significado estatístico.

Devemos referir 7 casos de lesões intra-epiteliais pavimentosas de alto grau (HSIL), correspondentes a 3 casos de CIN 2 e 4 casos de CIN 3, conferindo a este estudo características de rastreio oncológico, que não deve ser omitido em qualquer esquema assistencial.

6.4. INFECÇÕES GENITAIS

Papilomavírus Humano (HPV)

A infecção por HPV foi a infecção de maior prevalência (33,8%) na população estudada. Mostrou uma prevalência decrescente com o aumento da idade materna, e independente do número de gestações. Constatou-se uma diminuição da frequência de infecção por HPV, com o aumento da paridade, provavelmente consequente ao aumento da idade materna. Por isso, as grávidas adolescentes devem ser consideradas como um grupo de risco de infecções do tracto genital inferior, e particularmente da infecção por HPV.

A infecção por HPV apresentou uma prevalência superior e estatisticamente significativa nas grávidas com hábitos tabágicos, de acordo com as comunicações de vários autores (Siboulet A., 1991 [279]; Guijon F. e col. 1994 [106]). Não foi encontrada correlação entre esta infecção e antecedentes de anticoncepção oral, de acordo com as conclusões de algumas publicações (Lorincz A. e col. 1990 [157]; Siboulet A. e col. 1991 [279]).

Nas grávidas com antecedentes de infecção por HPV não se verificou uma reactivação significativa desta infecção causada pela imunotolerância própria da gravidez, inversamente ao sugerido por alguns autores (Siboulet A., 1991 [279]; Guijon F. e col. 1985 [105]).

A sintomatologia resultante da presença de abundante exsudado cervico-vaginal associou-se de forma estatisticamente significativa a infecção por HPV a nível vulvar. Esta conclusão já tinha sido sugerida por alguns autores, em população do foro ginecológico (Petersen C. e col. 1991 [230]; Sharp H., 1993 [277], Summers P. e col. 1993 [297]).

A infecção por HPV correlacionou-se de forma significativa com o aspecto colposcópico de mosaico, e menos frequentemente com os aspectos colposcópicos de ponteado, epitélio branco, e micropapilar com eixo vascular. Não se verificou correlação entre a infecção por HPV e o aspecto colposcópico de micropapilar sem eixo vascular.

Estes resultados reavivam o interesse científico das investigações de carácter epidemiológico, nesta área do conhecimento, quer pelo estabelecimento de correlações originais no respeitante a grávidas, quer pela confirmação ou infirmação do reduzido número de trabalhos publicados sobre este assunto em mulheres não grávidas (Follen M. e col. 1987 [80]; Schneider A. e col. 1988 [271]; Rando e col. 1989 [240]; Sadoul G. e col. 1991[266]; Wright C. e col. 1993 [327]; De Palo G. e col. 1993 [63]; Falcinelli C. e col. 1993 [72]. Delcroix M. e col. 1994 [64])

Os resultados obtidos permitiram concluir que a infecção isolada por HPV não se correlacionou com parto pré-termo, baixo peso ao nascer e rotura prematura de membranas. Contudo, em, aproximadamente, metade dos casos de infecção por HPV, coexistiram outras infecções genitais, e, por isso, indirectamente a infecção por HPV relacionou-se com o parto pré-termo, o baixo peso ao nascer e a rotura prematura de membranas.

Outras infecções genitais

Inversamente ao constatado para a infecção por HPV, neste grupo de infecções genitais, diagnosticadas por exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal, verificou-se uma prevalência crescente com o aumento da idade materna, do número de gestações e da paridade.

Observamos uma maior percentagem destas infecções em grávidas com antecedentes de anticoncepção oral, relativamente às grávidas sem antecedentes. Contudo, os hábitos tabágicos mostraram não interferir na prevalência destas infecções, ao contrário da infecção por HPV.

As infecções genitais, excluindo a infecção por HPV, correlacionaram-se de forma significativa com baixo peso ao nascer e de forma tendencial não significativa (por número insuficiente de casos?) com parto pré-termo e rotura prematura de membranas. A utilização das curvas de crescimento fetal de Thomson, ajustadas para o sexo, idade gestacional e paridade materna, permitiu concluir que o atraso de crescimento intra-uterino se associou, de forma estatisticamente significativa, a este tipo de infecções genitais, mesmo nos casos de parto de termo. Deste modo, verificamos que só aproximadamente 10,0% dos casos de baixo peso ao nascer correspondiam a partos pré-termo.

A eventual existência de patologia obstétrica ou materna associada foi também estudada e verificamos que a maioria de casos de atraso de crescimento intra-uterino ocorreu em grávidas sem qualquer patologia. Dos diversos quadros patológicos existentes, o que mais se relacionou com o atraso de crescimento intra-uterino foi a EPH gestose.

Embora o número de casos estudados seja insuficiente para admitir sub-grupos, susceptíveis de permitir conclusões estatisticamente significativas, perante os resultados preliminares obtidos, sugerimos os seguintes grupos para o estudo da patologia infecciosa cervico-vaginal:

- Patologia do abortamento;
- Morte fetal;
- Gravidez múltipla;
- EPH gestose;
- Diabetes mellitus;
- Hepatite B e/ou C;
- Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.

As infecções genitais reconhecidas foram por ordem decrescente de prevalência: *Ureaplasma urealyticum* (28,5%), Vaginose bacteriana (15,8%), Candidose (13,8%), *Mycoplasma hominis* (4,9%), *Chlamydia trachomatis* (4,0%), *Escherichia coli* (2,6%), *Streptococcus agalactiae* (0,9%), *Herpesvírus* (0,6%), *Staphylococcus aureus* (0,4%), *Neisseria gonorrhoeae* (0,2%) e *Trichomonas vaginalis* (0,2%).

A valorização da pouca frequência de infecção genital por *Trichomonas vaginalis* registada, nos nossos casos, merece uma reflexão crítica, com base no estado gravídico e na sensibilidade dos meios de cultura utilizados.

Romero R. e col. 1992 [257], obteve uma prevalência de infecções no líquido amniótico (51,5%), semelhante à por nós verificada a nível cervico-vaginal (53,2%), e a ordem de prevalência dos agentes microbianos isolados foi igual à por nós obtida.

Registamos uma prevalência de *Candida spp*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Herpesvírus*, *Papilomavírus humano*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, semelhantes à que é habitualmente citada na literatura, e uma prevalência de *Neisseria gonorrhoeae* inferior, mas próxima da habitualmente referida por vários autores, em estudos parcelares (Schneider A. e col. 1987 [270]; Morse S. e col. 1990 [191]; Regan J. e col. 1991 [245]; Siboulet A. e col. 1991 [279]; Catalano P. e col. 1991 [46]; Kurki T. e col. 1992 [149]; Hillier S.

1992 [124]; Charles D. e col. 1993 [49]; Gilbert G. e col. 1993 [94]; Biswas M. 1993 [26]; Riduan J. e col. 1993 [251]; Towers C. e col. 1993 [307]; Mota JP. e col. 1994 [199]; Alves V. e col. 1995 [8]; Kimberlin D. e col. 1995 [138]; Newton E. e col. 1995 [210]). Relativamente à prevalência de *Mycoplasma hominis* e de *Ureaplasma urealyticum* na gravidez, os únicos dados existentes na literatura foram os que publicamos (Mota JP, e col. 1993 [195]; Varizo A., e col. 1994 [310]), e sobre a prevalência de *Escherichia coli* apenas foi referido por Sobel J. e col. 1990 [286], como sendo presumivelmente inferior a 10%.

A terapêutica ministrada revelou-se eficaz, por critérios microbiológicos, no pré-parto em 50,6% das grávidas com infecção genital diagnosticada por exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal. A não adesão ao tratamento recomendado poderá ter contribuído para muitos casos de não erradicação infecciosa. Por isso, a promoção do conhecimento sobre as doenças sexualmente transmissíveis, nomeadamente durante a gravidez, é fundamental e deve incluir obrigatoriamente o(s) parceiro(s) sexual(is).

Devemos salientar que o tratamento farmacológico ministrado não ocasionou o aparecimento de novos agentes infecciosos, exceptuando as candidoses. Isto é, nos exames culturais subsequentes ao tratamento, ou houve redução do número isolados no caso de infecções associadas, ou manutenção do agente infeccioso previamente isolado. Concluímos que a terapêutica parece não perturbar o ecossistema vaginal.

Os agentes infecciosos que se apresentaram mais difíceis de erradicar foram algumas estirpes de Candida, designadamente a *Candida guillermondii* e a *Candida glabrata*. Devemos igualmente salientar que a percentagem de erradicação *do Ureaplasma urealyticum* foi inferior a 50,0%.

Sempre que o tratamento das infecções genitais ocasionou uma cura por critérios microbiológicos, verificamos uma redução significativa de casos de parto pré-termo e de baixo peso ao nascer, tornando-se inferior à percentagem registada nas grávidas sem infecções genitais. Inversamente, a não erradicação infecciosa associou-se, de forma estatisticamente significativa, a ambas as complicações obstétricas. Relativamente à rotura prematura de membranas, o reduzido número de casos não permitiu obter conclusões estatisticamente significativas, embora a tendência registada fosse semelhante.

A metodologia de análise utilizada no estudo das implicações obstétricas, considerando individualmente os diferentes agentes infecciosos, foi distinta e dependente do número total de casos isolados. Na realidade, no respeitante aos agentes infecciosos mais prevalentes (*Ureaplasma urealyticum* e *Gardnerella vaginalis*), foi possível estudar os casos com infecção por agente único e por infecção mista.

Noutros casos (*Candida spp.; Mycoplasma hominis; Chlamydia trachomatis* e *Escherichia coli*), devido ao número reduzido de casos de infecção por agente único, foi considerada separadamente a presença de cada um destes agentes, sem prejuízo da existência de outros agentes.

Finalmente, no caso dos agentes infecciosos de reduzida prevalência (*Streptococcus agalactiae; Herpesvírus; Staphylococcus aureus* e *Neisseria gonorrhoeae*), o número de casos não permitiu qualquer análise estatística. Esperamos que a continuação da investigação nesta área possa vir a permitir ampliar o seu número, preferencialmente como infecções únicas, de modo a tornar possível o estudo das implicações obstétricas, eventualmente causadas por estes agentes infecciosos.

Nos agentes infecciosos de maior prevalência (*Ureaplasma urealyticum* e *Gardnerella vaginalis*), verificamos que a sua não erradicação pré-parto, se associou de forma muito significativa a baixo peso ao nascer. O parto pré-termo associou-se de forma significativa a não erradicação da infecção por *Ureaplasma urealyticum*, e, de modo apenas tendencial, a infecção por *Gardnerella vaginalis*. A persistência pré-parto destes agentes infecciosos diminuiu o valor médio da idade gestacional, e de forma mais significativa nas infecções por *Ureaplasma urealyticum*. Ambas se associaram de forma significativa a um valor médio de

menor peso e estatura fetal, sendo estes factos mais evidentes na infecção por *Gardnerella vaginalis*. Nos casos em que o tratamento ministrado ocasionou uma cura pré-parto, por critérios microbiológicos, constatamos uma redução significativa das complicações obstétricas e um aumento, igualmente significativo, dos valores médios da idade gestacional, peso e estatura fetal.

Enquanto a associação entre infecção genital por *Ureaplasma urealyticum* e parto pré-termo tem sido sugerida por alguns autores, a relação entre este agente infeccioso e atraso de crescimento intra-uterino tem sido objecto de controvérsia A associação de vaginose bacteriana a parto pré-termo e rotura prematura de membranas já tinha sido admitida em várias publicações.

Contudo, a implicação directa da *Gardnerella vaginalis* no atraso de crescimento intra-uterino, raramente tem sido citada. Muitos autores têm-se dedicado ao estudo das implicações materno-fetais destas infecções, em trabalhos parcelares, com resultados controversos, e com particular relevância nos últimos anos (Embree J. e col. 1980 [68]; Minkoff H. e col. 1984 [187]; Gravett M. e col. 1986 [101]; Romero R. e col. 1989 [259]; Martius J. e col. 1990 [166]; Eschenbach D. e col. 1993 [69]; Riduan J. e col. 1993 [251]; McGregor J. e col. 1993 [176]; Kurki T., 1993 [148]; Libert M. e col. 1993 [155]; Gauthier D. e col. 1994 [91]; Morales W. e col. 1994 [190]; French J. e col. 1995 [83]; Vogiatzi A. e col. 1995 [314]).

Nos agentes infecciosos de prevalência intermédia (Candidose, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis* e *Escherichia coli*) verificamos conclusões semelhantes, mas de menor significado, porque as infecções únicas e associadas foram analisadas globalmente. Nos casos de não erradicação da infecção pré-parto, verificou-se uma associação estatisticamente significativa com parto pré-termo, no caso das candidoses, e com o baixo peso ao nascer, no caso das candidoses, *Micoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis* e *Escherichia coli*. A persistência pré-parto dos vários agentes foi estudada e verificamos uma redução estatisticamente significativa dos seguintes valores médios:

- Idade gestacional e peso fetal (Candidoses);
- Peso fetal (*Mycoplasma hominis*);
- Peso e estatura fetal (*Chlamydia trachomatis*);
- Peso e estatura fetal (*Escherichia coli*).

Finalmente, verificamos que a patogenicidade das várias estirpes de Candida foi distinta. A *Candida guillermondii* mostrou-se a mais difícil de erradicar, e nos 2 casos observados, que corresponderam a infecção única, associou-se, quer a parto pré-termo, quer a baixo peso ao nascer. A *Candida glabrata* não se associou a qualquer das complicações obstétricas estudadas, apesar de se ter revelado também de difícil cura, por critérios microbiológicos. A *Candida albicans*, de maior prevalência e de mais fácil erradicação, associou-se, quer como agente único, quer associado, a parto pré-termo e a baixo peso ao nascer, nos casos de persistência de infecção pré-parto. A infecção única e persistente pré-parto por *Candida albicans* associou-se a rotura prematura de membranas, de forma tendencial, mas desprovida de significado estatístico (reduzido número de casos?).

A diversidade de patogenicidade e de resistência terapêutica das várias estirpes de *Candida* e as suas implicações materno-fetais tem sido objecto de grande controvérsia (Hardy P. e col. 1984 [108]; Minkoff H. e col. 1984 [187]; Martius J. e col. 1988 [167]; McDonald H. e col. 1991 [173]; Gilbert G. e col. 1993 [94]; Sobel J. e col. 1993 [287]; Mazor M. e col. 1993 [169]; Delcroix M. e col. 1994 [64]).

Na fase final deste trabalho de investigação, subscrevemos do livro Confidências de um Investigador Científico, de Egas Moniz, o seguinte pensamento: "*Não basta que um investigador científico seja inteligente e estudioso, é preciso que a sua capacidade mental se sinta insatisfeita com as conquistas realizadas e as teorias científicas em curso. Só pelo trabalho regular se pode alcançar o ambicionado objectivo, o qual não surge de improviso*".

Em conclusão, esta dissertação estudando, de forma global e integrada, a patologia do tracto genital inferior na gravidez, permitiu obter conclusões epidemiológicas originais e contribuiu para demonstrar que o diagnóstico e a terapêutica destas infecções cervico-vaginais tem efeitos, inequivocamente benéficos, na redução das principais complicações materno-fetais. Devemos salientar que este trabalho não é por nós considerado totalmente conclusivo, mas sim, como o possível indutor de múltiplos futuros trabalhos de investigação original, a desenvolver nesta área da Medicina Materno-Fetal, e, em colaboração próxima e multidisciplinar com as Ciências Médicas Básicas.

7. CONCLUSÕES

- 1) O rastreio das infecções cervico-vaginais na gravidez é uma actividade multidisciplinar, exigindo ao obstetra conhecimentos e formação adequada no âmbito da colposcopia e na capacidade de diálogo responsável com a microbiologia e a patologia. A metodologia utilizada e a experiência dos diversos intervenientes é fundamental para a acuidade e rigor dos dados a analisar.

- 2) Verificou-se uma associação significativa entre as alterações citológicas e o tipo das infecções do tracto genital inferior. Assim, as alterações reactivas reparativas relacionaram-se com infecções do tracto genital inferior, diagnosticadas essencialmente por exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal, e as alterações das células epiteliais com as infecções por *Papilomavírus humano* (HPV), diagnosticadas por exame histológico.

- 3) A citologia cervico-vaginal apresenta elevada percentagem de falsos positivos (26,5%), em população com elevada prevalência de infecções cervico-vaginais.

- 4) A colposcopia apresenta menor percentagem de falsos positivos (14,3%) do que a citologia no reconhecimento das infecções do tracto genital inferior. Embora, não exista um aspecto colposcópico específico, constatou-se uma associação significativa do aspecto colposcópico de mosaico com infecção por HPV, e do aspecto colposcópico de micropapilar avascular com infecções genitais, diagnosticadas por exame microbiológico.

- 5) O aspecto colposcópico de ectropion e os pólipos cervicais revelaram prevalência crescente e significativa, respectivamente, com a idade e a paridade materna.

- 6) A infecção por HPV relacionou-se de forma significativa com as lesões intra-epiteliais pavimentosas (SIL) do colo do útero, e correspondeu à infecção do tracto genital inferior de maior prevalência (33,8%).

- 7) Nas grávidas com antecedentes de anticoncepção oral constatou-se maior prevalência, com significado estatístico, de lesões intra-epiteliais pavimentosas (SIL) do colo do útero, independentemente da presença de infecção por HPV.

- 8) O risco de uma lesão intra-epitelial pavimentosa de alto grau (HSIL), na gravidez, não é negligenciável (7/470→1,5%), particularmente nos grupos de risco, e deve ser considerado em todos os esquemas de rastreio assistencial.

- 9) Verificou-se maior frequência, com significado estatístico, de infecção por HPV nas adolescentes e nas grávidas com hábitos tabágicos. Não observamos relação entre esta infecção e a existência de antecedentes de anticoncepção oral.

- 10) A sintomatologia resultante da presença de abundante exsudado cervico-vaginal apenas se associou, de forma significativa, a infecção por HPV a nível vulvar.

- 11) A infecção única por HPV, não se relacionou com parto pré-termo, atraso de crescimento intra-uterino ou rotura prematura de membranas.

- 12) Nas infecções do tracto genital inferior, diagnosticadas por exame microbiológico, constatou-se uma prevalência de infecções de 53,2%, e o reconhecimento dos seguintes agentes infecciosos por ordem decrescente: *Ureaplasma urealyticum* (28,5%), Vaginose bacteriana (15,8%), Candidose (13,8%), *Mycoplasma hominis* (4,9%), *Chlamydia trachomatis* (4,0%), *Escherichia coli* (2,6%), *Streptococcus agalactiae* (0,9%), *Herpesvírus* (0,6%), *Staphylococcus aureus* (0,4%), *Neisseria gonorrhoeae* (0,2%) e *Trichomonas vaginalis* (0,2%).

- 13) A terapêutica ministrada pré-parto mostrou-se eficaz, por critérios microbiológicos, em 50,6% das infecções do tracto genital inferior, diagnosticadas por exame directo e/ou cultural do exsudado cervico-vaginal.

- 14) As infecções do tracto genital inferior, diagnosticadas por exame microbiológico associaram-se de forma significativa a parto pré-termo e a baixo peso ao nascer. A obtenção da cura, por critérios microbiológicos, reduziu de forma significativa a prevalência destas complicações obstétricas e de forma tendencial a prevalência de rotura prematura de membranas, e não perturbou, de forma aparente, o ecossistema vaginal .

- 15) As infecções por *Ureaplasma urealyticum* relacionaram-se de forma significativa, com parto pré-termo e baixo peso ao nascer, e de forma tendencial, com a rotura prematura de membranas.

- 16) As infecções por *Gardnerella vaginalis* associaram-se de forma significativa, a baixo peso ao nascer e de forma tendencial, a parto pré-termo. Não se constatou relação entre infecção por este agente microbiano e a rotura prematura de membranas.

- 17) Embora toda a grávida tenha risco potencial de infecção cervico-vaginal, este é significativo ou tendencialmente maior, nas seguintes situações clínicas ou grupos:
  - Eritroplasia cervical macroscópica;
  - Sintomatologia de abundante exsudado cervico-vaginal;
  - Citologia cervico-vaginal anormal;
  - Aspecto colposcópico anormal;
  - Cervicite crónica histológica;
  - Lesões intra-epiteliais pavimentosas cervicais;
  - Adolescentes;
  - Ameaça e/ou trabalho de parto pré-termo;
  - Atraso de crescimento intra-uterino;
  - Rotura prematura de membranas;
  - Patologia do abortamento;
  - Morte fetal indeterminada;
  - Gravidez múltipla;
  - Diabetes mellitus;
  - EPH gestose
  - Hepatite
  - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

- 18) No respeitante a infecções por agentes múltiplos e relativamente à patologia materno-fetal, a prudência aconselha o alargamento do estudo a uma amostra maior, idealmente multicêntrica, dadas as inter-relações prováveis entre as variáveis em causa, não obstante se ter confirmado tendência para conclusões idênticas, às referidas para agentes únicos.

- 19) Conjugando os dados obtidos e a informação bibliográfica, com a capacidade de resposta assistencial, propomos o estudo da patologia do tracto genital inferior na gravidez, em Consulta Especializada dotada de apoio Anátomo-Patológico e Microbiológico diferenciados, dos seguintes subgrupos seleccionados pela(s):

  A) Características demográficas:
     - Adolescentes.

  B) Características intrínsecas da gravidez:
     - Gravidez múltipla.

  C) Clínica:
     - Eritroplasia cervical extensa;
     - Sintomatologia de abundante exsudado cervico-vaginal;
     - Citologia cervical anormal.

  D) Patologia materna associada:
     - Diabetes mellitus;
     - Doenças auto-imunes;
     - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.

  E) Patologia materno-fetal:
     - Patologia do abortamento;
     - Morte fetal indeterminada;
     - Ameaça e/ou trabalho de parto pré-termo;
     - Atraso de crescimento intra-uterino;
     - Rotura prematura de membranas pré-termo.

- 20) O presente trabalho ao estudar as infecções cervico-vaginais de modo global e integrado - metodologia científica que reputamos de original - comprova a necessidade de encarar as infecções cervico-vaginais desse modo, em futuras investigações, nesta área do conhecimento.

8. RESUMO

As infecções do tracto genital são, na sua grande maioria, de transmissão sexual, representando, na actualidade, um grave problema de Saúde Pública. O seu recrudescimento, independentemente da idade, raça ou meio social, verificado nos últimos anos, é resposta às modificações sociais, culturais e económicas, decorrentes de múltiplas causas, nomeadamente: as mudanças de hábitos sexuais, a liberalização dos métodos anticoncepcionais, o aumento do turismo interno e externo, a urbanização e industrialização crescentes.

As infecções do tracto genital inferior, e as suas implicações, têm sido estudadas ao longo dos anos, e com particular destaque na última década, consequente às novas tecnologias disponíveis e à reformulação dos conhecimentos científicos. Contudo, a maioria das publicações temáticas referem-se apenas a estudos parcelares sobre determinados agentes infecciosos do tracto genital inferior da mulher, e raramente os estudos englobaram também o período gravídico.

O aumento de incidência das doenças transmitidas sexualmente, identificadas mesmo na gravidez, impõe um diagnóstico etiológico correcto, para se conseguir um tratamento adaptado à gravidade das infecções.

A gravidez, ocasionando uma depressão relativa da imunidade celular, torna a grávida mais vulnerável às infecções, mas proporciona também uma oportunidade única para o rastreio oncológico e para o estudo da patologia infecciosa genital, decorrente da exposição da junção escamo-colunar, que facilita a colheita de material para diagnóstico citológico e permite um exame colposcópico mais fidedigno.

Nesta dissertação utilizamos uma metodologia científica que reputamos de original, em que a patologia infecciosa do tracto genital inferior, na gravidez, foi analisada de modo global e integrada, recorrendo ao exame microbiológico do exsudado cervico-vaginal e ao exame colposcópico, eventualmente complementado, nos casos de aspecto colposcópico anormal, com exame histológico.

No capítulo introdutório, e apoiada em pesquisa bibliográfica recente, é fundamentada a actualidade desta temática e a opção de privilegiar as infecções genitais que ocorrem no decurso da gravidez, por via ascendente, a partir da área genital.

No segundo capítulo, procedeu-se à revisão e actualização bibliográfica dos agentes infecciosos mais comuns, quer nos seus aspectos gerais, quer nos seus aspectos específicos, em população exclusivamente do foro ginecológico.

No capítulo seguinte, os aspectos particulares destas infecções, durante a gravidez, nomeadamente os aspectos peri e neonatais dos vários agentes, foram também estudados, dando particular relevância à epidemiologia, à clínica, ao diagnóstico e à terapêutica. A gravidez possui características próprias, que justificam uma análise distinta e independente da anteriormente realizada em mulheres não grávidas.

No quarto capítulo, descrevem-se os resultados globais obtidos, e foram analisados comparativamente os vários grupos estudados. Foram, igualmente, estudadas as implicações materno-fetais dos vários agentes infecciosos, bem como a influência da terapêutica ministrada no decurso da gravidez, no prognóstico materno-fetal.

No quinto, sexto e sétimo capítulos, apresentam-se, respectivamente, a discussão geral, as conclusões e o sumário. Nas conclusões é apresentada uma proposta, fundamentada nos resultados obtidos, quanto à selecção de grávidas para estudo da infecção cervico-vaginal, sua identificação e tratamento.

Finalmente, no oitavo capítulo, é discriminada a bibliografia utilizada.

Além de incentivo a futuros trabalhos de investigação científica, esperamos que esta dissertação possa ser útil e servir de apoio e de referência a todos aqueles que se iniciarem no estudo da patologia infecciosa do tracto genital inferior, e, particularmente, na gravidez.

8. SUMMARY

Infections of the genital tract are sexually transmitted in the great majority and they now represent a serious public health problem. In the last few years, a new break out has occurred independent of age, race, or social environment in response to the social, cultural and economic changes that have occurred due to many reasons, namely changes in sexual behaviour, liberalization of contraceptive methods, increase in internal and external tourisms and increasing urbanization and industrialization.

Lower genital tract infections and their consequences have been analysed throughout the years with special attention in the last decade. Nevertheless, the majority of the publications refer to partial studies about particular infectious agents of the female lower genital tract and rarely pregnancy.

The increase in the incidence of sexually transmitted diseases, identified even during pregnancy, imposes a correct etiologic diagnosis to achieve treatment adjusted to the severity of the infections.

Pregnancy, giving rise to a relative depression of celular immunity, increases the vulnerability of the pregnant woman to infections, but also represents a unique opportunity for oncologic screening and for the study of the infectious genital pathology, due to the visualization of the squamocolumnar epithelial junction, which facilitates the collection of the material for the cytologic diagnosis and allows a more credible colposcopic examination.

In this study an original scientific methodology has been used, where infections of the lower genital tract during pregnancy were studied in a whole and integrated way, by means of the cervico-vaginal smear and by colposcopic survey. This was, sometimes completed by histologic examination of the cervical, vaginal and/or vulvar biopsy, which was always performed when abnormal colposcopic findings were observed.

In the introductory chapter a wide bibliographic was carried out which supports the actuality of this subject as well as the option taken in emphasizing infections during pregnancy which occur by ascention from the genital area.

The second chapter was dedicated to bibliographic review and an update of the more common infectious agents, regarding both their general aspects as well as the specific aspects of a population exclusively of gynecologic origin.

In the next chapter, the specific aspects of these infections, during pregnancy, were also investigated namely, the peri and neonatal aspects of several agents, emphasizing the epidemiology, clinical picture, diagnosis and therapy. Pregnancy presents its own intrinsic characteristics which justifies a separate independent analysis; unlike those previously accomplished in non pregnant women.

In the fourth chapter the results obtained were described, and comparative analysis of the several groups studied was performed. The maternal and fetal implications of the various infectious agents were also analysed, as well as the benefits of the therapy, during pregnancy, on maternal-fetal outcome.

In the fifth, sixth and seventh chapters, were presented respectively the general discussion, the conclusions and the summary. In the conclusions, one proposal is made based on the results: the selection of pregnant women for the study of cervico-vaginal infections; their identification and treatment.

Finally, in the eighth chapter the bibliography used is described.

Apart from the stimulus for future scientific investigation, we hope that this study may be useful, help support and be a reference for those who are going to begin the study of the cervico-vaginal pathology of the lower genital tract, and particulary during pregnancy.

8. RESUMÉ

Les infections du tractus génital sont, pour la plupart, de transmission sexuel, actuellement un grave problème de la Santé Publique. Leur recrudescence verifiée au cours des années, indépendamment de l'âge, de la race ou du moyen social c'est la réponse à les modifications sociaux, culturels et economiques décurrentes des multiples causes, nommément: les changements d'habitudes sexuels, la libération des méthodes contraceptives, l'augmentation du tourisme interne et externe, l'urbanisme et l'industrialisation croissants.

Les infections du tractus génital inferieur et leurs éventuelles implications ont été etudiés il y a longtemps et en particulier pendant la dernière décade, à cause des nouvelles technologies disponibles et à la reformulation des connaisssances scientifiques. Toutefois la plupart des publications thématiques se rapportent seulement aux études parcellaires sur certains agents infeccieuses du tractus génital inférieur de la femme, et peu souvent de la femme grosse. L'augmentation d'incidence des maladies sexuellement transmissibles identifiées même pendant la grossesse impose un diagnostic étiologique correct pour qu'on puisse obtenir un traitement adapté à la gravieté des infections.

La grossesse donnant lieu à un affaisement relatif de l'immunité cellulaire rend la femme grosse plus vulnérable aux infections, mais facilite aussi la seule opportunité pour dépistage oncologique et l'étude de la pathologie infectieuse génitale occasionée par l'exposition de la jonction squamo-cylindrique qui facilite le prélèvement du matériel pour un diagnostic cytologique et permet un examen colposcopique plus croyable.

Dans cette dissertation nous avons utilisé une méthodolige scientifique originale òu la pathologie infectieuse du tractus génital inférieur pendant la grossesse a été analisée d'une façon globale et intégrée, en recourant à l'examen microbiologique du exsudat cervico-vaginal et à la colposcopie, éventuellement completés par l'examen histologique dans les cas d'aspect colposcopique anormal.

Dans le chapitre introductoire et appuyée dans une recherche bibliographique récente il se justifie l'actualité de ce sujet et l'option de privilégier les infections génitales qui survient pendant la grossesse par voie montant depuis l'aire génitale.

Dans le seconde chapitre a été dévoué à la révision et l'actualisation bibliographique des agents infectieux plus vulgaires, soit dans leurs aspects générals, soit dans les aspects spécifiques dans une population exclusivement du for gynécologique.

Dans le chapitre suivant ont été aussi etudiés les aspects particuliers de ces infections pendant la grossesse, nommément les aspects péri et néonatals des plusieurs agents, donnant spécial relief à l'epidémiologie, à la clinique, au diagnostic et à la thérapeutic. La grossesse posséde des caractéristiques propres qui justifient une analyse distincte et indépendant de l'antérieurement realisée dans les femmes non grosses.

Dans le quart chapitre ont décrit les résultats globals obtenus et ont fait l'analyse comparatif des plusieurs groupes étudiés. Les implications maternel-foetal des plusieurs agents infectieuses ont été aussi analisés, ainsi comme l'influence de la thérapeutic administrée pendant la grossesse dans le pronostic marternel-foetal.

Dans le cinquiéme, sixiéme et septiéme chapitres ils sont presentés respectivement, la discussion génerale, les conclusions et le resumé. Dans les conclusions il est presenté une proposition fondée dans les résultats obtenus sur le triage des femmes grosses pour l'étude de l'infection cervico-vaginal, leurs identification et traitement.

Finalement, dans l'huitième chapitre, la bibliographie utilizée est discriminée.

Outre l'incitation aux futurs travaux d'investigation scientifique, nous espérons que cette dissertation puisse être utile, bien que servir d'appuie et de reférence à tous ceux que initieront dans l'étude de la pathologie infeccieuse du tractus génital inférieur et particuliérement pendant la grossesse.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Abitbol M., Benjamin F., Gastillo N. Management of the abnormal cervical smear and carcinoma *in situ* of the cervix during pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 117: 904, 1970.
2. Abulafia O., DuBeshter B., Sherer D., et al. Presence of *Cytomegalovirus* inclusion bodies in a recurrent ulcerative vaginal lesion. Am. J. Obstet. Gynecol. 169: 1179, 1993.
3. Adelson M., Semo R., Osborne N., et al. *Laser* vaporization of genital condylomata in pregnancy. J. Gynecol. Surg. 6: 4; 257, 1990.
4. Al-Salihi F., Curran J., Wang J. Neonatal *Trichomonas vaginalis*. Pediatrics 53: 196, 1974.
5. Alger L., Lovchik J. Comparative efficacy of clindamycin versus erythromycin in eradication of antenatal *Chlamydia trachomatis*. Am. J. Obstet. Gynecol. 165: 375, 1991.
6. Allen S. Epidemiology of premature rupture of the fetal membranes. Clinical Obstet. Gynecol. 34: 685, 1991.
7. Almeida M., Correia A., Barros M., et al. Carcinoma *in situ* do colo. Revista de Ginecologia e Medicina da Reprodução Vol. 20: nº 1/2, 45, 1995.
8. Alves V., Fonseca F., Lameirão A., Varizo A., Mota JP. Prevalência da infecção genital herpética em grávidas. Arquivos de Medicina, 9 (6): 372, 1995.
9. Amsel R., Totten P., Spiegel C., et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am. J. Med. 74: 14, 1983.
10. Andros G. Cytodetection in pregnancy. Obstet. Gynecol. 13: 648, 1959.
11. Arias F., Rodriguez L., Kraus F., et al. Maternal placental vasculopathy and infection: Two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. Am. J. Obstet. Gynecol. 168: 585, 1993.
12. Arof H., Gerbie M., Smeltzer J. Cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia: four-year experience. Am. J. Obstet. Gynecol. 150: 865, 1984.
13. Arvin A., Heinsleigh P., Prober C., et al. Failure of antepartum maternal cultures to predict the infant's risk of exposure to *Herpes simplex virus* at delivery. N. Engl. J. Med. 315: 796, 1986.
14. Asin J., Nahorst R., Thijs C., et al. Routine testing for *Chlamydia trachomatis* on Curaçao, Netherlands Antilles. Am. J. Obstet. Gynecol. 169: 375, 1993.
15. Ayre J. Vaginal and cervical cytology in uterine cancer diagnosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 51: 743, 1946.
16. Azoulay M., Delfraissy J. F. Virus et grossesse. Éditions INSERM, Paris, 97-182; 285-298, 1992.
17. Baker C., Barrett F. Transmission of *group B Streptococci* among parturient women and their neonates. J. Pediatr. 83: 919, 1973.
18. Bakri Y., Akhtar M., Al-Amri A., et al. Carcinoma of the cervix in a pregnant woman with negative pap smears and colposcopic examination. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 69: 657, 1990.
19. Barraso R., Coupez F., Ionesco M., et al. *Human papillomaviruses* and cervical intraepithelial neoplasia: the role of colposcopy. Gynecol. Oncol. 27: 197, 1987.
20. Bauer H. Color Atlas of Colposcopy. Ed. by IGAKU - Shoin Medical Publishers, Inc., New York, 1990.
21. Benedet J., Anderson G., Boyes D. Colposcopic accuracy in the diagnosis of microinvasive and occult invasive carcinoma of the cervix. Obstet. Gynecol. 65: 557, 1985.
22. Benedet J., Selke P., Nickerson K. Colposcopic evaluation of abnormal Papanicolaou smears in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 157: 932, 1987.

23.Bennett R., Powell K. *Human papillomaviruses*: associations between laryngeal papillomas and genital warts. The Pediatr. Infect. Dis. J. 6: 229,1987.
24.Bergman A., Matsunaga J., Narender N., et al. Cervical cryotherapy for condylomata acuminata during pregnancy. Obstet. Gynecol. 69: 47, 1987.
25.Binder M., Cates G., Ferenczy A., et al. The changing concepts of condyloma. Am. J. Obstet. Gynecol. 151: 213, 1985.
26.Biswas M. Bacterial vaginosis. Clinical Obstet. Gynecol. 36: 166, 1993.
27.Blanc W. Pathology of the placenta, membranes, and umbilical cord in bacterial, fungal, and viral infections in man. In: RL Naeye, JM Kissane, N Kauffman (eds): Perinatal diseases. Williams and Wilkins, Baltimore, 67, 1981.
28.Bodha O., Hicks D., Alawattegama A. Survey of colposcopy service provided by genito--urinary medicine in England and Wales. Br. J. Obstet. Gynecol. 99: 150, 1992.
29.Boon M., Kok L. Neural network processing can provide means to catch errors that slip through human screening of Pap smears. Diagn. Cytopathol. 9: 411, 1993.
30.Boyer K., Gotoff S. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. N. Engl. J. Med. 314: 1665, 1986.
31.Bozner P., Demes P. Degradation of collage types I, III, IV, and V by extracellular proteinases of an oral flagellase *Trichomonas tenax*. Arch. Oral Biol. 36: 765, 1991.
32.Bramley M. Study of female babies of women entering confinement with vaginal trichomoniasis. Br. J. Vener. Dis. 52: 58, 1976.
33.Brammer K. Treatment of vaginal candidiasis with a single oral dose of fluconazole. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 7: 364, 1988.
34.Braun P., Lee Y-H., Klein J., et al. Birthweight and *genital Mycoplasmas* in pregnancy. N. Engl. J. Med. 284: 167, 1971.
35.Burghardt E. Colposcopy - Cervical Pathology. Thieme Editors, Stuttgart, 1-191; 201-215; 233-278; 1991.
36.Burk R., Spitzer C. Genetic screening with exfoliated cervicovaginal cells collected by noninvasive lavage technique performed during routine gynecologic cancer screening. Am. J. Obstet. Gynecol. 162: 652, 1990.
37.Burke L., Mathews B.E. Colposcopy in Clinical Practice. Ed. by F. A. Davis Company, Philadelphia, 1977.
38.Burtin P., Taddio A., Koren G., et al. Safety of metronidazole in pregnancy: A meta--analysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 525, 1995.
39.Busic T., Polic V., Banovic I., et al. Effect of antimicrobial treatment on cytologic findings in women with abnormal Papanicolaou smears. The CERVIX and the lower female genital tract, Vol. 12, nº 4, 120, 1994.
40.Calderon-Marquez J. Itraconazole in the treatment of vaginal candidiasis and the effect of treatment of the sexual partner. Rev. Infect. Dis. 9: 143, 1987.
41.Campion M., McCance D., Cuzick J., et al. Progressive potential of mild cervical atypia: prospective cytological, colposcopic and virological study. Lancet 2: 237, 1989.
42.Cappuccio A., Patton D., Campbell L., et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* deoxyribonucleic acid in monkey models of salpingitis by *in situ* hybridization: Implications for pathogenesis. Am. J. Obstet. Gynecol. 171: 102, 1994.
43.Carson L., Twiggs L., Fukushima M., et al. Human genital papilloma infections: an evaluation of immunologic competence in the genital neoplasia-papilloma syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 155: 784, 1986.
44.Cartier R. Colposcopia Prática. Roca Editora, S. Paulo, 1988.
45.Cassel G., Waites K., Crouse D., et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very low birth weight infants. Lancet 2: 240, 1988.

46.Catalano P., Merritt A., Mead P. Incidence of genital *Herpes simplex virus* at the time of delivery in women with known risk factors. Am. J. Obstet. Gynecol. 164: 1303, 1991.
47.Cates W., Wasserheit J. Genital chlamydial infections: Epidemiology and reproductive sequelae. Am. J. Obstet. Gynecol. 164: 1771, 1991.
48.Chaim W., Mazor M., Wiznitzer A., et al. The prevalence and clinical significance of intraamniotic infection with *Candida* species in women with preterm labor. Arch. Gynecol. Obstet. 251: 9, 1992.
49.Charles D., et al. Obstetric and Perinatal Infections. Ed. by Mosby Year Book, St. Louis, 3--28; 51-84; 118-123; 181-251; 296-350, 1993.
50.Christensen J., Pernevi P., Wiqvist N., et al. A longitudinal follow-up bacterial vaginosis during pregnancy. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 72: 99, 1993.
51.Cohen I., Veille J., Calkins B. Improved pregnancy outcome following sucessfull treatment of chlamydial infection. JAMA 263: 3160, 1990.
52.Contini V., Zobbi C., Pasquinucci C. Colposcopy and computer graphics: a new method ?. Am. J. Obstet. Gynecol. 160: 535, 1989.
53.Cook T., Cohn A., Brunschwig J., et al. Wart viruses and laryngeal papillomas. Lancet 1: 782, 1973.
54.Corey L., Spear P. Infections with *Herpes simplex* viruses. N. Engl. J. Med. 314: 686, 1986.
55.Corrado M. The clinical experience with ofloxacin in the treatment of sexually transmitted diseases. Am. J. Obstet. Gynecol. 164: 1396, 1991.
56.Cotch M. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. Carriage of *Trichomonas vaginalis* is associated with adverse pregnancy outcome. Thirtieth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, p. 21, 1990 (*Abst.*).
57.Coupez F., Carrera J., Dexeus S. Traité et Atlas de Colposcopie. Massonet Editeurs, Paris, 1974.
58.Cruickshank R., Sharman A. The biology of the vagina in the human subject. Br. J. Obstet. Gynecol. 41: 190, 1934.
59.Curry H., Thompson D., Dietrich M., et al. Proficiency testing in cytology laboratories in Ontario, Canada: A decade of experience. Acta Cytol. 31: 203, 1987.
60.Dargent D. Le col utérin. Medsi, McGraw Hill, Paris, 1990.
61.Daskal J., Pitkin R. Cone biopsy of the cervix during pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 32: 1, 1968.
62.Davies L., Odds F., Fisk., et al. Quantification of *Candida albicans* morphology in vaginal smears. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biology 42: 49, 1991.
63.De Palo G. Colposcopia e Patologia do Tracto Genital Inferior. Medsi Editora, Rio de Janeiro, 19-188, 1993.
64.Delcroix M., et al. Infections Gynécologiques. Éditions Masson, Paris, 5-120; 140-257, 1994.
65.DePetrillo A., Townsend D., Morrow C., et al. Colposcopic evaluation of the abnormal Papanicolaou test in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 121: 441, 1975.
66.DePriest P., Nagell J., Powell D. Microinvasive cervical cancer. Clinical Obstet. Gynecol. 33, 846, 1990.
67.Dexeus S., Lopez - Marin L., Labastida R., et al. Tratado y Atlas de Patologia Cervical. Salvat Editores, Barcelona, 1-273; 299-327; 1989.
68.Embree J., Krause V., Embil J., et al. Placental infection with *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*: clinical correlation. Obstet. Gynecol. 56: 475, 1980.
69.Eschenbach D. History and review of bacterial vaginosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 169: 441, 1993.
70.Eschenbach D., Hillier S. Advances in diagnostic testing for vaginitis and cervicitis. J. Reprod. Med. 34: 8, 555, 1989.

71. Evaldson G., Frederici H., Jullig C., et al. Hospital-associated infections in obstetrics and gynecology. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 71: 54, 1992.
72. Falcinelli C., Emiliani S., Branconi F., et al. HPV 16/18 in the cervix and preterm delivery: a PCR analysis. In: 2nd World Congress of Perinatal Medicine, Vol. 1: 375-377, Monduzzi Editore, Bologna, Italy, 1993.
73. Faro S. *Chlamydia trachomatis*: Female pelvic infection. Am. J. Obstet. Gynecol. 164: 1767, 1991.
74. Faro S., Martens M., Maccato M., et al. Effectiveness of ofloxacin in the treatment of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* cervical infection. Am. J. Obstet. Gynecol. 164: 1380, 1991.
75. Faro S., Martens M., Maccato M., et al. Vaginal flora and pelvic inflamatory disease. Am. J. Obstet. Gynecol. 169: 470, 1993.
76. Ferenczy A., Bergeron C., Richart R. Carbon dioxide *laser* disperses *Human papillomavirus* deoxyribonucleic acid onto treatment fields. Am. J. Obstet. Gynecol. 163: 1271, 1990.
77. Fernández-Cid A., López Marin L. Citopatologia Ginecológica y Mamaria. Masson-Salvat, 2ª edicion, 215-359, 1993.
78. Feste J., Kaufman R., Topek N., et al. Management of abnormal cytology late in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 95: 763, 1966.
79. Figge D., Bennington J., Schweid A. Cervical cancer after initial negative and atypical vaginal cytology. Am. J. Obstet. Gynecol. 108: 422, 1970.
80. Follen M., Levine R., Carillo E., et al. Colposcopic correlates of cervical *Papillomavirus* infection. Am. J. Obstet. Gynecol. 157: 809, 1987.
81. Font G., Meyer W., Bieniarz A., et al. Screening for *Mycoplasma* colonization of the amniotic fluid using catalase activity. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 411, 1995. (*Abst.*).
82. Fredricsson B., Englund K., Weintraub L., et al. Bacterial vaginosis is not a single ecologic disturbance. Gynecol. Obstet. Invest. 28: 156, 1989.
83. French J., McGregor J., McFee J., et al. Early gestational bleeding and bacterial vaginosis increase risks of preterm birth. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 256, 1995. (*Abst.*).
84. Frost L. Cytobrush in evaluation of cervical dysplasia. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 69: 645,1990.
85. Fry R. Fetal infection by haemolytic *Streptococcus group B*. Lancet 1: 199, 1938.
86. Fuentes A., Parsons M., O'Brien W. The relationship between aseptic vaginal lubrificants and intrapartum infection in women with ruptured membranes at term. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 301, 1995. (*Abst.*).
87. Galask R., Warner M., Petzold C. Bacterial attachment to the chorioamniotic membranes. Am. J. Obstet. Gynecol. 148: 915, 1984.
88. Gall S., Constantine L., Koukol D. Therapy of persistent *Human papillomavirus* disease with two different interferon species. Am. J. Obstet. Gynecol. 164: 130, 1991.
89. Garland S., Murton L. Neonatal meningitis caused by *Ureaplasma urealyticum*. Pediatr. Infect. Dis. 6: 868, 1987.
90. Garry R., Jones R. Relationship between cervical condylomata, pregnancy and subacute *Papillomavirus* infection. J. Reprod. Med. 30: 393, 1985.
91. Gauthier D., Meyer W., Bieniarz A. Expectant management of premature rupture of membranes with amniotic fluid cultures positive for *Ureaplasma urealyticum* alone. Am. J. Obstet. Gynecol. 170: 587, 1994.
92. Gibbs R. Chorioamnionitis and bacterial vaginosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 169:460, 1993.
93. Gibbs R., Blanco J., St Clair P., et al. *Mycoplasma hominis* and intrauterine infection in late pregnancy. Sex. Transm. Dis. 10: 303, 1983.

94.Gilbert G., Pedersen B., Taylor-Robinson D. Infectious Diseases - Challenges for the 1990s. Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynecology. Ed. Baillière Tindall, London: 10-13; 75-105;154; 183-217; 237-255, 1993.
95.Glatt A., McCormack W., Taylor-Robinson D., et al. *Genital Mycoplasmas*. In: Sexually transmitted diseases. Éd 2. New York: McGraw Hill. 279-293, 1990.
96.Gleeson R., Elder A., Turner M., et al. Vaginal pH in pregnancy in women delivered at and before term. Br. J. Obstet. Gynecol. 96: 183, 1989.
97.Goldberg G., Vermund S., Burk R., et al. Comparison of Cytobrush and cervicovaginal sampling methods for the detection of genital *Human papillomavirus*. Am. J. Obstet. Gynecol. 161: 1669, 1989.
98.Goldenberg R., Nugent R., Hillier S., et al. Vaginal colonization in four ethnic groups. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 303, 1995. (*Abst.*).
99.Goodlin R. Surgical treatment of patients with hour glass shaped or ruptured membranes prior to the twenty-fifth week of gestation. Surg. Gynecol. Obstet. 165: 410, 1987.
100.Graves A., Gardner W. Pathogenicity of *Trichomonas vaginalis*. Clinical Obstet. Gynecol. 36: 145, 1993.
101.Gravett M., Hummel D., Eschenbach D., et al. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. Obstet. Gynecol. 67: 229, 1986.
102.Gravett M., Nelson P., DeRouen T., et al. Independent associations of bacterial vaginosis and *Chlamydia trachomatis* infection with adverse pregnancy outcome. JAMA 256: 1899, 1986.
103.Greco M., Wieczorek R., Demopoulos R., et al. Phenotype of villous stromal cells in placentas with *Cytomegalovirus*, Syphilis, and nonspecific villitis. Am. J. Pathology 141: 835, 1992.
104.Guijon F. Cofactors, STDs and HPV infection. 2nd International Congress of Papillomavirus in Human Pathology, 65, Ed. EUROGIN, Paris, France, 1994.
105.Guijon F., Paraskevas M., Brunham R. The association of sexually transmitted diseases with cervical intraepithelial neoplasia: A case control study: Am. J. Obstet. Gynecol. 151: 185, 1985.
106.Hacker N., Berek J., Moore J., et al. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. Obstet. Gynecol. 59: 735, 1982.
107.Hannigan E. Cervical cancer in pregnancy. Clinical Obstet. Gynecol. 33, 837, 1990.
108.Hardy P., Hardy J., Nell e., et al. Prevalence of sexually transmitted disease agents in pregnant inner-city adolescents and pregnancy outcome. Lancet 2: 333, 1984.
109.Harrison H. Cervical colonization with *Ureaplasma urealyticum* and pregnancy outcome: prospective studies. Pediatr. Infect. Dis. J. 5: 266, 1986.
110.Harrison H., Alexander E., Weinstein L., et al. Cervical *Chlamydia trachomatis* and mycoplasmal infections in pregnancy: Epidemiology and outcomes. JAMA 250: 1721, 1984.
111.Hatch K., Schneider A., Nour M. An evaluation of *Human papillomavírus* testing for intermediate and high-risk types as triage before colposcopy. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 1150, 1995.
112.Hauth J., Goldenberg R., Andrews W., et al. Mid-trimester treatment with metronidazole plus erythromycin reduces preterm delivery only in women with bacterial vaginosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 253, 1995. (*Abst.*).
113.Hauth J., Goldenberg R., Andrews W., et al. The effect of mid-trimester metronidazole plus erythromycin on bacterial vaginosis and other markers of altered vaginal flora. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 303, 1995. (*Abst.*).
114.Hay P., Morgan D., Taylor-Robinson D., et al. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. Bacterial Vaginosis - Report of the Third International Symposium on Vaginitis/Vaginosis (Madeira - Portugal). Oxford Clinical Communications 33, 1994.

115.Heine P., McGregor J. *Trichomonas vaginalis*: A reemerging pathogen. Clinical Obstet. Gynecol. 36: 137, 1993.
116.Hellberg D., Axelsson O., Nilsson S., et al. Conservative management of the abnormal smear during pregnancy. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 66: 195, 1987.
117.Hellberg D., Nilsson S., Mardh P. Epidemiology of bacterial vaginosis and interrelated conditions. Bacterial Vaginosis - Report of the Third International Symposium on Vaginitis/Vaginosis (Madeira - Portugal). Oxford Clinical Comunications 3, 1994.
118.Helmrich G., Stubbs T., Stoerker J. Fetal maternal laryngeal papillomatosis in pregnancy: A case report. Am. J. Obstet. Gynecol. 166: 524, 1992.
119.Hensleigh P., Andrews W., Prober C., et al. Medical history and clinical presentation does not identify primary *genital Herpes* infections in pregnant women. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 306, 1995. (*Abst.*).
120.Hill G. The microbiology of bacterial vaginosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 169: 450, 1993.
121.Hill G., Eschenbach D., Holmes K. Bacteriology of the vagina. Scand. Urol. Nephrol. 86: 23, 1984.
122.Hill G., Livengood C. Bacterial vaginosis-associated microflora and effects of topical intravaginal clindamycin. Am. J. Obstet. Gynecol. 171: 1198, 1994.
123.Hillier S. Clindamycin treatment of bacterial vaginosis. Rev. Contemp. Pharmacother. 3: 263, 1992.
124.Hillier S. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 169: 455, 1993.
125.Hillier S., Krohn M., Kiviat N., et al. Tha association of *Ureaplasma urealyticum* with preterm birth, chorioamniotitis, postpartum fever, intrapartum fever and bacterial vaginosis. Pediatr. Infect. Dis. J. 5: 349, 1986.
126.Hillier S., Krohn M., Nugent R. The relationship of vaginal microorganisms and clinical signs to a bacterial vaginosis score based on vaginal Gram smear. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 4, 1987. (*Abst.*)
127.Hinselmann H. Verbesserung der Inspektionsmoglichkeit von Vulva, Vagina und Portio. Munch. Med. Wschr. 77: 1733, 1925.
128.Holls W., Thomas J., Troyer V. Cervical Gram stain for rapid detection of colonization with *beta-Streptococcus*. Obstet. Gynecol. 354: 1987.
129.Hosein I., Kaunitz A., Craft S. Detection of cervical *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* with deoxyribonucleic acid probe assays in obstetric patients. Am. J. Obstet. Gynecol. 167: 588, 1992.
130.Hume J. Trichomoniasis - Eight reasons why you should take it seriously. Medical Times 106: 59, 1978.
131.Johnson R. The role of azalide antibiotics in the treatment of *Chlamydia*. Am. J. Obstet. Gynecol. 164: 1794, 1991.
132.Jones H. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Clinical Obstet. Gynecol. 33, 826, 1990.
133.Jones R. New treatments for *Chlamydia trachomatis*. Am. J. Obstet. Gynecol. 164: 1989, 1991.
134.Jovanovic R., Congema E., Nguyen H., et al. Antifungal agents versus boric acid for treating chronic mycotic vulvovaginitis. J. Reprod. Med. 36: 593, 1991.
135.Katz V. Management of group B streptococcal disease in pregnancy. Clinical Obstet. Gynecol. 36: 832, 1993.
136.Katz V., Moos M., Cefalo R., et al. *Group B Streptococcus*: Results of a protocol of antepartum screening and intrapartum treatment. Am. J. Obstet. Gynecol. 170: 521, 1994.
137.Kilgore L., Helm W. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Clinical Obstet.Gynecol. 33, 863, 1990.

138.Kimberlin D., Andrews W., Whitley R., et al. Prevalence of *Herpes simplex virus* shedding in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 306, 1995. (*Abst.*).
139.Kjaer S., Poll P., Jensen O., et al. Abnormal Papanicolaou smear. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 69: 79, 1990.
140.Klein A., Witkin S. Regulation of the immune response to *Candida albicans* by monocytes and progesterone. Am. J. Obstet. Gynecol. 164: 1351, 1991.
141.Koss L. Cytologic and histologic manifestations of *Human papillomavirus* infection of the female genital tract and their clinical significance. Cancer 60: 1942, 1987.
142.Koss L. Le frottis de Papanicolaou pour le dépistage du cancer cervical. Une victoire et une tragédie. JAMA, 261: 737, 1989.
143.Koss L. The new Bethesda System for reporting results of smears of the uterine cervix. J. Nat. Cancer Inst. 82: 988, 1990
144.Kramer W., Moise K., Saade G., et al. Chemoprophylaxis for the prevention of group B streptococcal infection in preterm premature rupture of membranes: Effect on neonatal and maternal infectious morbidity. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 305, 1995. (*Abst.*).
145.Krebs H., Helmkamp F. Chronic ulcerations following topical therapy with 5-fluorouracil for vaginal *Human papillomavirus*-associated lesions. Obstet. Gynecol. 78: 205,1991.
146.Krebs H., HelmKamp F. Treatment failure of genital condylomata acuminata in women: role of the male sexual partner. Am. J. Obstet. Gynecol. 165: 337, 1991.
147.Krieger J., Hansen P., Stevens C., et al. Characteristics of *Trichomonas vaginalis* isolates from women with and without colpitis macularis. J. Infect. Dis. 161: 307, 1990.
148.Kurki T. Preterm birth: A clinical, biochemical and bacteriological study. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 72: 129, 1993.
149.Kurki T., Sivonen A., Renkonen O., et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. Obstet. Gynecol. 80: 173, 1992.
150.Kurki T., Ylikorkala O. Coitus during pregnancy is not related to bacterial vaginosis or preterm birth. Am. J. Obstet. Gynecol. 169: 1130, 1993.
151.Kutzer E., Cittner R., Leoldolter S., et al. A comparison of fluconazole and ketoconazole in the oral treatment of vaginal candidiasis: report of a double-blind multicenter trial. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 29: 305, 1988.
152.LaPolla J., O'Niel C., Wetrich D. Colposcopic management of abnormal cervical cytology in pregnancy. J. Reprod. Med. 33: 301, 1988.
153.Larsen B. Vaginal flora in health and disease. Clinical Obstet. Gynecol. 36: 107, 1993.
154.Ledger W. Historical review of the treatment of bacterial vaginosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 169: 474, 1993.
155.Libert M., Vanwaeyenbergh J. Les aspects récents des maladies sexuellement transmises. Acta Urologica Belgica. Éditions Nauwelaerts, Bruxelles, 61-90; 129-156; 187-242; 257--326; 1993.
156.Livengood C., Thomason J., Hill G. Bacterial vaginosis: Treatment with topical intravaginal clindamycin phosphate. Obstet. Gynecol. 76: 118, 1990.
157.Lorincz A., Schiffman M., Jaffurs W., et al. Temporal associations of *Human papillomavirus* infection with cervical cytologic abnormalities. Am. J. Obstet. Gynecol. 162: 645, 1990.
158.Lossick J. Epidemiology of urogenital trichomoniasis. In: Honinberg B. ed. Trichomonads parasitic in humans. New-York: Springer Verlag, 311-323, 1989.
159.Lossick J. Treatment of sexually transmitted vaginosis/vaginitis. Rev. Infect. Dis. 12: 665, 1990.
160.Lundvall L. Comparison between abnormal cytology, colposcopy and histopathology during pregnancy. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 68: 447, 1989.
161.Lynch P. Condylomata acuminata (Anogenital Warts). Clinical Obstet. Gynecol. 28: 142, 1985.

162.Manny A., Lazebnik N., Hill L. Preterm delivery with polyhydramnios may not be due to an over distended uterus. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 403, 1995. (*Abst.*).

163.Marder S., Huddleston J., Graves W. Is prior cervical conization a risk factor for preterm pregnancy complications ?. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 404, 1995. (*Abst.*).

164.Marshall B., Hepper J., Zirbel C. Sporadic puerperal mastitis. JAMA 233: 1377, 1975.

165.Martin D., Koutsky L., Eschenbach D., et al. Prematurity and perinatal mortality in pregnancies complicated by maternal *Chlamydia trachomatis* infections. JAMA 247: 1585, 1982.

166.Martius J., Eschenbach D., Kenny G. The role of bacterial vaginosis as a cause of amniotic fluid infection, chorioamnionitis and prematurity: a review. Arch. Gynecol. Obstet. 247: 1, 1990.

167.Martius J., Krohn M., Hillier S., et al. Relationships of vaginal *Lactobacillus* species, cervical *Chlamydia trachomatis* and bacterial vaginosis to preterm birth. Obstet. Gynecol. 71: 89, 1988.

168.Matorras R., Ariceta J., Rementeria A., et al. *Human immunodeficiency virus* - induced immunosupression: A risk factor for *Human papillomavirus* infection. Am. J. Obstet. Gynecol. 164: 42, 1991.

169.Mazor M., Chaim W., Glezerman M., et al. Asymptomatic amniotic fluid invasion with *Candida albicans* in preterm premature rupture of membranes. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 72: 52, 1993.

170.Mazziotti F., Arena V., Stentella P., et al. *Laser* treatment of genital condyloma during pregnancy. 2nd World Congress of Perinatal Medicine, Vol. 2: 1381-1385, Monduzzi Editore, Bologna, Italy, 1993.

171.McCance D., Campion M., Baram A., et al. Risk of transmission of *Human papillomavirus* by vaginal specula. Lancet 2: 816, 1988.

172.McCormack W., Rosner B., Lee Y-H. Colonization with *genital Mycoplasmas* in women. Am. J. Epidemiol. 97: 240, 1973.

173.McDonald H., O'Loughlin J., Tolley P., et al. Vaginal infection and preterm labor. Br. J. Obstet. Gynecol. 98: 427, 1991.

174.McGregor J., French J. *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 164: 1782, 1991.

175.McGregor J., French J., Lawellin D., et al. Bacterial protease-induced reduction of chorioamniotic membrane strength and elasticity. Obstet. Gynecol. 69: 167, 1987.

176.McGregor J., French J., Seo K. Premature rupture of membranes and bacterial vaginosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 169: 463, 1993.

177.McLean C., Churcher M., Meinke J., et al. Production and characterisation of a monoclonal antibody to *Human papillomavirus* type 16 using recombinant vaccinia virus. J. Clin. Pathol. 43: 488, 1990.

178.Mcneeley S., Ryan G., Baselski V. Treatment of the cervical infections by *Chlamydia trachomatis* during pregnancy. Sexually Transmitted Dis. 16: 60, 1989.

179.Mead P. Epidemiology of bacterial vaginosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 169: 446, 1993.

180.Meis P., Goldenberg R., Mercer B., et al. Vaginal infections and spontaneous preterm birth. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 410, 1995. (*Abst.*).

181.Menton M., Oettling G. Reverse punctation: Is this colposcopical lesion always related to *Human papillomavirus* infection ?. The CERVIX and the lower female genital tract, Vol. 13, n° 1, 17, 1995.

182.Mercer B., Goldenberg R., Meis P., et al. Prediction of spontaneous prematurity based on prior obstetric outcome. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 404, 1995. (*Abst.*).

183.Mercer B., Taylor M., Sibai B., et al. The accuracy and patient preference for self collected *group B Streptococcus* cultures. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 305, 1995. (*Abst.*).

184.Mercer L., Robinson D., Hajj S., et al. Comparison of chemiluminescent DNA probe to cell culture for the screening of *Chlamydia trachomatis* in a gynecology clinic population. Obstet. Gynecol. 76: 114, 1990.

185.Mergui J., Salat-Baroux J. Lésions vulvaires à HPV; aspects cliniques et colposcopiques. Gynecologie: 5319, 1991.

186.Minkoff H., Grunebaum A., Feldman J., et al. Relationship of vaginal pH and Papanicolaou smear results to vaginal flora and pregnancy outcome. Int. J. Gynecol. Obstet. 25: 17, 1987.

187.Minkoff H., Grunebaum A., Schwarz R., et al. Risk factors for prematurity and premature rupture of the membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 150: 965, 1984.

188.Monsonego J. Dysplasies du col utérin et *Papillomavirus humains*. Éditions Maloine, Paris, 1988.

189.Monsonego J. Infections génito-anales à *Papillomavírus* (1) - Diagnostic. Impact Medecin - Les dossiers du praticien n° 227: XIV, 1994.

190.Morales W., Schorr S., Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: A placebo-controled, double-blind study. Am. J. Obstet. Gynecol. 171: 345, 1994.

191.Morse S., Moreland A., Thompson S. Atlas of Sexually Transmitted Diseases. Gower Medical Publishing, New York, 1990.

192.Morton K., Regan L., Spring J., et al. A further look at infection at the time of therapeutic abortion. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 37: 231, 1990.

193.Moscicki A., Palefsky J., Schoolnik G., et al. The association between *Human papillomavirus* deoxyribonucleic acid status and the results of cytologic rescreening tests in young, sexually active woman. Am. J. Obstet. Gynecol. 165: 67, 1991.

194.Mota JP., Matias A., Varizo A., Cotta F., Pereira Leite L. Arguments in favour of the treatment of cervicovaginal infections by *Ureaplasma urealyticum* during pregnancy. 2nd World Congress of Perinatal Medicine, Vol. 1: 261-264, Monduzzi Editore, Bologna, Italy, 1993.

195.Mota JP., Varizo A., Silva C., Queirós M., Cotta F., Alves V. Cervico-vaginal infections and pregnancy. Infections in Obstetrics and Gynaecology: A challenge for the 1990's. European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynaecology, Cambridge, UK, 1993. (*Abst.*).

196.Mota JP., Varizo A., Barros H., Queirós M., Cotta F., Alves V., Saldanha C. Effects of the treatment of the cervico-vaginal infections in the outcome of the pregnancy. 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ECCMID'95, Vienna, Austria, 246, 1995. (*Abst.*).

197.Mota JP., Varizo A., Queirós M., Alves V., Cotta F., Saldanha C. Patologia infecciosa cervico-vaginal na gravidez - estudo bacteriológico, citológico, colposcópico e histológico. Arquivos de Medicina, 9 (2):109, 1995.

198.Mota JP., Varizo A., Matias A., Pereira Leite L. Infectious cervical and vaginal pathology in pregnancy. VIII World Congress of Cervical Pathology and Colposcopy, Chicago, USA, 1993. (*Abst.*).

199.Mota JP., Varizo A., Paiva V., Silva C., Saldanha C. HPV infection and pregnancy. 2nd International Congress of Papillomavirus in Human Pathology, 107, Ed. EUROGIN, Paris, France, 1994.

200.Mounts P. & Shah K. Respiratory papillomatosis: Etiological relation to genital tract *Papillomaviruses*. Prog. Med. Virol. 29: 90, 1984.

201.Munday P., Porter R., Falder P., et al. Spontaneous abortion: an infectious etiology. Br. J. Obstet. Gynecol. 91: 1177, 1984.

202.Muñoz H., Romero R., Cotton D., et al. Can maternal plasma C-reactive protein replace amniocentesis for the detection of intra-amniotic infection in patients with preterm labor ?. Am. J. Obstet. Gynecol. 172, 302, 1995. (*Abst.*).
203.Naeye R., Peters E. Causes and consequences of premature rupture of the fetal membranes. Lancet 1: 192, 1980.
204.Nahmias A., Keyserling H., Kerrick G. *Herpes simplex*. In JJS Remington, JO Klein (eds): Infectious diseases of the fetus and the newborn infant. WB Saunders, Philadelphia, 636--678, 1983.
205.Neri A., Rabinerson D., Kaplan B., et al. Bacterial vaginosis: Medical treatment versus alternating treatment. Gynecol. Obstet. Invest. 34: 230, 1995.
206.Neri A., Sabah G., Samra Z. Bacterial vaginosis in pregnancy treated with yoghurt. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 72: 17, 1993.
207.Nettleman M., Bell T. Cost-effectiveness of prenatal testing for *Chlamydia trachomatis*. Am. J. Obstet. Gynecol. 164: 1289, 1991.
208.Newton E., Piper J., Peairs W. Does the presence of bacterial vaginosis intrapartum increase the likelihood of intra-amniotic infection ?. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 302, 1995. (*Abst.*).
209.Newton E., Piper J., Peairs W. *Group B Streptococcus* and intra-amniotic infection. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 302, 1995. (*Abst.*).
210.Newton E., Piper J., Peairs W., Predictors of genital colonization with *group B Streptococcus* (GBS) in laboring women. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 302, 1995. (*Abst.*).
211.Noya F., Baker C. Prevention of group B streptococcal infection. Infect. Dis. Clin. North Am. 6: 41, 1992.
212.Odds F. Facteurs d'inhibition relative: une nouvelle approche de l'évaluation *in vitro* des antibiotiques antifongiques. Am. Dermatol. Venereol. 116: 10, 1989.
213.Ohyama M., Motegi Y., Yokota S., et al. Ascending placentofetal infection caused by *Cytomegalovirus*. Br. J. Obstet. Gynecol. 99: 770, 1992.
214.Oliveira A., Keppler M., Camano L., et al. Comparative evaluation of abnormal cytology, colposcopy and histopathology in preclinical cervical malignancy during pregnancy. Acta Cytologica 26: 636, 1982.
215.Opal S., Cross A., Palmer M., et al. Group B Streptococcal sepsis in adults and infants. Contrasts and comparisons. Arch. Intern. Med. 148: 641, 1988.
216.Osborne N., Adelson M. *Herpes simplex* and *Human papillomavirus* genital infections: Controversy over obstetric management. Clinical Obstet. Gynecol. 33: 801, 1990.
217.Oskarsson T., Geirsson R., Thorarinsson H., et al. Lower genital tract infection with *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in women requesting induced abortion and in their sexual partners. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 69: 635, 1990.
218.Ostergard D. Evaluation of abnormal cervical cytology during pregnancy with colposcopy. Am. J. Obstet. Gynecol. 134: 756, 1979.
219.Ostergard D. The effect of age, gravidity, and parity on the location of the cervical squamocolunar junction as determined by colposcopy. Am J. Obstet. Gynecol. 129: 59, 1977.
220.Ostergard D. The effect of pregnancy on the cervical squamocolumnar junction in patients with abnormal cervical cytology. Am. J. Obstet. Gynecol. 134: 759, 1979.
221.Ovalle A., Martinez M., Romero R., et al. Antibiotic treatment of patients with term premature rupture of membranes reduces the incidence of infection-related complications. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 301, 1995. (*Abst.*).
222.Paavonen J., Miettinen A., Stevens S., et al. *Mycoplasma hominis* in non specific vaginitis. Sex. Transm. Dis. 10: 117, 1983.

223.Pao C., Shu-Min K., Lee C. Intraamniotic detection of *Chlamydia trachomatis* deoxyribonucleic acid sequences by polymerase chain reaction. Am. J. Obstet. Gynecol. 164: 1295, 1991.

224.Papanicolaou G., Traut H. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. Am. J. Obstet. Gynecol. 42: 193, 1941.

225.Pass M., Gray B., Khare S., et al. Prospective studies of group B streptococcal infections in infants. J. Pediatr. 95: 437, 1979.

226.Patrício B., Carvalho M., Fonseca F., et al. Infecção por *Chlamydia trachomatis* em gestantes. Arquivos de Medicina 4 (4): 309, 1992.

227.Patton D., Askienazy-Elbhar M., Kuo C., et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* in fallopian tube tissue in women with postinfectious tubal infertility. Am. J. Obstet. Gynecol. 171: 95, 1994.

228.Pereira J., Fraga T., Pinto I.O. Algumas considerações sobre a infecção por HPV na mulher grávida. Arquivos da Maternidade Alfredo da Costa nº 8: 31, 1992.

229.Persson E., Holtzberg M., Edgardh K. Sexual experience, abortion and sexually transmitted diseases among young women at a contraceptive clinic. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 70: 63, 1991.

230.Petersen C., Lindeberg H., Thomsen H. *Human papillomavirus* types in cervical biopsy from Pap-smear-negative women with external genital warts. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 70: 69, 1991.

231.Peterson I., Rao R. Genital warts: Newly discovered consequences of an ancient disease. Postgraduate Medicine 86: 197, 1989.

232.Piper J., Newton E., Peairs W. Do vaginal *group B Strep.* and *E. coli* increase postpartum infection ?. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 305, 1995. (*Abst.*).

233.Piper J., Newton E., Peairs W. Is bacterial vaginosis associated with pospartum infectious morbidity ?. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 304, 1995. (*Abst.*).

234.Piper J., Newton E., Peairs W. Is meconium a marker for peripartum infection ?. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 305, 1995. (*Abst.*).

235.Planner R., Hobbs J. Intraepithelial and invasive neoplasia of the vulva in association with *Human papillomavirus* infection. J. Reprod. Med. 33: 503, 1988.

236.Platt R., Lin J., Warren J., et al. Infection with *Mycoplasma hominis* in postpartum fever. Lancet 2: 1217, 1980.

237.Prober C. Herpetic vaginitis in 1993. Clinical Obstet. Gynecol. 36: 177, 1993.

238.Quick C., Krzyzek R., Faras A., et al. Relationship between condylomata and laryngeal papillomata: Clinical and molecular virological evidence. Ann. Otol. 89: 467, 1980.

239.Randjelovic G., Radovic M., Miljkovic B., et al. The role of *genital Mycoplasmas* in spontaneous and missed abortion. 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ECCMID'95, Vienna, Austria, 247, 1995. (*Abst.*).

240.Rando R., Lindheim S., Hasty L., et al. Increased frequency of detection of *Human papillomavirus* deoxyribonucleic acid in exfoliated cervical cells during pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 161: 50, 1989.

241.Rashad A., Evans C. Significance of abnormal sites of DNA synthesis in certain lesions of the uterine cervix. Am. J. Obstet. Gynecol. 1: 435, 1970.

242.Reagan J., Klebanoff M., Nugent R. The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy: vaginal infections and prematurity study group. Obstet. Gynecol. 77: 604, 1991.

243.Rebello G., Smart E. Colposcopy in pregnancy. 2nd International Congress of Papillomavirus in Human Pathology, 70, Ed. EUROGIN, Paris, France, 1994.

244.Redondo-Lopez V., Lynch M., Schmitt C., et al. *Torulopsis glabrata* vaginitis: clinical aspects and susceptibility to antifungal agents. Obstet. Gynecol. 76: 651, 1990.

245.Regan J., Chao S., James L., et al. Premature rupture of membranes, preterm delivery, and group B streptococcal colonization of mothers.Am. J. Obstet. Gynecol. 141: 184, 1981.
246.Reid R., Greenberg M. *Human papillomavirus*-related diseases of the vulva. Clinical Obstet. Gynecol. 34: 630, 1991.
247.Reid R., Greenberg M., Goldrath M., et al. Should cervical cytologic testing be augmented by cervicography or *Human papillomavirus* deoxyribonucleic acid detection ?. Am. J. Obstet. Gynecol. 164: 1461, 1991.
248.Reid R., Herschman B., Stanhope R., et al. Genital warts and cervical cancer - the tissue basis of colposcopic change. Am. J. Obstet. Gynecol. 149: 293, 1984.
249.Richart R. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet. Gynecol. 75: 131, 1990.
250.Rickert V., Kozlowski K., Warren A., et al. Adolescents and colposcopy: The use of different procedures to reduce anxiety. Am. J. Obstet. Gynecol. 170: 504, 1994.
251.Riduan J., Hillier S., Kandun N., et al. Bacterial vaginosis and prematurity in Indonésia: Association in early and late pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 169: 175, 1993.
252.Ritter J. The abnormal cervix in pregnancy. 2nd International Congress of Papillomavirus in Human Pathology, 91, Ed. EUROGIN, Paris, France, 1994.
253.Robertson J., Honore L., Stemke G. Serotypes of *Ureaplasma urealyticum* in spontaneous abortion. Pediatr. Infect. Dis. J. 5: 270, 1986.
254.Rogers R., Williams J. The impact of the suspicious Papanicolaou smear on pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 98: 488, 1967.
255.Romero R., Berry S., Cotton D., et al. Hematologic evidence that the human fetus participates in the process leading to preterm parturition. Am. J. Obstet. Gynecol. 172: 403, 1995. (*Abst.*).
256.Romero R., Ghidini A., Behnke E., et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in premature rupture of membranes. Clinical Obstet. Gynecol. 34: 769, 1991.
257.Romero R., Gonzalez R., Cotton D., et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in patients with suspected cervical incompetence: Prevalence and clinical significance. Am. J. Obstet. Gynecol. 167: 1086, 1992.
258.Romero R., Salafia C., Bracken M., et al. The relationship between acute inflammatory lesions of the preterm placenta and amniotic fluid microbiology. Am. J. Obstet. Gynecol. 166: 1382, 1992.
259.Romero R., Sirtori M., Hobbins J., et al. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. Am. J. Obstet. Gynecol. 161: 817, 1989.
260.Rosen D., Margolin M., Greenspoon J. et al. Toxic shock syndrome after loop electrosurgical excision procedure. Am. J. Obstet. Gynecol. 169: 202, 1993.
261.Rosenbaum S., Tsvieli R., Friedman A., et al. Simultaneous detection of three common sexually transmitted agents by polymerase chain reaction. Am. J. Obstet. Gynecol. 171: 784, 1994.
262.Rothberg A., Lits B. Psychosocial support for maternal stress during pregnancy: Effect on birth weight. Am. J. Obstet. Gynecol. 165: 403, 1991.
263.Ruijs G., Schroder F., Kremer J., et al. Further details on sequelae at the cervical and tubal level of *Chlamydia trachomatis* in infertile women. Fertility and Sterility 56: 20, 1991.
264.Ryan G., Abdella T., McNeeley S., et al. *Chlamydia trachomatis* infection in pregnancy and effect of treatment on outcome. Am. J. Obstet. Gynecol. 162: 34, 1990.
265.Sadoul G., Beuret T. Aspects colposcopiques des dysplasies génitales. Gynecol. Obstet. Pratique 45: 1, 1992.
266.Sadoul G., Beuret T. Onze ans de dépistage et de traitement des lésions cervico-vaginales. Gynécologie 42: 429, 1991.

267.Sagawa T., Negishi H., Fujimoto S., et al. Predictive methods of premature labor: The diagnosis of cervicitis during pregnancy. 2nd World Congress of Perinatal Medicine, Vol. 2: 1041-1044, Monduzzi Editore, Bologna, Italy, 1993.

268.Sandy E., Blumenfeld M., Iams J. Gram stain in the rapid determination of material colonization with *group B beta-Streptococcus*. Obstet. Gynecol. 71: 196, 1988.

269.Schafer A., Friedmann W., Mielke M., et al. The increased frequency of cervical dysplasia--neoplasia in women infected with the *Human Immunodeficiency Virus* is related to the degree of immunosupression. Am. J. Obstet. Gynecol. 164: 593, 1991.

270.Schneider A., Hotz M., Gissman L. Increased prevalence of *Human Papillomavirus* in the lower genital tract of pregnant women. Int. J. Cancer 40: 198, 1987.

271.Schneider A., Sterzik K., Buck G., et al. Colposcopy is superior to cytology for the detection of early genital *Human papillomavirus* infection. Obstet. Gynecol. 71: 236, 1988.

272.Schoonmaker J., Lawellin D., Lunt B., et al. Bacteria and inflamatory cells reduce chorioamniotic membrane integrity and tensile strength. Obstet. Gynecol. 74: 590, 1989.

273.Schwartz D., Greenberg M., Reid R., et al. Genital condylomas in pregnancy: use of trichloroacetic acid and *laser* therapy. Am. J. Obstet. Gynecol. 158: 1407, 1988.

274.Sedlacek T., Lindheim S., Eder C., et al. Mechanism for *Human papillomavirus* transmission at birth. Am. J. Obstet. Gynecol. 161: 55, 1989.

275.Settlage D. A review of cervical mucus and sperm interactions in humans. Int. J. Fertil. 26: 161; 1981.

276.Shah K., Kashima H., Polk F., et al. Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile respiratory papillomatosis. Obstet. Gynecol. 68: 795, 1986.

277.Sharp H. Vulvovaginal conditions mimicking vaginitis. Clinical Obstet. Gynecol. 36: 129, 1993.

278.Shy K., Chu J., Mandelson M., et al. Papanicolaou smear screening interval and risk of cervical cancer. Obstet. Gynecol. 74: 838, 1989.

279.Siboulet A., Coulaud J.P., et al. Maladies sexuellement transmissibles. Éditions Masson, Paris, 65-185; 191-194; 221-244, 1991.

280.Silva Cruz A., Andrade L., Sobral L., et al. Itraconazole versus placebo in the management of vaginal candidiasis. Int. J. Gynecol. Obstet. 36: 229, 1991.

281.Silva Cruz A., Neves J., Rodrigues V., e col. Parto prétermo: Revisão casuística de 1993 do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Santa Maria-Lisboa. Revista de Obstetrícia e Ginecologia, Vol. XVIII - nº 5: 163, 1995.

282.Silver H., Sperling R., Gibbs R., et al. Evidence relating bacterial vaginosis to intraamniotic infection. Am. J. Obstet. Gynecol. 161: 808, 1989.

283.Simkovich J., Soper D. Asymptomatic shedding of *Herpes virus* during labour. Am. J. Obstet. Gynecol. 158: 588, 1988.

284.Smotkin D. *Human papillomavirus* infection of the vagina. Clinical Obstet. Gynecol. 36: 188, 1993.

285.Sobel J. Desquamative inflammatory vaginitis: A new subgroup of purulent vaginitis responsive to topical 2% clindamycin therapy. Am. J. Obstet. Gynecol. 171: 1215, 1994.

286.Sobel J. Vulvovaginal infections - current concepts in diagnosis and therapy. Ed. by Academy Professional Information Services, Inc., New York, 2-148, 1990.

287.Sobel J., et al. Candidal vulvovaginitis. Clinical Obstet. Gynecol. 36: 153, 1993.

288.Solomon D. The 1988 Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses. J. Reprod. Med. 34: 779, 1989.

289.Soper D. Bacterial vaginosis and postoperative infections. Am. J. Obstet. Gynecol. 169: 467, 1993.

290.Spiegel C. Bacterial vaginosis. Clin. Microbiol. Rev. 4: 485, 1991.

291.Spitzer M., Krumholz B., Chernys A., et al. Comparative utility of repeat Papanicolaou smears, cervicography and colposcopy in the evaluation of atypical Papanicolaou smears. Obstet. Gynecol. 69: 731, 1987.
292.Stafl A. Cervicography: A new aproach to cervical cancer detection. Gynecol. Oncol. 12: 292, 1981.
293.Stafl A. New Nomenclature for Colposcopy - Report of the Committee on Terminology. Obstet. Gynecol. 48: 123, 1976.
294.Stiller R., Blair E., Clark E., et al. Rapid detection of vaginal colonization with *group B Streptococcus* by means of latex agglutination. Am. J. Obstet. Gynecol. 160: 566, 1989.
295.Straus S., Takiff H., Seidlin M., et al. Suppresion of frequently recurring *genital Herpes*. A placebo controlled double-blind trial of oral acyclovir. N. Engl. J. Med. 310: 545, 1984.
296.Sullivan C., Smith L. Management of vulvovaginitis in pregnancy. Clinical Obstet. Gynecol. 36: 195, 1993.
297.Summers P., Sharp H. The management of obscure or difficult cases of vulvovaginitis. Clinical Obstet. Gynecol. 36: 206, 1993.
298.Sun-Kuie T., Tew H., Soo L. Is genital *Human papillomavírus* infection always sexually transmitted ? Int. J. Gynecol. Obstet. (S): 200, 1990.
299.Sweet R. New approaches for the treatment of bacterial vaginosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 169: 479, 1993.
300.Sweet R., Landers D., Walker C., et al. *Chlamydia trachomatis* infection and pregnancy outcome. Am. J. Obstet. Gynecol. 156: 824, 1987.
301.Syrjanen K. Epidemiology and follow-up of *Human papillomavírus* infections of the lower genital tract. Int. J. Gynecol. Obstet. 30: 240, 1991.
302.Talebian F., Shayan A., Mann L. Colposcopic evaluation of patients with abnormal cytologic smears during pregnancy. Obstet. Gynecol. 47: 693, 1976.
303.Tawa K., Forsythe A., Cove K., et al. A comparison of the Papanicolaou smear and the Cervigram: sensivity, specifity and cost analysis. Obstet. Gynecol. 71: 229, 1988.
304.Thejls H., Rahm V., Gnarpe H. Correlation between *Chlamydia* infection and clinical evaluation, vaginal wet smear, and cervical swab test in female adolescents. Am. J. Obstet. Gynecol. 157: 974, 1987.
305.Thomason J., Gelbart S. Current concepts: Bacterial Vaginosis. Kalamazoo, Mich: Upjohn Company; 1990.
306.Torre D. Cutaneous cryosurgery: Current state of the art. J. Dermatol. Surg. Oncol. 11 (3): 292, 1985.
307.Towers C., Lewis D., Perlow J., et al. The effect of colonization with *group B Streptococcus* on the latency phase of patients with preterm premature rupture of membranes. Am. J. Obstet. Gynecol. 169: 1139, 1993.
308.Townsend D., Ostergard D., Hirose F., et al. Abnormal Papanicolaou smears. Am. J. Obstet. Gynecol. 108: 429, 1970.
309.Varizo A., Mota JP., Alves V., Cotta F., Queirós M., Barros H. The more prevalent cervico-vaginal infections during pregnancy - maternal and fetal repercussions. 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ECCMID'95, Vienna, Austria, 246, 1995. (*Abst.*).
310.Varizo A., Mota JP., Paiva V., Silva C., Queirós M., Cotta F., Alves V. Epidemiology of the cervico-vaginal infections during pregnancy. 2nd International Congress of Papillomavirus in Human Pathology, 105, Ed. EUROGIN, Paris, France, 1994.
311.Varizo A., Mota JP., Paiva V., Cotta F., Queirós M., Barros H. Lesão intra-epitelial pavimentosa (SIL) do colo do útero na gravidez. Arquivos de Medicina, 9 (6): 385, 1995.
312.Vermund S., Kelley K., Klein R., et al. High risk of *Human papillomavirus* infection and cervical squamous intraepithelial lesions among women with symptomatic *Human Immunodeficiency Virus* infection. Am. J. Obstet. Gynecol. 165: 392, 1991.

313.Villiers E., Wagner D., Schneider H., et al. *Human papillomavirus* ADN in women without and with cytological abnormalities: results of a 5 year follow-up study. Gynecol. Oncol. 44: 33, 1992.
314.Vogiatzi A., Antsaklis A., Alexandrou M., et al. The prognostic value of the vaginal and cervical cultures in premature rupture of the membranes. 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ECCMID'95, Vienna, Austria, 247, 1995. (*Abst.*).
315.Waites K., Rudd P., Crouse D., et al. Chronic *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infections of central nervous system in preterm infants. Lancet 2: 17, 1988.
316.Wallace R., Alpert S., Browne K., et al. Isolation of *Mycoplasma hominis* from blood cultures in patients with postpartum fever. Obstet. Gynecol. 51: 181, 1978.
317.Walsh J., Hutchins S. Group B streptococcal disease: its importance in the developing world and prospect for prevention with vacines. Pediatr. Infect. Dis. J. 8: 271, 1989.
318.Westrom L., Evaldson G., Holmes K., et al. Taxonomy of vaginosis - a definition. In: Bacterial Vaginosis. Uppsala, Stockholm, Sweden: Almqvist and Wiskell, International; 259, 1984.
319.Wickenden C., Malcolm A., Byrne M., et al. Prevalence of HPV ADN and viral copy numbers in cervical scrapes from women with normal and abnormal cervices. J. Pathology 153: 127, 1987.
320.Wickens D., Davies M., Dormandy T., et al. Studies on cervical intraepithelial neoplasia: The level of octadeca-9, 11-dienoic acid and measurement of free radical content by electron spin resonance spectroscopy. Am. J. Obstet. Gynecol. 162: 854, 1990.
321.Wilkinson E. Pap smears and screening for cervical neoplasia. Clinical Obstet. Gynecol. 33: 817, 1990.
322.Witkin S. A macrophage defect in women recurrent *Candida* vaginitis and its reversal *in vitro* by prostaglandin inhibitors. Am. J. Obstet. Gynecol. 155: 790, 1986.
323.Witkin S. Immunology of the vagina. Clinical Obstet. Gynecol. 36: 122, 1993.
324.Wolfer-Hanssen P., et al. Clinical manifestations of *Trichomonas vaginalis.* JAMA 264: 571, 1989.
325.Wolff H., Schill W. Determination of sperm antibodies in human genital secretions by an ELISA technique. Hum. Reprod. 3 (2): 223, 1988.
326.Woodruff J., Peterson W. Condyloma acuminata of the cervix. Am. J. Obstet. Gynecol. 75: 1354, 1958.
327.Wright V.C., Ferenczy A., Atkinson K.H., et al. Contemporary Colposcopy. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. Vol. 20, N°1, 1-164, 177-254, 1993.
328.Yow M., Mason E., Leeds L., et al. Ampicillin prevents intrapartum transmission of *group B Streptococcus.* JAMA 241: 1245, 1979.
329.Zuckerman A., Banatvala J., Pattison J. Clinical Virology - third edition. Ed. by Wiley & Sons Lda., West Sussex, England, 1- 36; 621-633, 1995.
330.The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses. Acta Cytologica 37 (2): 115, 1993.

ABREVIATURAS

ADN	Ácido ribonucleico
ARN	Ácido desoxiribonucleico
BP	Baixo peso ao nascer
CIN	Neoplasia intra-epitelial cervical
DTS	Doenças sexualmente transmissíveis
EUA	Estados Unidos da América
HPV	*Papilomavírus humano*
HSIL	Lesão intra-epitelial pavimentosa de alto grau
HSV	*Herpesvírus*
LSIL	Lesão intra-epitelial de baixo grau
PCR	"Polymerase chain reaction"
PPT	Parto pré-termo
RPM	Rotura prematura de membranas
SIL	Lesão intra-epitelial pavimentosa
ZTN	Zona de transformação normal