

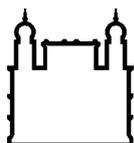
MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado em Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À PRESENÇA DE
INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS EM GESTANTES
INFECTADAS PELO HIV ACOMPANHADAS EM UM CENTRO
ESPECIALIZADO NA BAIXADA FLUMINENSE

LUIS EDUARDO BARROS COSTA FERNANDES

Rio de Janeiro
Dezembro de 2014



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

Luis Eduardo Barros Costa Fernandes

Prevalência e fatores associados à presença de infecções sexualmente transmissíveis em gestantes infectadas pelo HIV acompanhadas em um centro especializado na Baixada Fluminense

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical

Orientador (es): Prof. Dr. José Henrique da Silva Pilotto
Prof. Dr. Mariza Gonçalves Morgado

RIO DE JANEIRO
Dezembro de 2014

F363 Fernandes, Luis Eduardo Barros Costa

Prevalência e fatores associados à presença de infecções sexualmente transmissíveis em gestantes infectadas pelo HIV acompanhadas em um centro especializado na Baixada Fluminense / Luis Eduardo Barros Costa Fernandes. – Rio de Janeiro, 2014.

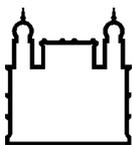
xiv, 78 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2014.

Bibliografia: f. 64-78

1. HIV. 2. IST. 3. Co-infecção. 4. Gestação. I. Título.

CDD 616.951



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

AUTOR: LUIS EDUARDO BARROS COSTA FERNANDES

**PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À PRESENÇA DE INFECÇÕES
SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS EM GESTANTES INFECTADAS PELO HIV
ACOMPANHADAS EM UM CENTRO ESPECIALIZADO NA BAIXADA
FLUMINENSE**

**ORIENTADOR (ES): Prof. Dr. José Henrique da Silva Pilotto
Prof. Dr. Mariza Gonçalves Morgado**

Aprovada em: 15/12/2014

EXAMINADORES:

**Prof. Dr. José Augusto da Costa Nery – Presidente – Fiocruz/IOC
Prof. Dr. Elizabeth Stankiewicz Machado – UFRJ-RJ
Prof. Dr. Maria Isabel do Nascimento – UFF-RJ**

Rio de Janeiro, 15 de dezembro de 2014



Ministério da Saúde

Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Oswaldo Cruz

DECLARAÇÃO

Declaramos, para fins curriculares, que Luis Eduardo Barros Costa Fernandes, sob orientação da Dr^a. Mariza Gonçalves Morgado e do Dr. José Henrique da Silva Pilotto, foi aprovado em 15/12/2014, em sua defesa de dissertação de mestrado intitulada: **"Prevalência e fatores associados à presença de infecções sexualmente transmissíveis em gestantes infectadas pelo HIV acompanhadas em um centro especializado na Baixada Fluminense"**, área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias. A banca examinadora foi constituída pelos Professores: Dr. José Augusto da Costa Nery – IOC/Fiocruz (presidente), Dr^a. Elizabeth Stankiewicz Machado – UFRJ/RJ e Dr^a. Maria Isabel do Nascimento – UFF/RJ e como suplentes: Dr^a. Vanessa Saete de Paula - IOC/Fiocruz e Dr. Gustavo Albino Pinto Magalhães - UERJ/RJ.

A Pós-graduação *Stricto sensu* em Medicina Tropical (Mestrado e Doutorado) está credenciada pela CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, de acordo com Portaria nº. 1740, de 20.12.94, do Ministro de Estado da Educação e do Desporto, e com a Portaria nº. 840, de 22.12.94, tendo validade no Brasil para todos os efeitos legais, e alcançando conceito 5 (cinco) na última avaliação trienal da CAPES.

Informamos ainda que, de acordo com as normas do Programa de Pós-graduação, a liberação do Diploma e do Histórico Escolar está condicionada à entrega da versão definitiva da dissertação/tese em capa espiral (1 cópia), juntamente com o termo de autorização de divulgação da dissertação *on line* e o CD-rom com a dissertação completa em PDF.

Rio de Janeiro, 15 de dezembro de 2014.

Coordenação do Programa de Pós-graduação
Instituto Oswaldo-Cruz / Fiocruz

Aos meus pais, Alcir e Valéria, pelo amor, incentivo e educação que me proporcionaram.

Aos meus irmãos, Luis Fernando e Ana Beatriz, pela amizade, companheirismo, e pelos exemplos de caráter e integridade.

À minha esposa Dominique, com quem tenho o prazer de compartilhar minha vida, por todo amor, carinho, paciência e dedicação, durante a elaboração deste trabalho, e desde que nos encontramos.

Aos meus filhos, Luisa e Daniel, razões maiores da minha existência, motivos maiores da minha felicidade.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Henrique da Silva Pilotto, pela amizade, incentivo e ensinamentos diários, sem os quais seria impossível concluir esta etapa de vida.

À Prof.^a Dr.^a Mariza Gonçalves Morgado, pela valiosa orientação e contribuições preciosas no desenvolvimento deste trabalho.

À Dr.^a Carla Lourenço Tavares de Andrade, pela inestimável contribuição durante a conclusão da dissertação, particularmente na etapa final da análise estatística.

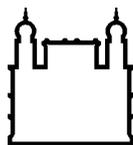
A todos os colegas do Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical, pelas horas e ensinamentos compartilhados.

Aos colegas e amigos do Hospital Geral de Nova Iguaçu, em especial Carla Millán, Cíntia Lopes, Flávio Bustorff, Gisele Falco e Luiz Felipe Moreira, pela amizade e apoio constantes, e por suprir minhas ausências inevitáveis nos momentos em que necessitei.

A todos os amigos, em especial Halime Barcaui, incentivadora frequente e exemplo de profissional.

Aos pacientes acompanhados no departamento de HIV e ISTs do HGNI, em especial às gestantes que participaram deste trabalho.

Ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical do IOC-FIOCRUZ, por me proporcionar a oportunidade de completar mais um ciclo na minha formação profissional.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À PRESENÇA DE INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS EM GESTANTES INFECTADAS PELO HIV ACOMPANHADAS EM UM CENTRO ESPECIALIZADO NA BAIXADA FLUMINENSE

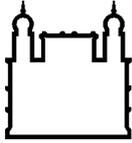
RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

Luis Eduardo Barros Costa Fernandes

Introdução: A transmissão sexual é responsável por aproximadamente 90% dos casos novos de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) no mundo. As infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) constituem um importante cofator na aquisição deste vírus. Dados acerca da co-infecção HIV/ISTs em gestantes, população considerada de alto risco para sua aquisição, são escassos. O objetivo principal do nosso estudo foi descrever as características sociodemográficas e aspectos clínicos de uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV e avaliar a prevalência de diversas ISTs e fatores associados à co-infecção HIV/ISTs, além de estabelecer correlações entre a ocorrência destas infecções e a morbimortalidade perinatal neste grupo de pacientes. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo com gestantes infectadas pelo HIV, recrutadas entre 2005 e 2007, no Hospital Geral de Nova Iguaçu, centro de referência de atendimento de HIV/ISTs. As diversas variáveis de interesse foram coletadas por meio de formulário pré-estruturado. **Resultados:** Ao todo, 210 pacientes, a maioria com baixos níveis de escolaridade e renda familiar, participaram do estudo; destas, 137 (65,2%) possuíam ao menos uma IST além do HIV. A média de idade foi de 26 anos. As prevalências de infecção por vírus herpes simplex tipo 2 (HSV-2), sífilis, infecção por clamídia e pelo vírus da hepatite B foram, respectivamente, 66%, 10,5%, 5,3% e 2,9%; menos de 1% das pacientes apresentava sorologia reagente para vírus da hepatite C ou infecção gonocócica. A co-infecção mais comum, excluindo infecção pelo HIV, foi sífilis/HSV-2; nenhuma paciente apresentou mais de três ISTs além do HIV. A única variável associada à co-infecção HIV/ISTs após análise multivariada foi número médio de gestações prévias (3,6 x 2,8; OR: 1,33 (IC 95%: 1,11-1,59); p=0,002). Complicações no período periparto ocorreram em 8,7% das gestações; o diagnóstico de IST durante a gestação não se associou a desfechos gestacionais adversos. **Conclusão:** O grau de exposição de um indivíduo às ISTs, representada pelo número de gestações, se relaciona à aquisição das mesmas. A elevada prevalência de ISTs neste grupo de pacientes evidencia o elevado impacto destas infecções na população jovem da Baixada Fluminense, possivelmente resultando em aceleração da epidemia de AIDS nesta região. A identificação e tratamento oportunos destas infecções pode evitar consequências prejudiciais para o recém-nascido, além de possivelmente prevenir complicações para a gestante.

Palavras-chave: HIV, IST, co-infecção, gestação.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

PREVALENCE AND FACTORS ASSOCIATED WITH THE PRESENCE OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS IN HIV-INFECTED PREGNANT WOMEN ATTENDING A SPECIALIZED CENTER IN THE BAIXADA FLUMINENSE AREA

ABSTRACT

MASTER DISSERTATION IN TROPICAL MEDICINE

Luis Eduardo Barros Costa Fernandes

Background: Sexual transmission accounts for approximately 90% of all new human immunodeficiency virus (HIV) infections in the world. Sexually transmitted infections (STIs) are an important cofactor in the acquisition of this virus. Data regarding HIV/STI co-infection in pregnant women, a high-risk population for their acquisition, are scarce. Our study's primary aim was to describe social-demographic characteristics and clinical aspects of a cohort of HIV-infected pregnant women and to evaluate the prevalence of STIs and factors associated with HIV/STI co-infection. We also aimed to establish correlations between the diagnosis of STIs during pregnancy and perinatal morbidity and mortality in this group of patients. **Methods:** Prospective cohort study with HIV-infected pregnant women, recruited between 2005 and 2007 in the Hospital Geral de Nova Iguaçu, a referral center for HIV/STI patients. Variables were collected through a pre-structured questionnaire. **Results:** Overall, 210 patients, the majority of which had low educational levels and household income, participated in this study. One-hundred thirty-seven (65.2%) tested positive for at least one STI besides HIV. The median age was 26 years. Herpes simplex type 2 virus (HSV-2), syphilis, chlamydia and hepatitis B virus infections occurred in 66%, 10.5%, 5.3% and 2.9% patients, respectively; less than 1% had reactive tests for hepatitis C virus or gonococcal infection. The most common co-infection, excluding HIV, was syphilis/HSV-2; no patient had more than three STIs. The only variable associated with HIV/STI co-infection on multivariate analysis was median number of previous pregnancies (3.6 x 2.8; OR: 1.33 (CI 95%: 1.11-1.59); p=0.002). Peripartum complications occurred in 8.7% deliveries; STI diagnosis during pregnancy was not associated with any adverse pregnancy outcome. **Conclusion:** One's degree of exposure to STIs, represented by the number of pregnancies, is related to STI acquisition. The high prevalence of STIs in these patients exposes the major burden of these infections in the young population living in the Baixada Fluminense area, possibly resulting in the acceleration of the AIDS epidemics in this region. Correct identification and treatment of these infections may avoid complications in the infant and possibly the mother.

Key words: HIV, STI, co-infection, pregnancy.

ÍNDICE

RESUMO	VII
ABSTRACT	VIII
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1 Epidemiologia das ISTs	5
2.1.1 Doenças genitais ulcerativas	7
2.1.2 ISTs de caráter inflamatório (não ulcerativas)	12
2.1.3 Hepatites virais	15
2.2 Co-infecção HIV/ISTs	17
2.2.1 Sinergismo e mecanismos biológicos	18
2.2.2 Efeitos das ISTs sobre a transmissão do HIV	24
2.2.3 Efeitos do HIV sobre as ISTs	28
2.3 Co-infecção HIV/ISTs em gestantes	30
3 OBJETIVOS	33
3.1 Objetivo Geral	33
3.2 Objetivos Específicos	33
4 MATERIAL E MÉTODOS	34
4.1 Desenho do estudo	34
4.2 Seleção da instituição	34
4.3 Seleção dos sujeitos da pesquisa	34
4.3.1 Critérios de inclusão	35
4.3.2 Critério de exclusão	35
4.4 Procedimentos do estudo	36
4.4.1 Obtenção do consentimento	36
4.4.2 Entrevista e coleta de dados	36
4.5 Local da realização dos exames laboratoriais	39
4.6 Aspectos éticos	39
4.7 Análise estatística	40
5 RESULTADOS	41
5.1 Características da coorte	41

5.1.1	Dados sociodemográficos.....	41
5.1.2	Dados clínicos	42
5.1.3	Avaliação ginecológica	45
5.1.4	Dados de desfecho gestacional.....	46
5.2	Prevalência de ISTs na coorte.....	47
5.3	Fatores associados à ocorrência de ISTs	50
5.3.1	Fatores sociodemográficos.....	50
5.3.2	Fatores clínicos.....	50
5.3.3	Fatores ginecológicos	51
5.4	Desfechos gestacionais.....	53
6	DISCUSSÃO	54
6.1	Dados demográficos	54
6.2	Prevalência de ISTs.....	55
6.3	Fatores associados a ISTs	59
6.4	Desfechos gestacionais.....	60
6.5	Outras limitações	61
7	CONCLUSÕES	62
8	RECOMENDAÇÕES	63
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Pessoas vivendo com HIV, novas infecções e mortes associadas à AIDS, 2001-2012, no mundo	1
Figura 2 - Taxa de sífilis congênita (casos por 100.000 nascidos vivos) – comparação entre países – 2012	11
Figura 3 - Estimativas de incidência e prevalência da infecção por clamídia na Região das Américas - 2008	13
Figura 4 - Taxas de incidência de infecção gonocócica em países latino-americanos entre 2000 e 2011	14
Figura 5 - Taxa de detecção de hepatite B em gestantes (por 100.000 habitantes) segundo região de residência e ano de notificação – 1999 a 2010.	17
Figura 6 - Penetração do HIV no epitélio genital – Transmissão sexual do HIV	19
Figura 7 - Taxa de detecção de HIV em gestantes por Unidade Federada do Brasil, por 1000 nascidos vivos – 2011	31
Figura 8 - Distribuição das gestantes soropositivas para HIV acompanhadas entre 2005 e 2008 no HGNI, de acordo com município de residência	41
Figura 9 - Prevalência de ISTs em gestantes soropositivas para HIV acompanhadas entre 2005 e 2008 no HGNI	47
Figura 10 - Número de ISTs diagnosticadas (excluindo infecção pelo HIV) em gestantes soropositivas para HIV acompanhadas entre 2005 e 2008 no HGNI – subgrupo com testagem para todas ISTs de interesse	48
Figura 11 - Co-infecções (excluindo infecção pelo HIV) em gestantes soropositivas para HIV acompanhadas entre 2005 e 2008 no HGNI – subgrupo com testagem para todas ISTs de interesse.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Incidência de ISTs curáveis no mundo, por milhões de casos – comparação entre os anos de 2005 e 2008	6
Tabela 2 - Risco atribuível populacional calculado em estudos de soroconversão para HIV, de acordo com IST estudada	28
Tabela 3 - Características sociodemográficas das gestantes soropositivas para HIV acompanhadas entre 2005 e 2008 no HGNI	42
Tabela 4 - Dados de história médica/gestacional das gestantes soropositivas para HIV acompanhadas entre 2005 e 2008 no HGNI.....	44
Tabela 5 - Avaliação ginecológica das gestantes soropositivas para HIV acompanhadas entre 2005 e 2008 no HGNI	45
Tabela 6 - Desfechos gestacionais das gestantes soropositivas para HIV acompanhadas entre 2005 e 2008 no HGNI	46
Tabela 7 - Fatores associados à ocorrência de ISTs em gestantes soropositivas para HIV acompanhadas entre 2005 e 2008 no HGNI – análise univariada ($p < 0,2$)	52
Tabela 8 - Fator associado à ocorrência de ISTs em gestantes soropositivas para HIV acompanhadas entre 2005 e 2008 no HGNI – regressão logística	53

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
β-HCG	Gonadotrofina coriônica humana fração beta
CAP	Colégio Americano de Patologia Clínica
CCR5	C-C receptor de quimiocina do tipo 5
CD4	Linfócitos T CD4+
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DIP	Doença inflamatória pélvica
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio-padrão
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent assay - Ensaio de Imunoabsorção ligado à enzima
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GUD	Genital ulcer disease – Doença genital ulcerativa
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy - Terapia Antirretroviral de Alta Potência
HBV	Hepatitis B Virus - Vírus da hepatite B
HCV	Hepatitis C Virus - Vírus da hepatite C
HGNI	Hospital Geral de Nova Iguaçu
HIV	Human Immunodeficiency Virus - Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Human Papillomavirus - Papilomavirus Humano
HSH	Homens que fazem sexo com homens
HSV-1	Herpes simplex vírus tipo 1
HSV-2	Herpes simplex vírus tipo 2
HTLV	Human T-cell Lymphotropic Virus - Vírus T-linfotrófico Humano
IC	Intervalo de confiança
IOC	Instituto Oswaldo Cruz
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
IQR	Intervalo interquartil
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
MS	Ministério da Saúde
NUD	Non-ulcerative genital disease – Doença genital não-ulcerativa
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds-ratio – Razão de chances
PCA	Persistência do canal arterial
PCR	Polymerase Chain Reaction - Reação de Polimerase em Cadeia
PPD	Purified Protein Derivative - Teste tuberculínico
RNA	Ácido Ribonucleico
RPR	Rapid Plasma Reagin
RR	Risco relativo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

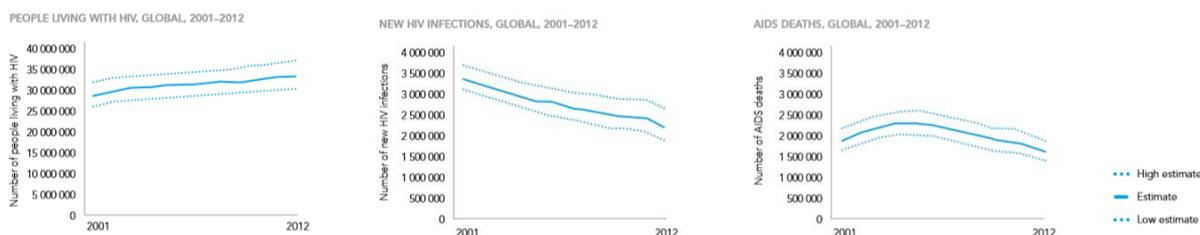
TPHA	<i>Treponema Pallidum</i> Hemagglutination Assay - Teste de Hemaglutinação de <i>Treponema Pallidum</i>
UNAIDS	Joint United Nations programme on HIV/AIDS - Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory

1 INTRODUÇÃO

Após mais de trinta anos dos primeiros relatos de casos de infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), na década de 1980, nos Estados Unidos, o controle da epidemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) permanece um dos principais desafios das autoridades mundiais, a despeito do grande avanço ocorrido nos últimos anos, no que diz respeito ao tratamento e sobrevida de pacientes.

Estima-se que, em 2012, existiam aproximadamente 35,3 milhões de pessoas infectadas pelo HIV no mundo (UNAIDS 2013). Este número representa uma elevação em relação à estimativa do ano anterior, de 34 milhões de indivíduos portadores do HIV (UNAIDS 2012). Tal fato é atribuído principalmente à terapia antirretroviral potente (HAART), à qual um número progressivamente maior de pacientes - em todo o mundo - tem acesso, permitindo assim um aumento da sobrevida da população infectada. No mesmo ano, cerca de 2,3 milhões de indivíduos adquiriram a infecção pelo HIV no mundo, o que representa uma queda de 33% em relação ao número de novas infecções em 2001 (estimado em 3,4 milhões) (UNAIDS 2013). Ao mesmo tempo, o número de mortes relacionadas ao HIV/AIDS vem em declínio, com aproximadamente 1,6 milhões de óbitos em 2012 (2,3 milhões em 2005) (UNAIDS 2013) – figura 1.

Figura 1 - Pessoas vivendo com HIV, novas infecções e mortes associadas à AIDS, 2001-2012, no mundo



Fonte: UNAIDS 2013

A prevalência global de infecção pelo HIV, em 2011, era de aproximadamente 0,8%, embora haja grande variação entre diferentes países e regiões (UNAIDS 2012). A epidemia da AIDS afeta desproporcionalmente as diferentes áreas do

planeta. A África subsaariana, historicamente considerada como o epicentro desta epidemia, ainda se destaca neste contexto, tendo abrigado cerca de 70% dos novos casos de infecção pelo HIV em 2012 (UNAIDS 2013). No entanto, avanços no combate à doença são observados mesmo nesta região problemática; desde 2001, o número de casos novos de HIV entre adultos diminuiu 34% neste local. No mesmo período, no Caribe, esta redução foi ainda mais significativa, atingindo 49%. A menor incidência da infecção nestas regiões representa primariamente uma redução na transmissão sexual do vírus. Modificações comportamentais dos indivíduos, estimuladas por políticas locais e internacionais, estão no centro destas melhorias (UNAIDS 2013).

A despeito dos inegáveis avanços obtidos no controle da transmissão do HIV no mundo, a via sexual permanece como a principal forma de aquisição da doença. Nos Estados Unidos, de acordo com os últimos dados de vigilância epidemiológica, a transmissão sexual, isoladamente ou associada ao uso de drogas injetáveis, foi responsável por 92% dos casos novos de HIV entre 2008 e 2011 (CDC 2014). No Brasil, dentre os 672.697 casos de AIDS notificados entre 1980 e 2013, 407.985 (60,6%) foram atribuídos à transmissão sexual. Este número representa 82% dos 495.765 casos notificados com categoria de exposição bem definida, e chega a 84% nos indivíduos com 13 anos ou mais (DATASUS). Com a redução progressiva da aquisição da infecção por via transfusional desde a década de 1990, este percentual tem se elevado em anos recentes de notificação. Entre os casos novos de AIDS notificados em indivíduos com 13 anos ou mais, no Brasil, em 2012, cerca de 94% ocorreu por transmissão sexual (excluindo os de causa ignorada); este percentual chega a 96% em mulheres (DATASUS).

As características e comportamentos envolvidos na transmissão sexual do HIV desde o início da epidemia de AIDS, como estágio da doença do paciente infectado, elevado número de parceiros sexuais, prática de sexo anal, ausência de circuncisão, carga viral elevada e ausência de preservativo nas relações sexuais (Simonsen *et al.* 1988; Piot & Laga 1989; De Vincenzi 1994; Fox & Fidler 2010), pareciam ser os grandes fatores relacionados à propagação da infecção, particularmente na população homossexual. No entanto, ainda na década de 1980, com o crescimento do número de casos na população heterossexual, notadamente em mulheres, ocorrido inicialmente na África, outros possíveis fatores de risco para a transmissão do vírus começaram a ser estudados, com rápido surgimento de

evidências que sugeriam a participação destes fatores na disseminação do vírus pelo mundo.

Desde esse período, as infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) têm sido amplamente reconhecidas como cofatores da transmissão sexual do HIV (Weber *et al.* 1986; Greenblatt *et al.* 1988; Simonsen *et al.* 1988; Carael *et al.* 1988; Quinn *et al.* 1988; Piot & Laga 1989; Wasserheit 1992; OMS 1995; UNAIDS 1997; OMS 2005), além de compartilharem seu mecanismo de transmissão. Tal fato contribui para uma prevalência aumentada destas infecções na população infectada pelo HIV, quando comparada à população geral. As ISTs são causas frequentes de morbidade, notadamente em mulheres, nas quais infecções crônicas por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* podem resultar, por exemplo, em doença inflamatória pélvica, infertilidade, gestação ectópica e dor pélvica crônica. Estas afecções podem também levar a desfechos gestacionais adversos, como abortamento espontâneo, morte fetal, prematuridade e infecção congênita. Particularidades como a própria anatomia feminina tornam a prevalência de ISTs assintomáticas superior no sexo feminino (Aral & Guinan 1984), levando a uma menor procura por serviços de saúde e menores taxas de diagnóstico e tratamento destas doenças.

A rigor, o conhecimento atual sobre as ISTs no Brasil, à exceção do HIV, é restrito. Poucos trabalhos avaliaram o impacto destas doenças e os fatores associados a sua aquisição na nossa população, e as mulheres jovens, sexualmente ativas, às quais estas doenças mais acarretam prejuízos, continuam vulneráveis e com acesso reduzido a serviços de saúde. Em nosso território, se exige notificação, de acordo com a lista nacional de doenças de notificação compulsória, apenas de casos de HIV/AIDS, de gestantes infectadas pelo HIV, de crianças expostas ao HIV, de gestantes com sífilis e de crianças com sífilis congênita. Outras ISTs, causadoras de elevada morbidade na população feminina e possivelmente importantes na dinâmica de transmissão do HIV em nosso país, têm sua prevalência e impacto pouco conhecidos.

A população infectada pelo HIV, particularmente os jovens, frequentemente permanece sexualmente ativa após o diagnóstico (Du *et al.* 2013; CDC 2014). Constitui desta forma um grupo continuamente exposto a ISTs, além de possível disseminador destas infecções. Em populações de gestantes, além da possibilidade de transmissão horizontal das ISTs, há o risco de transmissão destas doenças para

seus bebês. A presença de várias destas doenças na mulher grávida pode contribuir diretamente para o aumento da morbimortalidade perinatal.

As gestantes HIV positivas representam um grupo especialmente susceptível às ISTs. São sexualmente ativas, têm baixa taxa de adesão aos métodos de barreira e possuem menor conhecimento acerca do HIV, quando comparadas com homens da mesma idade (UNAIDS 2013). Por outro lado, a gestação muitas vezes representa uma excelente oportunidade de intervenção, por ser frequentemente o primeiro contato da paciente com o sistema de saúde.

Este estudo foi elaborado com o objetivo de ampliar o conhecimento sobre a co-infecção HIV-ISTs em gestantes provenientes de municípios da Baixada Fluminense, acompanhadas no Hospital Geral de Nova Iguaçu. Seus resultados podem ser úteis para uma melhor compreensão da magnitude do problema e para indicar possíveis intervenções de impacto, de forma a reduzir a propagação dessas infecções nessa população de baixa renda, além de minimizar o risco de transmissão materno-infantil do HIV e de outras ISTs. A identificação de fatores de risco para a aquisição destas doenças nesta população pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias a longo prazo que reduzam o número de novas infecções pelo HIV no país, e para um melhor controle das ISTs nas populações mais vulneráveis.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia das ISTs

As infecções sexualmente transmissíveis constituem um grupo de doenças transmitidas preferencialmente, embora muitas vezes não exclusivamente, por via sexual. Têm distribuição mundial, com prevalências variáveis de acordo com a região e a população estudadas.

O espectro clínico destas doenças é muito amplo. Podem ocasionar infecções assintomáticas, doenças com manifestações restritas ao trato genital, como uretrite, corrimento e úlcera genital, ou levar a repercussões sistêmicas, com risco de morte. O diagnóstico pode ser difícil, principalmente na ausência de sintomas, o que ocorre com maior frequência no sexo feminino (Aral & Guinan 1984; Wilkinson *et al.* 1999).

Uma das classificações mais comumente utilizadas divide as ISTs em doenças genitais ulcerativas (GUDs), cujos principais representantes são o herpes simplex vírus tipo 2 (HSV-2), a sífilis (causada pelo *Treponema pallidum* e cuja principal manifestação na sua fase primária é a lesão ulcerada conhecida como cancro duro) e a infecção por *Haemophilus ducreyi*, e as doenças de caráter predominantemente inflamatório, ou não-ulceroso (NUDs), que têm a infecção gonocócica, a infecção por clamídia e a tricomoníase como destaque. Doenças virais como a infecção pelo papilomavírus humano (HPV), patógeno causador de verrugas genitais e associado ao desenvolvimento de câncer de colo uterino, e a hepatite B, causada pelo vírus da hepatite B (HBV), também são consideradas ISTs, devido a sua forma predominante de transmissão. Em contrapartida, a hepatite C, doença causada pelo vírus da hepatite C (HCV), não é considerada uma IST, pois sua aquisição ocorre principalmente através do uso de drogas injetáveis e hemotransfusões, apesar da possibilidade de transmissão por via sexual.

O impacto das ISTs é comumente estimado, e não aferido diretamente, pois os dados populacionais frequentemente não estão prontamente disponíveis. Isso ocorre tanto no Brasil, onde a maioria destas doenças não é notificada, como em diversos outros países.

De acordo com a última estimativa publicada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) quanto à vigilância global de ISTs, houve cerca de 500 milhões de novos casos de ISTs curáveis (gonorréia, clamídia, sífilis e tricomoníase – não

incluídas doenças de etiologia viral) em 2008, um aumento de 11,3% em relação a 2005 (tabela 1). Aproximadamente 25% destes ocorreram no continente americano (OMS 2012b).

Tabela 1 - Incidência de ISTs curáveis no mundo, por milhões de casos – comparação entre os anos de 2005 e 2008

• IST	2005	2008	Variação (%)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	101.5	105.7	4.1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	87.7	106.1	21.0
Syphilis	10.6	10.6	0
<i>Trichomonas vaginalis</i>	248.5	276.4	11.2
Total	448.3	498.9	11.3

Fonte: Adaptado de OMS 2012b

Um dos poucos estudos de grande porte sobre ISTs realizado no Brasil, idealizado pelo Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS do Ministério da Saúde, publicado em 2008, avaliou a prevalência destas doenças em seis capitais brasileiras (Fortaleza, Goiânia, Manaus, Porto Alegre, Rio de Janeiro e São Paulo). A população estudada incluiu entre outros um grande número de gestantes (n=3.303), sendo 521 do estado do Rio de Janeiro. A prevalência das ISTs curáveis neste grupo foi de 9,4% para infecção por clamídia, 2,6% para sífilis e 1,5% para infecção gonocócica, Essas três infecções em conjunto tiveram uma prevalência global acima de 10%, inclusive no RJ. A prevalência de infecção pelo HIV (0,49%) encontrada foi considerada moderadamente baixa de acordo com parâmetros internacionais, assim como a prevalência de hepatite B crônica (0,86%). Nas 273 gestantes com diagnóstico de cervicite por clamídia, detectou-se co-infecção gonocócica em 27 delas (10%), demonstrando a alta taxa de co-infecção envolvendo ISTs curáveis em nossa população (Brasil 2008). Em outro estudo nacional, realizado no ano de 2000, em Salvador, Bahia, a prevalência de ISTs foi medida em diversos subgrupos, incluindo mulheres que frequentavam uma clínica de planejamento familiar (n=202). A prevalência de infecção por clamídia, gonorréia e HIV encontrada nestas mulheres foi, respectivamente, de 11,4%, 0,5% e 2,5%. Para todos os tipos de IST testados, os homens analisados neste estudo possuíam taxas de prevalência inferiores às mulheres. Segundo os autores, os achados do estudo confirmam também as altas taxas de infecções assintomáticas no sexo feminino (Codes *et al.* 2006).

Devido às elevadas incidência e prevalência e relativa escassez de dados objetivos, a OMS recomenda a utilização de uma abordagem sindrômica no tratamento das ISTs, particularmente em países com poucos recursos disponíveis para seu diagnóstico etiológico. No entanto, é essencial o conhecimento dos dados epidemiológicos de cada região e as características destas síndromes para uma melhor compreensão de suas interações com a epidemia da AIDS no mundo.

2.1.1 Doenças genitais ulcerativas

As principais causas de doença genital ulcerativa no mundo são o HSV-2, a sífilis primária e o *Haemophilus ducreyi* (Augenbraun & McCormack 1994). O linfogranuloma venéreo, doença ulcerativa causada por *Chlamydia trachomatis*, é mais rara e associada principalmente a surtos em populações de homens que fazem sexo com homens (HSH) (OMS 2013).

Estudos recentes na África e na Ásia, avaliando a etiologia de úlceras genitais em pacientes que procuraram atendimento em clínicas de ISTs, apontaram o HSV-2 e a sífilis como responsáveis por 48 a 62% e 23 a 26% dos casos, respectivamente, além de um número muito baixo de infecções por *H. ducreyi* (<1%) (Prabhakar *et al.* 2012; Makasa *et al.* 2012).

Em um dos poucos estudos brasileiros avaliando a etiologia de ISTs ulcerativas, foram analisadas 434 amostras de pacientes (84,8% homens) que procuraram centro de tratamento de ISTs em Manaus. A prevalência de infecção pelo HIV entre os pacientes era de 3,2%. Houve detecção de um ou mais patógenos, por teste de Polymerase Chain Reaction (PCR) multiplex, em 67,5% das amostras. Houve detecção de DNA de HSV-2 em 55,3% das amostras; *Treponema pallidum* foi isolado em 8,3%, enquanto em menos de 5% houve isolamento de herpes simplex vírus tipo 1 (HSV-1) ou mais de um patógeno (Naveca *et al.* 2013). Confirmando uma tendência já observada em trabalhos realizados em outros continentes (Beyrer *et al.* 1998; Prabhakar *et al.* 2012; Makasa *et al.* 2012), não houve detecção de *Haemophilus ducreyi* em úlceras genitais, o que revela uma modificação na epidemiologia destas lesões, com uma importante redução na incidência de cancróide, particularmente na África, onde estudos prévios já haviam apontado *Haemophilus ducreyi* como principal causador de úlcera genital na população (Cameron *et al.* 1989). Em contrapartida, um estudo recente em Malawi apontou o patógeno como uma causa ainda importante desta lesão, sendo

encontrado em 15% de 398 pacientes, em amostra com elevada soropositividade para HIV (Phiri *et al.* 2013).

2.1.1.1 Herpes simplex vírus tipo 2

O HSV-2 é a causa mais comum de úlcera genital no mundo (Beyrer *et al.* 1998; Gupta *et al.* 2007; Prabhakar *et al.* 2012; Makasa *et al.* 2012; Naveca *et al.* 2013). As infecções pelo vírus são persistentes por toda a vida, sendo comuns reativações sintomáticas ou subclínicas, de forma intermitente, com eliminação viral durante estes episódios. A transmissão sexual é frequente, podendo ocorrer também transmissão vertical (Gupta *et al.* 2007) ou por contato com secreções contendo o vírus. Diferente do que ocorre com o HIV, a circuncisão masculina não parece reduzir a transmissão do HSV-2 (Mehta *et al.* 2012).

O diagnóstico de infecção pelo HSV-2 se baseia principalmente em testes sorológicos. A soroprevalência em geral se eleva de acordo com a faixa etária, com aceleração na adolescência, após o início da atividade sexual. Mulheres são mais susceptíveis à infecção do que homens (Weiss *et al.* 2001; Cowan *et al.* 2013; Patel *et al.* 2014), tendo também risco elevado pacientes infectados pelo HIV (Weiss *et al.* 2001) e profissionais do sexo (Da Rosa-Santos *et al.* 1996). Para o diagnóstico de herpes genital, o “swab” de lesões genitais para realização de cultura viral, pesquisa de antígenos em lesões e PCR podem ser utilizados (Gupta *et al.* 2007), sendo este último o método de melhor rendimento (Ramaswamy *et al.* 2004).

Um grande estudo publicado em 2008 estimou o número de indivíduos infectados pelo HSV-2 no mundo em aproximadamente 535 milhões; o número de novas infecções entre indivíduos de 15 a 49 anos em 2003 foi estimado em 23,6 milhões, sendo 12,8 milhões (54,2%) em mulheres (Looker *et al.* 2008).

No Brasil, Carvalho *et al.* estudaram a soroprevalência de HSV-2 em três diferentes grupos: estudantes colegiais (n=101), mulheres no momento do parto (n=102) e pacientes portadores de ISTs (n=96). As prevalências encontradas foram 6,9%, 22,6% e 53,1%, respectivamente, e a grande maioria das pacientes nos 3 grupos não relatava história prévia de úlcera genital, confirmando o caráter muitas vezes oligossintomático da infecção pelo vírus (Carvalho *et al.* 1998).

Em amostra de HSH, soronegativos para HIV, do Rio de Janeiro, a prevalência de HSV-2 foi de 45,7%, e a sorologia positiva esteve associada à positividade concomitante para sífilis (Rodrigues *et al.* 2009), sugerindo também a

tendência de “cluster” de ISTs em indivíduos com alto grau de exposição sexual (Wagner *et al.* 1994; Miller *et al.* 2008; Brasil 2008; OMS 2013).

Em um estudo multicêntrico, com participação de mais de 10.000 pacientes do Brasil, Estônia, Índia, Marrocos e Sri Lanka, nosso país apresentou a maior soroprevalência de HSV-2 dentre todos os países estudados, em todos os subgrupos. Os pacientes brasileiros, provenientes do Rio de Janeiro, eram constituídos por doadores de sangue, mulheres em acompanhamento Pré-Natal e crianças. Neste estudo, mais uma vez, as mulheres adultas tiveram prevalência superior de infecção, quando comparadas aos homens de mesma idade (Cowan *et al.* 2003).

A infecção pelo HSV-2 em gestantes pode trazer consequências para o bebê. A exposição do recém-nascido ao vírus no momento do parto pode levar ao herpes neonatal, que ocorre entre 1 a cada 3.000 e 1 a cada 20.000 nascidos vivos. Pode levar a quadros graves como encefalite, distúrbios visuais e cutâneos e doença disseminada. A aquisição do vírus em fase tardia de gestação é um dos principais fatores de risco para a doença (Kimberlin 2004).

2.1.1.2 Sífilis

A sífilis primária é a segunda causa mais comum de úlceras genitais no mundo (Beyrer *et al.* 1998, Prabhakar *et al.* 2012, Makasa *et al.* 2012, Naveca *et al.* 2013). O caráter fugaz e resolução espontânea da úlcera sífilítica torna o diagnóstico raro nesta fase da doença. Em sua fase latente, a doença pode ser diagnosticada por meio de testes diagnósticos não treponêmicos, como o Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) ou o Rapid Plasma Reagin (RPR), normalmente associados a um teste treponêmico confirmatório. A sífilis também pode causar sintomas sistêmicos em suas fases secundária e terciária. É predominantemente transmitida por via sexual, sendo também muito importante a transmissão vertical, que ocorre mais frequentemente no segundo ou terceiro trimestre de gestação, pelo elevado potencial de morbimortalidade infantil associado à sífilis congênita. Estima-se que 50 a 60% das sífilis em gestantes, quando não tratadas, resultam em algum evento gestacional adverso, como aborto, prematuridade, morte perinatal, recém-nascido de baixo peso ou malformações congênitas. Estratégias de baixo custo, voltadas principalmente à prevenção e detecção precoce da doença, podem reduzir substancialmente o número de gestantes infectadas e as consequências para o neonato (OMS 2007; OMS 2012a).

Aproximadamente 11 milhões de pessoas adquirem sífilis no mundo anualmente (OMS 2011), sendo aproximadamente 1,4 milhão de gestantes (Newman *et al.* 2013). A distribuição da doença no entanto não é homogênea; estudos de prevalência de sífilis em diferentes populações revelam grande heterogeneidade. Grupos com elevado grau de exposição sexual apresentam maiores taxas de infecção, e as gestantes formam um grupo de especial interesse pela possibilidade de transmissão da doença aos neonatos.

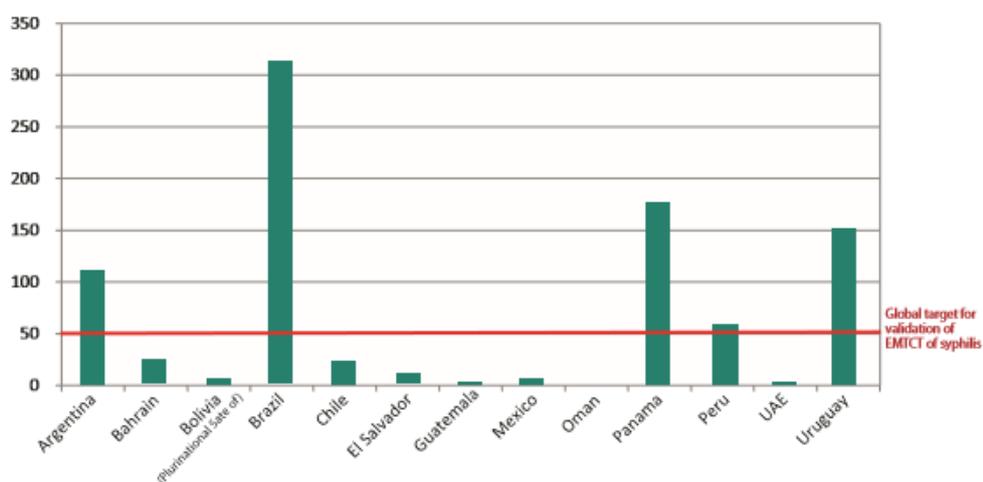
A análise de 27.150 gestantes, recrutadas de diferentes centros de atendimento no sul da China, encontrou prevalência baixa de sífilis (0,39%). O diagnóstico de sífilis foi maior na faixa etária acima dos 35 anos (OR ajustado: 5,9; IC 95%: 2,13-16,34) e em mulheres com desfecho gestacional adverso prévio (OR ajustado: 3,64; IC 95%: 2,3-5,76) (Yang *et al.* 2013). Em contrapartida, estudo realizado na Mongólia, país com baixíssima prevalência de HIV, reportou alta prevalência de sífilis (27,8%) em populações com elevado grau de exposição sexual; neste estudo, a faixa etária mais acometida foi abaixo dos 30 anos de idade (Munkhbaatar *et al.* 2014).

Um recente estudo no Equador, avaliando 5.988 gestantes atendidas em clínicas obstétricas para parto (8,2% devido a aborto), encontrou prevalência de sífilis de 0,25%, com cobertura de testagem de 71,6%. A cobertura de Pré-Natal no estudo atingiu 94,1% das gestantes (Sánchez-Gómez *et al.* 2014).

Dentre os trabalhos brasileiros, o estudo Sentinela-Parturiente de 2006 teve como objetivo principal estimar a prevalência de sífilis e a cobertura da testagem para a doença em gestantes em território nacional. Os resultados mostraram que 75,1% das pacientes realizaram pelo menos um teste de triagem de sífilis na gestação, enquanto apenas 17% das gestantes tinham dois ou mais testes. A prevalência de sífilis em gestantes no momento do parto foi estimada em 1,1% (1,3% na Região Sudeste), sendo maior em gestantes sem acompanhamento Pré-Natal (Szwarcwald *et al.* 2007). Outros estudos brasileiros realizados mais recentemente, também em gestantes, na Região Nordeste, encontraram prevalências de sífilis entre 0,6% a 0,9% (Inagaki *et al.* 2009; Nóbrega *et al.* 2013). Um estudo transversal brasileiro encontrou prevalência de sífilis de 7,7% entre 222 gestantes atendidas na região de Fortaleza, Ceará. A elevada taxa de detecção da doença no estudo pode ser parcialmente explicada pela não-realização de teste treponêmico confirmatório (Araújo *et al.* 2013).

Altas taxas de sífilis gestacional se associam a risco aumentado de acometimento neonatal. A magnitude do problema no Brasil parece ser particularmente elevada. De acordo com a OMS, quando comparado a outros países latino-americanos, o Brasil apresenta incidência elevada de sífilis congênita. Diferentes definições de caso em cada país podem explicar em parte as diferenças encontradas; no entanto, a taxa é muito superior à meta global estabelecida pela mesma entidade (OMS 2013) – figura 2.

Figura 2 - Taxa de sífilis congênita (casos por 100.000 nascidos vivos) – comparação entre países – 2012



Fonte: OMS 2013

Em âmbito regional, dados oficiais mostram que, entre 1998 e 2011, o Rio de Janeiro respondeu por 42% dos óbitos causados pela sífilis congênita no país, e em 2011, nosso estado teve as maiores taxas de sífilis congênita dentre todos os estados do país (9,8 por 1000 nascidos vivos) (Brasil 2012a).

Em Nova Iguaçu, base populacional principal do nosso trabalho, um estudo retrospectivo, analisando 48 gestações com diagnóstico de sífilis materna e subsequente óbito fetal, mostrou que apenas 54,2% das gestantes frequentaram Pré-Natal e em 77% dos casos não foram encontradas outras condições relacionadas ao óbito fetal, além da sífilis (Nascimento *et al.* 2012). De acordo com a Secretaria Estadual de Saúde, o número de casos de sífilis congênita notificados em Nova Iguaçu desde o início do registro dos dados, em 2008, vem aumentando progressivamente a cada ano, com 66 casos em 2008 e 170 casos em 2013. (DATASUS).

2.1.2 ISTs de caráter inflamatório (não ulcerativas)

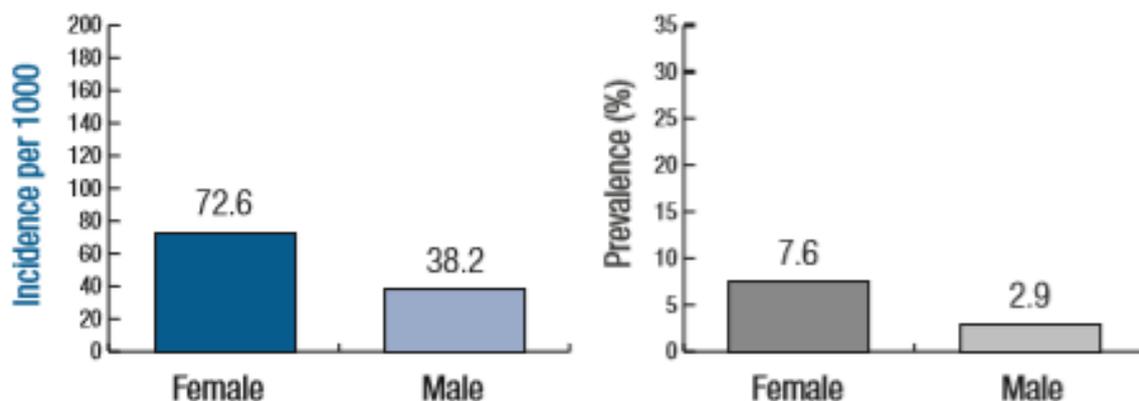
As principais ISTs comumente associadas à doença genital inflamatória, com rara chance de ulceração, são a infecção por gonococo, causada por *Neisseria gonorrhoeae*, e infecção por clamídia, causada por *Chlamydia trachomatis*. A transmissão destas doenças se dá essencialmente por via sexual.

Em indivíduos do sexo masculino, a manifestação clínica mais comum é a uretrite, enquanto em mulheres, estes patógenos causam infecção assintomática em cerca de 70-85% dos casos (McCormack *et al.* 1977; Detels *et al.* 2011). Ocasionalmente levam a quadros insidiosos, se associando frequentemente a cervicites ou doença inflamatória pélvica com ou sem expressão clínica. Quadros mais graves, com manifestações sistêmicas, também podem ocorrer (Aral & Guinan 1984). Infecções crônicas por estes patógenos, nas mulheres, podem resultar em doença inflamatória pélvica, levando à infertilidade, gestação ectópica e dor pélvica crônica em 10-20% dos casos (Weström 1980).

A maioria dos estudos utiliza métodos de PCR na detecção destes patógenos em espécimes clínicos. Além dos métodos moleculares, o diagnóstico de infecção gonocócica pode se basear em coloração de secreção uretral/vaginal por método de GRAM, através da identificação de diplococos gram-negativos nestes espécimes clínicos; diplococos gram-negativos não patogênicos na flora bacteriana normal da vagina podem levar a resultados falso-positivos em mulheres (Goh *et al.* 1985).

Pela semelhança dos aspectos clínicos entre a infecção gonocócica e por clamídia, a maioria das publicações engloba as duas infecções conjuntamente em análises de prevalência populacional. A escassez de sintomas, aliada à pouca utilidade dos testes sorológicos na detecção destes patógenos, torna o impacto real destas doenças mais difícil de ser determinado. No entanto, de acordo com estimativas da OMS, em 2008, a prevalência de infecção por clamídia no continente americano superava a encontrada em outras partes do mundo, incluindo África e Ásia. O sexo feminino é particularmente acometido em nosso continente (OMS 2008) – figura 3.

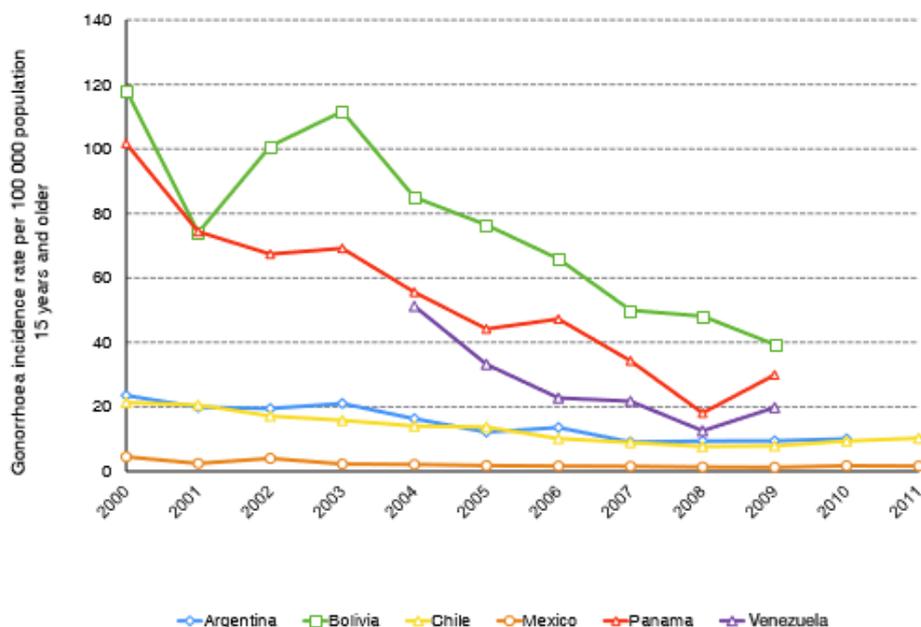
Figura 3 - Estimativas de incidência e prevalência da infecção por clamídia na Região das Américas - 2008



Fonte: Adaptado de OMS 2008

Em contrapartida, a infecção gonocócica afeta uma parcela menor da população, com incidência e prevalência estimadas de 18,5% e 0,8% em mulheres e 27,6% e 0,7% em homens, respectivamente, no continente americano. A falta de notificação dificulta a avaliação temporal dos dados no Brasil, ao contrário do que se observa em outros países que fornecem dados anuais consistentes. Esses dados sugerem queda das taxas de prevalência e incidência da doença desde a década de 1980, em diversos locais do mundo, inclusive a América Latina (Toomey *et al.* 1993; Fox *et al.* 1998; OMS 2013) – figura 4.

Figura 4 - Taxas de incidência de infecção gonocócica em países latino-americanos entre 2000 e 2011



Fonte: OMS 2013

Um estudo brasileiro que realizou detecção de patógenos por PCR de material ecto e endocervical, em 224 pacientes atendidas em hospitais de rede pública, obteve prevalências de *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*, respectivamente, de 6,3% e 4,0% (Rodrigues *et al.* 2011). Utilizando a mesma metodologia, Piazzetta *et al.* encontraram prevalências de infecção por clamídia e gonococo de 10,7% e 1,5%, respectivamente, com baixo índice de co-infecção (0,9%), em mulheres não gestantes (Piazzetta *et al.* 2011). Em outro estudo nacional, com mais de 1.000 mulheres não gestantes na Região Centro-Oeste, as prevalências encontradas foram de 9,6% para *C. trachomatis* e 0,7% para *N. gonorrhoeae*, através de PCR de urina; não houve qualquer caso de co-infecção na amostra estudada (De Lima *et al.* 2014).

O impacto destas doenças nos desfechos gestacionais adversos no Brasil também parece notável. Um estudo com 106 mulheres inférteis na região de Manaus encontrou infecção por clamídia em 52,8% das pacientes, sendo o diagnóstico realizado por PCR de material endocervical, sugerindo associação entre a presença deste patógeno em trato genital e infertilidade (Freitas *et al.* 2011). Fernandes *et al.*, também estudando mulheres inférteis, encontraram prevalência de infecção por clamídia de 10,9%, com apenas 2 casos de co-infecção com gonococo e nenhum caso isolado de gonococo entre 340 gestantes. O fator tubário foi o mais

frequentemente observado como causa de infertilidade, e 56,8% das mulheres com alterações tubárias tiveram *C. trachomatis* detectada no material genital (Fernandes *et al.* 2014).

Além de ser importante causa de infertilidade em mulheres jovens, estes patógenos elevam o risco de gestação ectópica (particularmente após episódios de doença inflamatória pélvica) e outros desfechos adversos em gestantes, como risco de ruptura prematura de membranas, infecções uterinas, prematuridade e aborto espontâneo (Rours *et al.* 2011; Liu *et al.* 2013). O neonato também pode adquirir a infecção da mãe, o que ocorre normalmente durante o parto vaginal (Bell *et al.* 1994). As principais manifestações associadas são conjuntivite, faringite, artrite, pneumonia e gonococemia (Carvalho *et al.* 2010; Hammerschlag 2011; Comkornruecha 2013).

2.1.3 Hepatites virais

As hepatites virais causadas pelo HBV e HCV podem ser transmitidas por via sexual; no entanto, se caracterizam pela ausência de lesões genitais e não parecem influenciar a transmissão do HIV por efeito direto. Estimativas da OMS apontam que cerca de 240 milhões e 150 milhões de indivíduos, ao redor do mundo, possuem infecção crônica pelo HBV e HCV, respectivamente. A doença hepática crônica causada por estes vírus é uma causa de morte progressivamente mais importante em indivíduos infectados pelo HIV (OMS 2012c).

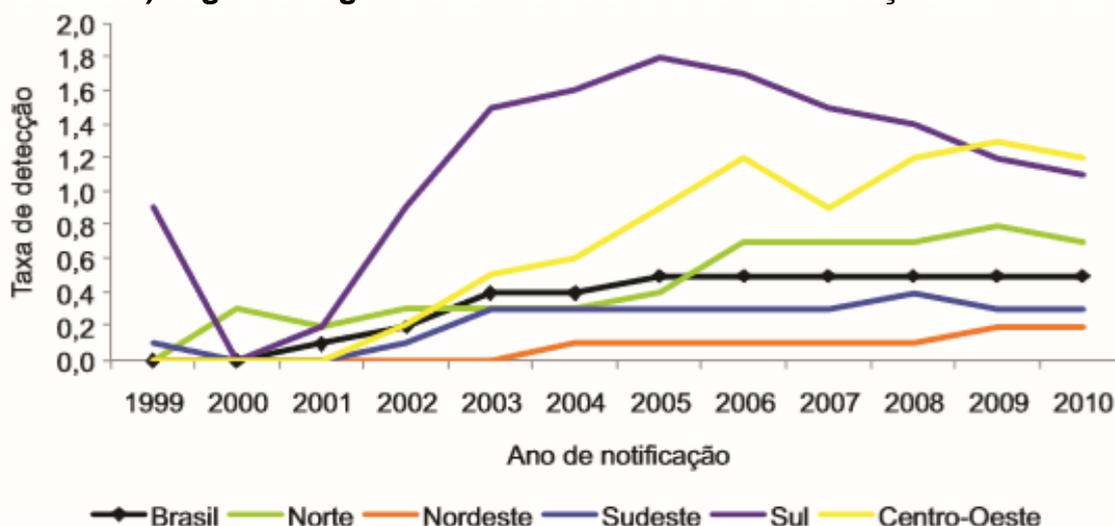
A presença destes patógenos em fluidos corporais, principalmente sangue e secreções genitais, permite a transmissão dos mesmos por contato direto entre o indivíduo infectado e o susceptível. A transmissão da hepatite B ocorre, de forma semelhante ao HIV, pela exposição a fluidos corporais, principalmente através de hemotransfusões e relações sexuais, e pode haver aquisição da doença pelo bebê no momento do parto, em caso de gestante infectada. Até o desenvolvimento da vacina contra o HPV, ocorrido recentemente, era a única IST para a qual existia método de imunização eficaz amplamente disponível. A hepatite C é adquirida principalmente pelo contato de um indivíduo com sangue de um paciente infectado, por transfusões e uso de drogas injetáveis (OMS 2012c), com papel menos importante da via sexual (Laurent *et al.* 2001). A transmissão vertical também pode ocorrer, sendo mais frequente quanto a gestante possui co-infecção HIV/HCV (Polis *et al.* 2007; Benova *et al.* 2014).

O diagnóstico se baseia em métodos sorológicos. O marcador da hepatite B crônica, também presente em casos agudos, é o antígeno de superfície viral (HBsAg), detectado em amostra sanguínea. O marcador anti-HCV indica exposição anterior ao vírus da hepatite C; devido à possibilidade de cura espontânea da infecção, geralmente associa-se um método de detecção de RNA viral no sangue, por PCR.

A prevalência de hepatite B na América Central e Tropical é estimada em menos de 2%, com queda entre os anos de 1990 e 2005, possivelmente como consequência de ampliação da cobertura vacinal (Ott *et al.* 2012). Kershenobich *et al.* estimaram a prevalência de hepatite C em países latino-americanos como sendo entre 1% e 2,3%, com predomínio do genótipo 1 (Kershenobich *et al.* 2011). Há grande variação nas taxas em outros países e continentes, de acordo com a prevalência do uso de drogas injetáveis e qualidade dos controles de bancos de sangue em cada região.

De acordo com o último boletim epidemiológico brasileiro sobre hepatites virais, entre 1999 e 2011, foram notificados 120.343 casos de hepatite B e 82.041 casos confirmados de hepatite C no país, a maioria dos quais na Região Sudeste (36,3% e 67,3%, respectivamente). Observa-se nos últimos anos uma queda na relação entre casos masculinos e femininos em ambas infecções. A prevalência de hepatite B, definida como presença do marcador HBsAg no sangue, foi estimada em 0,31% dentre as capitais do Sudeste, considerada uma região de baixa endemicidade para esta doença. A detecção em gestantes na região também é inferior à média nacional (figura 5). A prevalência global de exposição ao vírus da hepatite C (marcador anti-HCV) nas capitais brasileiras, na faixa etária entre 10 e 69 anos, foi estimada em 1,38% na mesma publicação, o que também caracteriza uma endemicidade baixa para esse agravo nestas cidades (Brasil 2012b).

Figura 5 - Taxa de detecção de hepatite B em gestantes (por 100.000 habitantes) segundo região de residência e ano de notificação – 1999 a 2010



Fonte: Brasil 2012

2.2 Co-infecção HIV/ISTs

Desde a identificação dos primeiros casos de infecção pelo HIV e seu reconhecimento como uma doença de transmissão predominantemente sexual, diversos trabalhos já documentaram a estreita relação entre a ocorrência de ISTs e elevadas taxas de incidência e prevalência de infecção pelo HIV, em diversas regiões do planeta e diferentes populações.

A hipótese de que as ISTs poderiam influenciar a dinâmica da epidemia de AIDS no mundo foi inicialmente sugerida por Piot, em 1984, enquanto estudava o aumento da transmissão heterossexual do vírus no continente africano (Piot *et al.* 1984). Dois anos depois, em 1986, uma das primeiras evidências desta associação foi descrita. Em um estudo prospectivo, Weber *et. al* avaliaram 54 homens que se relacionavam sexualmente com outros homens. Todos os participantes do estudo eram parceiros atuais ou passados de pacientes sabidamente portadores do HIV (na época ainda conhecido como HTLV-3), e foram testados para infecção pelo vírus no início do estudo e a cada seis meses, em caso de resultado inicial negativo. Ao longo do estudo, 32 pacientes foram testados com sorologia reagente e 22 com sorologia não reagente. Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre soropositividade para HIV e história prévia, bem documentada, de episódio agudo de IST (sífilis primária ou secundária, gonorreia, uretrite e infecção

herpética primária), ao longo de toda a vida do participante e no ano anterior (Weber *et al.* 1986).

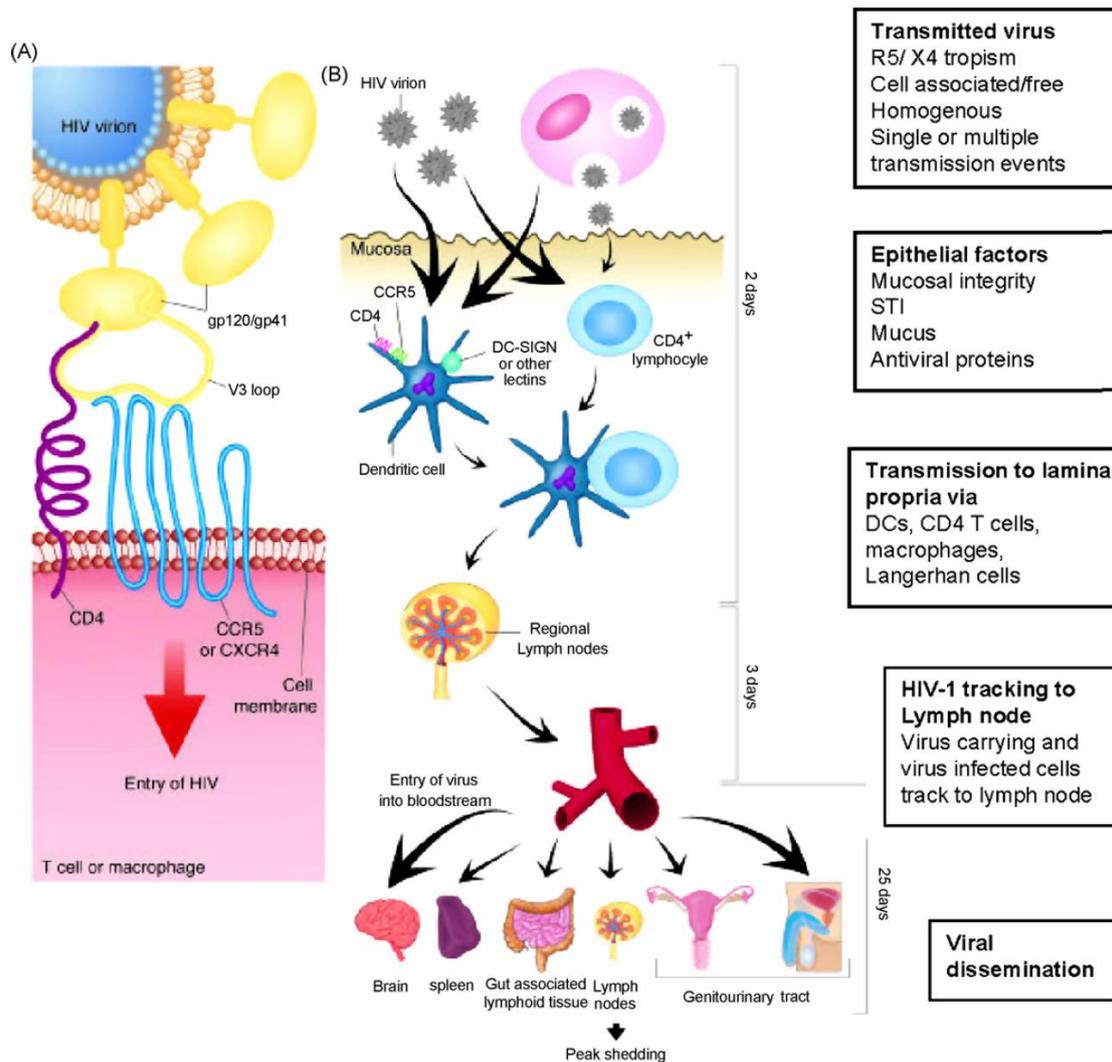
Estes achados sugeriram, há quase 30 anos, que a presença de ISTs poderia ser um cofator na transmissão do HIV. Até o fim da década de 1980, diversos trabalhos já indicavam uma participação importante de úlceras genitais, e mesmo de ISTs de caráter inflamatório, como uretrites infecciosas, na transmissão do vírus (Greenblatt *et al.* 1988; Simonsen *et al.* 1988; Carael *et al.* 1988; Quinn *et al.* 1988; Piot & Laga 1989). No entanto, a causalidade e os mecanismos envolvidos ainda não haviam sido esclarecidos. A maioria dos estudos até então era transversal ou retrospectivo; questionava-se se as úlceras genitais precediam ou sucediam a infecção pelo HIV, ou se a presença de co-infecção por duas ISTs poderia apenas atuar como marcador de comportamento sexual de alto risco. Além disso, apesar de haver plausibilidade biológica, não havia ainda evidência biológica que desse sustentação a este sinergismo.

2.2.1 Sinergismo e mecanismos biológicos

Os efeitos sinérgicos que relacionam o HIV e as ISTs, particularmente no que diz respeito à transmissão destas doenças, são múltiplos e até o momento não totalmente conhecidos. Essa associação, conhecida no passado como “sinergismo biológico” (Wasserheit 1992), se apoiou inicialmente na sua plausibilidade biológica, e foi comprovada posteriormente, de modo progressivo e irrefutável, com diversos estudos de biologia molecular.

A transmissão sexual do HIV-1 envolve preferencialmente uma variante que utiliza o receptor CCR5 (Roos *et al.* 1992), presente na superfície de diversos tipos de leucócitos, para penetração celular. O vírus está presente em secreções genitais de forma livre e no interior de células. Após o contato do vírus com o epitélio e submucosa genitais, suas células-alvo iniciais são provavelmente linfócitos T CD4+ ativadas, células dendríticas ou macrófagos, todas susceptíveis ao HIV (Zaitseva *et al.* 1997; Gupta *et al.* 2002; Miller & Shattock 2003). A proliferação local destas células após a internalização viral é necessária para a infecção dos linfonodos regionais, que ocorre 2-3 dias após o contato sexual, e posterior estabelecimento de infecção sistêmica (Miller *et al.* 2005; Fox & Fidler 2010) – figura 6.

Figura 6 - Penetração do HIV no epitélio genital – Transmissão sexual do HIV



(a) Interação do HIV com correceptores

(b) Sequência temporal de eventos envolvidos na disseminação viral

Fonte: Fox & Fidler 2010, adaptado de Shattock & Moore 2003

A compreensão do mecanismo de transmissão sexual do HIV permite intuitivamente a percepção de fatores que possam influenciá-la. Em primeiro lugar, o grau de integridade da superfície do epitélio genital determina o acesso do vírus à submucosa. A ocorrência de lesões genitais, promovendo a ruptura deste epitélio, facilita o contato do vírus com suas células-alvo. Além disso, o aumento da quantidade e da concentração viral no microambiente genital podem alterar a infectividade durante a relação sexual. Por fim, é compreensível que qualquer condição que eleve a quantidade de células-alvo do HIV na submucosa do trato

genital, seja ela natural ou ocasionada por fator externo, leve a um aumento da susceptibilidade ao HIV após uma exposição (Fox & Fidler 2010).

Devido ao seu caráter primariamente inflamatório, as infecções sexualmente transmissíveis podem alterar todas as condições supracitadas, influenciando fortemente o risco de transmissão sexual do HIV. O comprometimento dos mecanismos de barreira e alterações relacionadas ao montante de vírus/células susceptíveis presentes no ambiente genital durante uma relação sexual são os principais fatores responsáveis pelo sinergismo entre as epidemias de HIV e ISTs.

2.2.1.1 Ruptura da integridade de mucosa genital

A mucosa genital é uma eficiente barreira contra a penetração do HIV. O epitélio escamoso estratificado que recobre a vagina e ectocérvix feminina, além de grande parte da mucosa peniana, tem permeabilidade limitada a partículas de diâmetro até 30 nanômetros (nm). A camada mais superficial deste epitélio é composta por células mortas queratinizadas, reforçadas por desmossomos intercelulares e material lipídico amorfo que ajudam a manter a integridade desta região virtualmente impermeável ao vírus, cujas partículas possuem entre 80 e 100nm de diâmetro (Shattock & Moore 2003).

Desta forma, algum grau de disfunção epitelial pode ser necessário para a transmissão “in vivo” do HIV. Traumas, inflamação local e status hormonal, entre outros, podem contribuir para esta disfunção. Tais condições no entanto ocorrem com grande frequência; mesmo após relações sexuais consentidas, microabrasões epiteliais podem ser detectadas em cerca de 60% das mulheres (Novell *et al.* 1984).

Assim, a ruptura da integridade da superfície do epitélio genital, resultado das ISTs de caráter ulcerativo, pode facilitar a aquisição do HIV ao permitir maior acesso do vírus a suas células-alvo, situadas abaixo do epitélio, e com isso o estabelecimento de infecção sistêmica (Ward & Rönn 2010). Úlceras genitais podem também aumentar o contato da superfície genital com sangue contendo o vírus, por apresentarem sangramento frequente durante o ato sexual (Fleming & Wasserheit 1999).

2.2.1.2 Aumento da eliminação viral

A detecção do HIV em lesões do trato reprodutor de indivíduos soropositivos já foi evidenciada, e diversos estudos demonstraram posteriormente que, na

presença de ISTs, a eliminação do HIV em secreções genitais se encontra aumentada.

O isolamento do HIV em úlceras genitais foi realizado inicialmente na década de 1980, em estudo realizado em Nairobi, Quênia, com mulheres soropositivas profissionais do sexo (Kreiss *et al.* 1989). Posteriormente, em um estudo de grande porte realizado na Costa do Marfim, envolvendo 609 mulheres, também profissionais do sexo, infectadas pelo HIV-1 ou com co-infecção HIV-1/HIV-2, a detecção do vírus por lavagem cervicovaginal foi significativamente superior naquelas com úlcera genital (55,8%), infecção gonocócica e infecção por clamídia, em relação às mulheres sem lesões (21,5%). O maior efeito ocorreu em pacientes com doença ulcerativa, e persistiu após ajuste pelo nível de imunossupressão (OR: 3,9; IC 95%: 2,1–7,4). O efeito do tratamento bem sucedido destas ISTs foi notável, com redução de eliminação do HIV em secreções vaginais de 42% para 21% em mulheres curadas destas co-infecções, percentual comparável ao das mulheres sem ISTs ($p < 0,01$). As mulheres tratadas sem sucesso mantiveram taxa de eliminação viral semelhante ao início do estudo. A detecção do HIV também foi ao menos duas vezes mais frequente em mulheres com gonorréia ou clamídia, em relação às aquelas sem essas doenças. Outra importante contribuição deste estudo foi a demonstração da relação entre eliminação do HIV pelo trato genital e grau de imunossupressão, um importante e frequente fator de confundimento em estudos sobre sinergismo entre HIV e ISTs. Ainda, não foi encontrada relação entre a eliminação viral e carga viral plasmática do HIV, após estratificação por percentual de CD4. Os autores do estudo concluíram que os resultados forneciam plausibilidade biológica para os argumentos de que o controle de ISTs deve ser parte importante das estratégias de prevenção de transmissão do HIV na África (Ghys *et al.* 1997).

No mesmo período, um outro estudo, também no continente africano, analisou a concentração do HIV em plasma seminal em 86 homens soropositivos que procuraram clínica de tratamento de ISTs com queixa de uretrite. Houve associação entre doença ulcerativa e aumento da eliminação viral no subgrupo de pacientes com uretrite não-gonocócica (Dyer *et al.* 1998). Nos Estados Unidos, Schacker *et al.* avaliaram doze pacientes HSH, todos com úlcera genital de etiologia herpética, durante períodos de reativação da doença, com coleta diária de amostras de lesões genitais. A detecção de HIV viável no interior das lesões, por PCR de RNA HIV, foi frequente (108/169 amostras – 64%), e associou-se ao crescimento, em cultura, de HSV-2 isolado de material destas lesões (OR: 4,6; IC 95%: 1,8-8,7;

$p < 0,01$). Neste estudo, a detecção do HIV nas úlceras ocorreu mesmo em pacientes com carga viral plasmática baixa. Este trabalho foi pioneiro ao demonstrar a presença do vírus HIV-1 em úlceras genitais de causa bem documentada (HSV-2), e sugerir que a infecção genital de origem herpética pode aumentar a eficiência da transmissão sexual do HIV (Schacker *et al.* 1998a).

Além das infecções sexualmente transmissíveis de caráter ulcerativo, as ISTs predominantemente inflamatórias como infecção gonocócica e por clamídia também aumentam a eliminação do HIV no trato genital, principalmente pela elevação do número de células inflamatórias infectadas pelo HIV, recrutadas pela resposta normal do hospedeiro à presença da IST, no trato genital. Em um estudo transversal, realizado em Nairobi, com 106 pacientes HIV positivos, a prevalência de detecção do vírus em secreção genital se relacionou à presença de uretrite, em especial de origem gonocócica (OR: 2,4; IC 95%: 1,2-4,6), na análise multivariada. Da mesma forma que no estudo de Ghys *et al.*, com o tratamento adequado, houve redução na detecção viral, de 44% a 21% ($p=0,02$), valores similares ao de pacientes sem infecção no início do estudo (Moss *et al.* 1995).

Em outro estudo, realizado em Malawi, com 135 pacientes do sexo masculino com sorologia positiva para HIV, a mediana da concentração de HIV-1 RNA no plasma seminal foi 8 e 10 vezes superior em pacientes com uretrite e infecção gonocócica respectivamente, quando comparada a homens sem uretrite, apesar de os grupos apresentarem níveis comparáveis de contagem de CD4 e carga viral plasmática. Neste estudo também houve redução da concentração do HIV na secreção genital, retornando a valores basais comparáveis a pacientes sem outras ISTs, após tratamento correto das infecções, sem que houvesse modificações na carga viral plasmática. Os resultados deste estudo sugeriram que, na população HSH, as uretrites também elevam a chance de transmissão do HIV (Cohen *et al.* 1997).

Em um estudo realizado no Quênia, envolvendo coleta de secreção endocervical e vaginal em 318 pacientes do sexo feminino infectadas pelo HIV que procuraram uma clínica de tratamento de ISTs, foi encontrada associação estatisticamente significativa entre eliminação viral e infecção gonocócica, após análise multivariada (OR: 3,1; IC 95%: 1,1-9,8). Neste estudo, infecção por clamídia não se associou à eliminação viral. Outros fatores menos estudados, como deficiência de vitamina A, foram abordados neste estudo, com associação significativa com eliminação viral (Mostad *et al.* 1997).

Em 1988, Van de Perre *et al.* estudaram a detecção de células T CD4+ e de antígeno p17 do HIV na secreção vaginal de mulheres que procuraram uma clínica ginecológica em Ruanda com queixa de leucorréia. Nessa amostra de 34 pacientes, em que 17 eram infectadas pelo HIV, foi detectada a presença de linfócitos T CD4+ no trato genital de todas as participantes, mesmo naquelas sem comprovação de infecção genital. Este achado demonstrou a presença de linfócitos na secreção vaginal de mulheres, independente de seu estado sorológico, com possível formação de um “pool” de células que torna a mulher susceptível à transmissão sexual do HIV. Ao mesmo tempo, a detecção do antígeno p17 em linfócitos presentes na secreção vaginal de 64% das mulheres soropositivas para HIV sugeriu a participação das ISTs na transmissão do HIV da mulher para o homem. Este estudo foi útil na demonstração da transmissão heterossexual bidirecional do HIV, ainda muito questionada na época (Van de Perre *et al.* 1988).

Recentemente, uma meta-análise revisitou o tema e analisou o efeito isolado de ISTs e síndromes associadas na eliminação do HIV no trato genital, e concluiu que infecção gonocócica, por clamídia e doença genital ulcerativa se relacionam à detecção do HIV no microambiente genital de forma significativa (Johnson & Lewis 2008).

2.2.1.3 Aumento da quantidade de células-alvo

Além de Van de Perre *et al.*, que demonstraram a presença de linfócitos T CD4+ na secreção genital de pacientes sem HIV porém com outras ISTs, outros estudos reforçaram a teoria do aumento da susceptibilidade ao HIV nos pacientes soronegativos portadores destas doenças.

O aumento da concentração de células inflamatórias na secreção cervical de pacientes com ISTs já havia sido demonstrada anteriormente (Kiviat *et al.* 1985, 1990), e em 1996, um estudo, por meio de infecção experimental de voluntários saudáveis por *Haemophilus ducreyi*, evidenciou a formação de infiltrado cutâneo rico em células-alvo do HIV, sugerindo o aumento da susceptibilidade ao HIV em pacientes com IST (Spinola *et al.* 1996). No entanto, apenas em 1998 Levine *et al.* comprovaram o aumento específico de possíveis células-alvo do HIV no trato genital em condições normais. Neste estudo, envolvendo apenas pacientes sem infecção pelo HIV, foram comparadas 32 mulheres, portadoras de infecção gonocócica, infecção por clamídia ou tricomoníase, com o mesmo número de mulheres sem estas infecções, todas atendidas em uma clínica de ISTs. A mediana da quantidade

de linfócitos T CD4+ na endocérnix de pacientes com alguma IST foi quase o dobro daquela encontrada entre pacientes sem essas infecções (Levine *et al.* 1998). Três anos antes, em 1995, já havia sido demonstrado que leucócitos do tipo polimorfonucleares, principais células inflamatórias recrutadas durante episódios agudos de ISTs, podem induzir replicação do HIV proveniente de células mononucleares de pacientes soropositivos, em ambiente “in vitro”. Os autores também demonstraram o efeito adicional da *Chlamydia trachomatis* na indução desta replicação (Ho *et al.* 1995).

Em conjunto, estes estudos contribuíram para o estabelecimento das bases biológicas do sinergismo entre HIV e ISTs e abriram espaço para estudos epidemiológicos de soroconversão em pacientes portadores de infecção genital.

2.2.2 Efeitos das ISTs sobre a transmissão do HIV

Após a comprovação dos mecanismos biológicos, evidências de elevadas taxas de soroconversão para HIV entre pacientes portadores de ISTs, oriundas de estudos longitudinais controlados, começaram a surgir, reforçando as relações de sinergismo entre ISTs. Nestes estudos, o principal fator de confundimento era o comportamento sexual, que poderia explicar muitas das soroconversões, sendo as ISTs apenas marcadores deste comportamento. Assim, a maioria dos autores de estudos de impacto se preocupou com o ajuste das análises para grau de exposição sexual.

Um dos primeiros trabalhos sobre o tema foi publicado em 1988. Holmberg *et al.* demonstraram que a soroconversão para HIV frequentemente sucedia sorologia positiva ou soroconversão recente para HSV-2, principal agente associado ao surgimento de úlceras genitais, na população HSH (Holmberg *et al.* 1988). Na mesma década, outros estudos reforçaram este achado, documentando também a importância da sífilis como fator de risco para essa soroconversão (Stamm *et al.* 1988; Keet *et al.* 1990).

Um estudo prospectivo realizado no Quênia, ainda na década de 1980, acompanhou uma coorte de 422 homens que haviam adquirido ISTs a partir de relações sexuais com mulheres profissionais do sexo. Esta população feminina apresentava uma elevada prevalência de infecção pelo HIV (85%). O desfecho estudado foi soroconversão para o HIV, e ocorreu em 24 pacientes. A presença de úlcera genital se associou fortemente à aquisição do vírus, mesmo após ajuste por comportamento sexual (RR: 4,7; IC 95%: 1,3-17). A etiologia das úlceras neste

trabalho foi determinada, sendo a grande maioria (89%) causada por *Haemophilus ducreyi*, causa muito importante de doença ulcerativa genital até a última década, particularmente na África. Entre os homens com apenas um contato sexual com profissionais do sexo (n=73), as soroconversões ocorreram, exclusivamente, em homens com úlcera genital. Além disso, a combinação de ausência de circuncisão e presença de úlcera genital neste subgrupo de indivíduos com apenas uma exposição sexual levou à soroconversão em 43% dos indivíduos, demonstrando o aumento substancial de risco na aquisição da doença nos portadores destes conhecidos fatores de risco (Cameron *et al.* 1989).

Já na década de 1990, outro trabalho importante na comprovação do efeito das ISTs na transmissão heterossexual do HIV foi realizado na Tailândia, com 1.036 conscritos do sexo masculino, acompanhados durante período de 2 anos. Foi observada forte associação entre autorrelato de ocorrência de úlcera genital durante o estudo e soroconversão para HIV (RR 13,5; IC 95%: 3,4–89,9). Houve associação também entre soroconversão e relato de úlcera genital nos 3 anos que antecederam o recrutamento (RR: 5,4; IC 95%: 1,6–20,3). No entanto, críticas ao estudo, como taxa excessivamente baixa de soroconversão (14 pacientes) e alto percentual de perda de acompanhamento de pacientes (54%) comprometeram parcialmente o valor do estudo (Nopkesorn *et al.* 1998). Outro estudo, realizado um ano antes em militares do mesmo país, e avaliando apenas resultados sorológicos de sífilis, *Haemophilus ducreyi* e HSV-2 durante os dois anos de serviço militar, já havia sugerido tal associação nessa população (Nelson *et al.* 1997).

A transmissão específica do HIV de homens para mulheres foi estudada entre 124 mulheres profissionais do sexo em Nairobi, com associação entre desenvolvimento de doença genital ulcerativa e soroconversão para o HIV, após ajuste por comportamento sexual (OR ajustada: 3,3; IC 95%: 1,2–10,1; $p < 0,02$). A taxa de soroconversão neste trabalho foi muito elevada (67%), e também se associou à infecção por clamídia, diagnosticada por cultura (OR: 3,6; IC 95%: 1,3–11,0; $p < 0,02$) (Plummer *et al.* 1991).

A avaliação da influência de ISTs na transmissão do HIV entre casais sorodiscordantes foi avaliada em estudo europeu multicêntrico, com acompanhamento de 304 casais. Apesar do baixo número de soroconversões do estudo (total de 12 - 2,3/100 pessoas-ano), houve associação com infecção genital ulcerativa e não ulcerativa ($p = 0,04$). O estudo também reforçou o papel importante do uso de preservativos na profilaxia da transmissão sexual do HIV, já que nenhum

paciente que reportou uso consistente de preservativo apresentou soroconversão (De Vincenzi 1994). Estudos de grande porte realizados nos Estados Unidos e Índia no mesmo período solidificaram a importância das ISTs na transmissão do HIV nos relacionamentos sorodiscordantes (Kassler *et al.* 1994; Mehendale *et al.* 1995).

Alguns trabalhos também avaliaram efeitos específicos de determinados patógenos na transmissão do HIV, abandonando a clássica abordagem sindrômica presente na maioria deles. Um estudo publicado em 1994, com objetivo de avaliar o efeito da sífilis na aquisição do vírus, com participação de mais de 5.000 pacientes, acompanhados em 4 clínicas de ISTs em Miami, Estados Unidos, e testados para HIV em dois momentos diferentes, detectou uma taxa de soroconversão de 4% na amostra estudada. Foram comparados os pacientes com diagnóstico de sífilis anterior à entrada no estudo, pacientes com episódio de sífilis primária ou secundária no período entre o primeiro e segundo testes e pacientes sem episódio de sífilis. Houve associação entre diagnóstico de sífilis, particularmente durante o estudo, e aquisição de HIV (taxas de soroconversão para HIV: 12,8 x 3,1 x 2,3, por 100 pessoas-ano, respectivamente). Este trabalho também estimou a fração de risco atribuível à sífilis no grupo com diagnóstico desta infecção durante o período do estudo, sendo o mesmo de 18% (Otten *et al.* 1994).

Outro estudo, realizado na República do Congo, acompanhou 431 profissionais do sexo, inicialmente sem infecção pelo HIV, por período médio de 2 anos. Houve 68 soroconversões para HIV (15,8% das pacientes), e incidência de doença gonocócica e por clamídia no período se associaram, mesmo após controle de nível de exposição sexual, à aquisição do HIV (OR: 4,8; IC 95%: 2,4-9,8 e OR: 3,6; IC 95%: 1,4-9,1 respectivamente). Neste estudo, a incidência de doença ulcerativa foi muito inferior a das ISTs analisadas. Os autores concluíram que, devido à sua alta prevalência em determinadas populações, as ISTs não ulcerativas podem apresentar alto risco atribuível populacional na transmissão do HIV (Laga *et al.* 1993). Um estudo avaliando 375 pacientes HSH em Vancouver, Canada, encontrou associação entre doença gonocócica anal e aquisição do HIV, mantida na análise multivariada (OR: 3,18; p=0,04) (Craib *et al.* 1995).

Em 1994, Plourde *et al.* avaliaram 81 mulheres atendidas em clínicas de ISTs em Nairobi, de forma prospectiva, durante 6 meses, encontrando associação entre doença inflamatória pélvica (DIP) e aquisição de HIV (RR: 6.3; IC 95%: 1,9–20,4). Os autores concluíram que a presença de DIP funcionava como marcador de infecções prévias por clamídia ou gonococo, o que justificava esta associação.

Neste estudo, a ectopia cervical, mais frequentemente encontrada em mulheres jovens, também se associou à soroconversão (RR: 4,9; IC 95%: 1,5–15,6) (Plourde *et al.* 1994).

Um estudo de grande porte com desenho semelhante, na Tanzânia, acompanhando 2.471 mulheres atendidas em clínicas de ISTs, também encontrou associação entre gonorréia e soroconversão para HIV, após ajuste por idade (RR: 3,51; IC 95%: 1,60–7,71). Na época da realização do estudo, a epidemia de AIDS na Tanzânia estava em ascensão, e o estudo também mostrou associação entre idade mais jovem e aquisição do HIV, reforçando o maior impacto da epidemia em populações jovens susceptíveis ao vírus (Kapiga *et al.* 1998).

Por fim, duas metanálises, revisando os estudos longitudinais mais relevantes sobre o tema publicados nas duas décadas anteriores, concluíram que, apesar do reconhecimento da existência de possível viés de publicação e estudos sem controles adequados, as ISTs ulcerosas elevam a susceptibilidade ao HIV de forma geral, sendo o efeito um pouco maior na população masculina. As doenças não ulcerativas, apesar de um efeito menos pronunciado, também se associam ao aumento da aquisição do vírus (Rottingen *et al.* 2001; Sexton *et al.* 2005).

2.2.2.1 Risco atribuível das ISTs na aquisição do HIV

Diversos estudos de soroconversão para HIV estimaram o impacto de uma IST no risco de aquisição da doença, enquanto outros, através de complexos modelos matemáticos, permitem o cálculo mais acurado do risco atribuível proporcional das diversas ISTs no que diz respeito à aquisição do HIV.

O risco atribuível das doenças genitais ulcerativas, que interferem em todos os mecanismos biológicos conhecidos associados à transmissão do HIV, é na maioria das vezes superior ao das doenças de caráter exclusivamente inflamatório. Isso se reflete nos estudos de soroconversão previamente expostos, por meio de associações mais fortes, em geral, entre estas doenças e a soroconversão para o HIV.

O indicador depende também da prevalência das doenças na população estudada; assim, como as ISTs são mais prevalentes em países africanos e asiáticos, quando comparados aos países ocidentais, o risco atribuível encontrado em estudos conduzidos na África e Ásia é superior ao encontrado em estudos na população norte-americana. A taxa também é influenciada pela fase da epidemia em questão. Em países em que a transmissão heterossexual do HIV cresce de

importância, a influência das ISTs na transmissão tende a crescer e ao mesmo tempo o risco atribuível a estas doenças se eleva (Fleming & Wasserheit 1999).

Um importante trabalho que tenta explicar a propagação da epidemia de AIDS por países africanos, tendo a população rural da Uganda como modelo e utilizando simulações matemáticas, estimou em cerca de 90% o risco atribuível das ISTs, principalmente ulcerativas, nos 10 primeiros anos da epidemia no país. Nos 10 anos subsequentes, este número ficou entre 40-80%. Os modelos matemáticos reforçam a ideia de que as ISTs têm papel mais importante no início da epidemia de AIDS em uma região, em que há um número maior de indivíduos susceptíveis ao vírus (Robinson *et al.* 1997). Estimativas mais conservadoras apontam para uma participação entre 25 e 35%, especificamente do HSV-2, apontado como o principal cofator da transmissão do HIV entre todas as ISTs (Abu-Raddad *et al.* 2008).

A tabela 2 mostra os riscos atribuíveis populacionais calculados em alguns estudos em que houve cálculo de “odds-ratio” ajustado por nível de exposição sexual.

Tabela 2 - Risco atribuível populacional calculado em estudos de soroconversão para HIV, de acordo com IST estudada

	<i>Genital ulcers</i>	<i>Syphilis</i>	<i>Gonorrhoea</i>	<i>Chlamydia</i>	<i>Trichomoniasis</i>
Male clients CSWs in Nairobi, Kenya (Cameron <i>et al.</i> , 1989 ³³)	69%				
CSWs in Nairobi, Kenya (Plummer <i>et al.</i> , 1991 ³⁷)	44%			25%	
CSWs in Kinshasa (Laga <i>et al.</i> , 1993 ³¹)			44%*	22%*	18%*
STD clinic attenders in India (Mehendale <i>et al.</i> , 1995 ⁴⁰)	54%				
STD clinic patients in Baltimore, MD, USA (Kassler <i>et al.</i> , 1994 ³⁹)	7%		26%		
STD clinic patients in Miami, FL, USA (Otten <i>et al.</i> , 1994 ⁴⁸)		18%*			

*Cálculo presente no estudo original

Fonte: Fleming & Wasserheit 1999

Estes estudos, realizados em diferentes regiões do mundo, envolvendo populações diversas e categorias variadas de transmissão sexual, solidificaram a importância das ISTs na epidemia de AIDS em todo o planeta, e motivaram diversos estudos de intervenção, particularmente em áreas onde o risco atribuível das ISTs na aquisição do HIV é mais elevado.

2.2.3 Efeitos do HIV sobre as ISTs

Apesar das relações bilaterais entre ISTs, a influência do HIV na transmissão de outras infecções genitais é menos estudada. Os poucos trabalhos longitudinais

disponíveis avaliando a participação do vírus, no entanto, mostram em geral aumento da susceptibilidade dos pacientes soropositivos a outras ISTs.

Em 1989, um estudo realizado com mulheres profissionais do sexo, acompanhadas a cada 2 semanas, no Quênia, avaliou incidência de infecções gonocócicas e a imunidade específica desenvolvida após episódios de infecção. A prevalência de HIV nesta população era elevada (65%), e a taxa de infecção gonocócica (definida como número de visitas em que foi constatada infecção gonocócica / número total de visitas) foi significativamente mais elevada entre as pacientes soropositivas para HIV (Plummer *et al.* 1989). Outros estudos posteriores, no mesmo país, explorando a relação entre infecção pelo HIV e incidência de úlceras genitais, em ambos sexos, encontraram associação semelhante (Nasio *et al.* 1996; Kaul *et al.* 1997).

Em 1999, dois artigos analisando a relação entre HIV e HSV-2 foram publicados. Estudo avaliando soro armazenado de coorte de indivíduos do sexo masculino encontrou forte associação entre infecção pelo HIV no período de entrada na coorte e posterior soroconversão para HSV-2 (RR: 4,7; IC 95%: 3,3-6,7) (McFarland *et al.* 1999). No mesmo ano, Kamali *et al.*, estudando sorologias pareadas de uma população rural de Uganda, encontrou associação entre infecção pelo HIV e incidência de HSV-2 (RR: 3,69; IC 95%: 2,1-6,6). Outro achado interessante deste estudo foi a associação entre HIV e aquisição de infecção por *Haemophilus ducreyi*, exclusivamente no sexo feminino (RR: 3,5; IC 95%: 1,29-9,46) (Kamali *et al.* 1999). Outro trabalho sugeriu a influência do grau de imunossupressão no aumento da susceptibilidade a ISTs entre pacientes com infecção pelo HIV (Kaul *et al.* 1997).

Estudos avaliando aumento da infectividade de outras ISTs, determinada pela infecção pelo HIV, envolvem, em sua grande maioria, o HSV-2. Um estudo transversal publicado em 1995 comparou mulheres com e sem infecção pelo HIV, com sorologia positiva para HSV-2, encontrando percentual de eliminação do vírus, detectado por cultura de secreção genital, significativamente superior no primeiro grupo (13,2% x 3,6%; OR: 4,1; IC 95%: 1,0-27,4; p=0,04). Outro achado importante deste trabalho foi o percentual elevado de mulheres sem sintomas com eliminação do HSV-2 (79%), e a associação de maior eliminação viral e grau de imunossupressão (Augenbraun *et al.* 1995). O aumento da eliminação do HSV-2 durante o trabalho de parto também já foi comprovado em gestantes infectadas pelo HIV, em estudo controlado (Hitti *et al.* 1997).

Em pacientes HSH, o aumento da eliminação genital do HSV-2 em pacientes infectados pelo HIV também já foi evidenciado, mesmo em infecção herpética subclínica, assim como sua associação com valores mais baixos de contagem de linfócitos T CD4+ (Schacker *et al.* 1998b).

Outros efeitos já descritos quanto à influência do HIV sobre ISTs são: aumento das recidivas de HSV-2 (Schacker *et al.* 1998b), aumento da resistência medicamentosa ao aciclovir (Severson & Tyring 1999) e maior duração de doença ulcerativa (King *et al.* 1998).

2.3 Co-infecção HIV/ISTs em gestantes

A prevalência de ISTs entre pacientes portadores de HIV é elevada, e alguns estudos apontam que esta prevalência também é significativa entre gestantes (Barney & Nathan 2005), particularmente quando co-infectadas pelo vírus (Chaisilwattana *et al.* 1997; Mbu *et al.* 2008; Asavapiriyant *et al.* 2013).

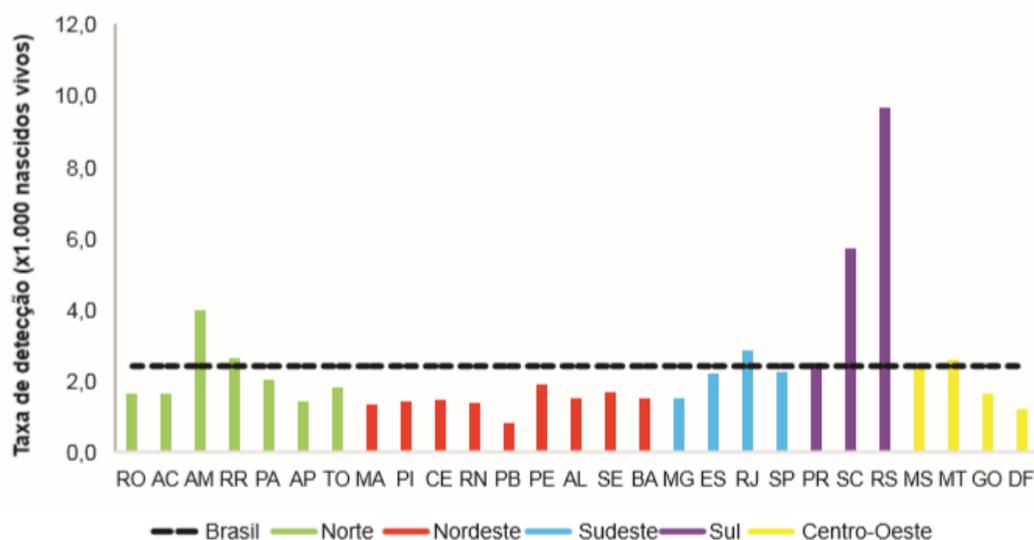
A co-infecção HIV/ISTs em gestantes é de grande importância epidemiológica, visto que pode causar problemas gestacionais e para o neonato. A própria gestação é condição que se associa ao aumento da eliminação do HIV em secreções genitais e afeta a eliminação do HIV pelo trato genital (Clemetson *et al.* 1993). Durante a gestação, a presença de diversas ISTs favorece e é preditora da transmissão materno-fetal do HIV (Wabwire-Mangen *et al.* 1999; Fawzi *et al.* 2001; Mwapasa *et al.* 2006; Drake *et al.* 2007). Estudos de prevalência da co-infecção nesta população, apesar de pouco comuns, comprovam a importante associação entre elas.

Um estudo realizado em Nairobi, com 441 gestantes infectadas pelo HIV, encontrou prevalências de infecção por clamídia, gonococo e sífilis de 4%, 2% e 3%, respectivamente. Nesta amostra de pacientes, idade inferior a 21 anos, menor grau de escolaridade, história prévia de infecção genital e contagem de linfócitos T CD4+ mais elevada foram fatores associados à ocorrência das ISTs, e o tratamento baseado na abordagem sindrômica teve baixa sensibilidade, assim como baixo valor preditivo positivo, indicando a necessidade de um diagnóstico etiológico mais acurado para um tratamento adequado, de forma a reduzir a chance de transmissão materno-fetal do HIV e outras consequências destas ISTs (Marx *et al.* 2010). Outro estudo, realizado em 3 países africanos, com 2.292 gestante infectadas pelo HIV, estudando prevalência de ISTs nesta população, encontrou prevalência de 2,6%

para clamídia, 1,6% para infecção gonocócica e 2,2% de úlceras genitais (Aboud *et al.* 2008).

No Brasil, de acordo com o último estudo Sentinela Parturiente, a prevalência de infecção pelo HIV em gestantes em 2010 era de 0,38%. Entre 2000 e junho de 2013, houve notificação de 77.066 gestantes com HIV no país, sendo a maioria (41,7%) na Região Sudeste, e entre 2003 e 2012, houve aumento de 26,3% na taxa de detecção do HIV durante a gestação em território nacional. Apesar da queda de 4,3% observada no mesmo período na Região Sudeste, a taxa de detecção de infecção pelo HIV em gestantes no estado do Rio de Janeiro permanece superior à média nacional – figura 7.

Figura 7 - Taxa de detecção de HIV em gestantes por Unidade Federada do Brasil, por 1000 nascidos vivos – 2011



Fonte: Brasil 2013

Um dos raros estudos brasileiros analisando ISTs em gestantes infectadas pelo HIV analisou uma amostra de 63 pacientes, com idade média de 28 anos. A prevalência de co-infecção de HIV com qualquer IST foi de 36,5%. Foram estudadas prevalências específicas de diversas ISTs nesta amostra de pacientes, como hepatite B (3,2%), hepatite C (8,1%), sífilis (9,5%) e infecção por clamídia (11,1%); não houve qualquer caso de infecção gonocócica. Nenhuma variável sociodemográfica se associou à ocorrência de ISTs nesta amostra; apenas estágio mais avançado de infecção pelo HIV se relacionou à presença de ISTs. O estudo concluiu que as ISTs são altamente prevalentes em gestantes infectadas pelo HIV e

que é necessário um rastreamento destas infecções nesta população, de modo a reduzir a transmissão destas doenças e melhorar seu nível de saúde (Travassos *et al.* 2012).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

➤ Avaliar fatores associados à ocorrência de infecções transmitidas por via sexual (infecção por clamídia, infecção gonocócica, herpes simples tipo 2, hepatite B, hepatite C e sífilis) em uma coorte de gestantes infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).

3.2 Objetivos Específicos

➤ Descrever o perfil sociodemográfico e aspectos clínico-epidemiológicos que caracterizam a população feminina jovem, com infecção pelo HIV e portadora de outras ISTs;

➤ Correlacionar a presença de ISTs em gestantes infectadas pelo HIV e a morbimortalidade perinatal e materna nessa coorte.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo de coorte prospectiva em gestantes portadoras de infecção pelo HIV-1, em acompanhamento no ambulatório de Pré-Natal do Hospital Geral de Nova Iguaçu (HGNI).

4.2 Seleção da instituição

O Hospital Geral de Nova Iguaçu, local onde o estudo foi desenvolvido, possui aproximadamente 350 leitos e, até o ano de 2013, albergava uma maternidade de alto risco, onde eram realizados cerca de 3.000 partos por ano. Encontra-se localizado próximo à periferia do Rio de Janeiro, e seu público-alvo é a população de baixa renda da Baixada Fluminense. Durante o período de coleta de dados, sua maternidade era o centro de referência para atendimento de gestantes portadoras de infecção pelo HIV-1 desta região.

O ambulatório do departamento de HIV e ISTs do HGNI recebe gestantes portadoras do HIV provenientes do município de Nova Iguaçu, além de pacientes referenciadas de outras unidades da Baixada Fluminense, para acompanhamento durante o período Pré-Natal. Muitas destas gestantes descobrem a infecção pelo HIV na própria gestação e permanecem em acompanhamento nesta unidade mesmo após o parto, enquanto outra parcela destas gestantes é atendida no setor apenas durante a gestação ou tem apenas seu parto realizado na unidade. O atendimento médio durante o período de realização do estudo, de 2005 a 2008, foi de cerca de 100 pacientes nesta situação a cada ano.

Para o atendimento deste contingente de gestantes portadoras de infecção pelo HIV, o departamento de HIV e ISTs do HGNI conta com uma equipe multiprofissional específica e especializada.

4.3 Seleção dos sujeitos da pesquisa

Em 2005, foi estruturada uma coorte de gestantes portadoras de infecção pelo HIV no ambulatório do Departamento de HIV e ISTs do HGNI, com o objetivo

de estudar a história natural da infecção pelo HIV nesta população e o impacto da quimioprofilaxia antirretroviral para prevenção da transmissão vertical do HIV-1. O acompanhamento destas pacientes permitiu ao longo dos anos a coleta de dados diversos, além de exames laboratoriais, incluindo aqueles que foram analisados por este protocolo de pesquisa. Esta extensa coleta de dados e exames ocorreu particularmente nos períodos entre março de 2005 e dezembro de 2007. A avaliação de resistência viral neste grupo de gestantes culminou na publicação de dois artigos (Pilotto *et al.* 2011; Pilotto *et al.* 2013) e de tese de doutorado, e teve como base apenas as gestantes que interromperam o uso de antirretrovirais após a gestação. A análise de dados realizada no estudo aqui apresentado é inédita, focando a prevalência de ISTs, levando em consideração dados ainda não publicados e uma casuística maior do que aquela analisada em estudos prévios com esta coorte.

Assim, todas as gestantes com sorologia anti-HIV reagentemente confirmada, que procuraram ou foram encaminhadas ao HGNI para acompanhamento Pré-Natal entre maio de 2005 e dezembro de 2007, foram convidadas a participar do estudo, de acordo com os critérios apresentados abaixo.

O diagnóstico de infecção pelo HIV-1 em todas as participantes seguiu o fluxograma estabelecido pelo Ministério da Saúde (MS) e baseou-se na pesquisa de anticorpos anti-HIV-1 no sangue pelo método de ELISA, sendo os resultados confirmados pela técnica de Imunofluorescência Indireta ou Western-Blot.

4.3.1 Critérios de inclusão

- Mulheres com idade igual ou maior que 16 anos;
- Gravidez vigente confirmada;
- Evidência de infecção pelo HIV-1 documentada por testes de anticorpos anti-HIV 1 e 2 (ELISA), confirmada por imunofluorescência e/ou Western Blot;
- Assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.3.2 Critério de exclusão

- Mulheres que não tiveram amostras coletadas para diagnóstico de ISTs após a inclusão no estudo.

No total, 250 gestantes formaram a coorte em questão; destas, 210 pacientes foram consideradas na análise, já que as pacientes com mais de uma gestação entre maio de 2005 e dezembro de 2007 tiveram apenas sua primeira gestação no período analisada. Diversas pacientes tiveram seus partos em 2008, sendo acompanhadas até o ano em questão.

4.4 Procedimentos do estudo

4.4.1 Obtenção do consentimento

As gestantes convidadas a participar do estudo receberam um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) com informações gerais sobre os objetivos e os procedimentos a serem realizados. Por se tratar de uma coorte em que diversas informações, algumas das quais não incluídas na presente análise, eram de interesse, o TCLE também contemplou avaliações realizadas no bebê.

Todas as participantes do estudo forneceram assinatura para o TCLE.

4.4.2 Entrevista e coleta de dados

Os dados foram coletados mediante avaliação clínica e entrevista orientada por formulário pré-estruturado, com registro de informações sociodemográficas, clínicas e laboratoriais.

Para a análise do presente estudo, todas as gestantes incluídas foram avaliadas em pelo menos um momento ao longo da gestação. Informações acerca de neonatos foram coletadas a partir de registro de prontuário de internação das gestantes para o parto.

As variáveis estão detalhadas a seguir:

a) Variáveis-resposta (diagnóstico de IST na gestação):

- Infecção por *Chlamydia trachomatis* e/ou *Neisseria gonorrhoeae*: definida como pesquisa urinária positiva, por técnica de PCR, de acordo com a bula do fabricante (PCR Cobas Amplicor – Roche);

- Sífilis: definida como VDRL reagente, em qualquer título, confirmado por um teste treponêmico (TPHA), na avaliação gestacional ou na maternidade;

- Hepatite B: definida pelas combinações de marcadores virais HbsAg+ e anti-HBc IgM+ (hepatite B aguda), ou HbsAg + e anti-HBc IgG + (hepatite B crônica), por metodologia ELISA (ELFA BioMérieux);
- Hepatite C: definida por sorologia anti-HCV reagente, por metodologia ELISA (ELFA BioMérieux);
- Infecção por Herpes simplex 2: definida por sorologia para HSV-2 IgG positiva, com índices $\geq 3,5$ em relação ao “cut-off” estabelecido pelo fabricante (índice $<0,9$, negativo; $>1,1$, positivo; Focus HerpeSelect 2 ELISA IgG).

A avaliação clínica e coleta de exames laboratoriais específicos para o diagnóstico de infecção pelo HPV também foi realizada; no entanto, não houve recursos para análise das amostras em quantidade suficiente. Por isso, o desfecho “infecção pelo HPV”, originalmente planejado para análise, não foi considerado.

b) Variáveis de morbimortalidade perinatal:

- idade gestacional no parto
- status das membranas no momento do parto
- tempo de hospitalização
- peso ao nascer
- APGAR no primeiro e quinto minutos
- natimorto como resultado do parto
- presença de má formação congênita
- complicações no parto ou pós-parto
- necessidade de incubadora após nascimento

c) Variáveis de exposição:

c1) Dados sociodemográficos:

- município de residência
- etnia
- grau de escolaridade
- situação conjugal
- renda familiar
- status da sorologia anti-HIV do parceiro

c2) Dados clínico-epidemiológicos e laboratoriais:

- momento do diagnóstico de infecção pelo HIV
- classificação clínico-imunológica da infecção pelo HIV
- forma de aquisição de infecção pelo HIV
- número de gestações e paridade prévia
- idade gestacional no início do Pré-Natal
- diagnóstico anterior de IST
- diagnóstico anterior de infecção oportunista
- diagnóstico anterior de tuberculose
- resultado de PPD (reator: maior ou igual a 5 mm)
- morte prévia de filho
- uso de tabaco
- uso de álcool
- uso de drogas ilícitas

- presença de fungo ou tricomoníase no colpocitológico
- visualização de lesão por HPV ou herpes no exame ginecológico.

A entrada de dados foi realizada a partir da utilização do software comercial Teleform (versão padrão 6.1, produzido pela Cardiff Inc.), mediante escaneamento dos formulários e processamento sob forma de imagens digitais. O uso do Teleform possibilitou a exportação automática, o controle de qualidade, a validação e o armazenamento seguro dos dados coletados.

4.5 Local da realização dos exames laboratoriais

Os exames sorológicos para sífilis, hepatite B e hepatite C foram realizados no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Geral de Nova Iguaçu. Esse laboratório está certificado pelo Colégio Americano de Patologia Clínica (CAP) para realização da sorologia para estes patógenos. Os exames sorológicos para HSV-2 foram realizados no Laboratório de Imunologia do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/FIOCRUZ.

A pesquisa de *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* na urina foi realizada no Laboratório do Departamento de Doenças Infecciosas do Hospital Federal dos Servidores do Estado.

4.6 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com Seres Humanos do Hospital Geral de Nova Iguaçu (HGNI), local onde as pacientes incluídas foram acompanhadas e os dados coletados, com aprovação em 2005. Também foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INI-FIOCRUZ em 17 de Janeiro de 2005, assim como o formulário de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a ser oferecido para as pacientes elegíveis para o estudo.

Todas as informações coletadas nos questionários foram armazenadas de forma segura, e a identidade dos participantes foi preservada, garantindo a confidencialidade dos dados.

4.7 Análise estatística

Os dados coletados foram analisados utilizando os softwares STATA versão 9 e SPSS versão 20. Inicialmente foi feita uma análise descritiva dos dados, com aferição das frequências absolutas e relativas das variáveis categóricas e cálculo da média, desvio-padrão (DP), mediana e intervalo interquartilico (IQR) para as variáveis contínuas, visando a caracterização da população estudada. Na análise comparativa, utilizou-se o teste do Qui-quadrado para variáveis categóricas e o teste t de Student para variáveis contínuas.

O modelo de regressão logística foi utilizado para análise das variáveis. No modelo não ajustado a associação de cada variável de exposição com a variável de desfecho foi testada isoladamente. Aquelas que apresentarem um nível de significância de até 20% ($p \leq 0,20$) foram selecionadas para a inclusão no modelo ajustado; consideramos após a análise final as variáveis significativas em nível de 5% ($p \leq 0,05$).

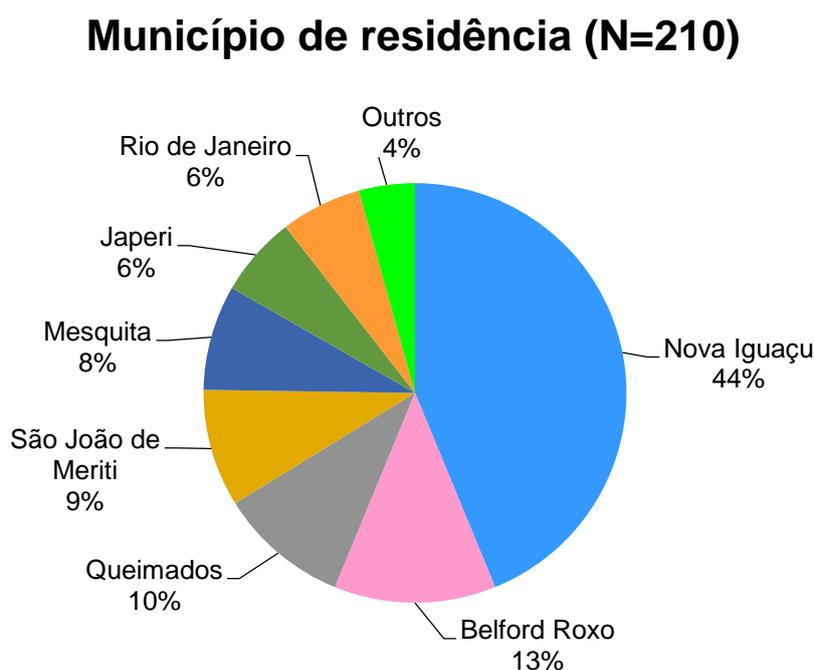
5 RESULTADOS

5.1 Características da coorte

5.1.1 Dados sociodemográficos

A média de idade das 210 gestantes incluídas no estudo foi de 26 anos, com mediana de 25 anos, desvio-padrão de 6,2 e intervalo interquartilico de 21-30 anos. Pouco menos da metade das pacientes (43,8%) acompanhadas residia em Nova Iguaçu. Os outros municípios com maior representatividade foram Belford Roxo (13%), Queimados (10%), São João de Meriti (9%) e Rio de Janeiro (8%) – figura 8.

Figura 8 - Distribuição das gestantes soropositivas para HIV acompanhadas entre 2005 e 2008 no HGNI, de acordo com município de residência



Ao todo, 59 pacientes (28%) se declararam de etnia branca. A maioria das pacientes da coorte era de etnia negra (34,8%) ou parda/mulata (36,7%); apenas 1 paciente referia ser de etnia indígena.

Na data da primeira consulta de Pré-Natal, 74,9% das gestantes referiam viver em união com parceiro. O status sorológico do parceiro no momento da entrevista era conhecido por 73,1% das pacientes, sendo 50,7% soropositivos e 49,3% soronegativos. Dos 53 parceiros sem sorologia conhecida, 34 ainda não

havia sido testados, oito desconheciam o diagnóstico da parceira e onze se recusavam a realizar o teste.

Com relação ao nível de escolaridade, 60% das gestantes tinham primeiro grau incompleto. O percentual de analfabetismo autodeclarado foi de 2,4%, e 13,9% das pacientes tinham segundo grau completo. Cerca de 60% das pacientes referiam renda familiar de até 1 salário mínimo; destas, 31,5% (N=39) não apresentavam qualquer fonte de renda – tabela 3.

Tabela 3 - Características sociodemográficas das gestantes soropositivas para HIV acompanhadas entre 2005 e 2008 no HGNI

Características	N (%)
Município de residência (N=210)	
Nova Iguaçu	92 (43,8)
Outros	118 (56,2)
Etnia (N=210)	
Branços	59 (28,1)
Não brancos	151 (71,9)
Status conjugal (N=209)	
Unidas	166 (79,4)
Não unidas	43 (20,6)
Status sorológico do parceiro (N=197)	
Soropositivo	73 (37,1)
Negativo	71 (36,0)
Desconhecido	53 (26,9)
Nível de escolaridade (N=208)	
1º grau incompleto	125 (60,1)
1º grau completo ou maior	83 (39,9)
Renda mensal (N=204)	
Até 1 salário mínimo	124 (60,8)
Mais de 1 salário mínimo	80 (39,2)

5.1.2 Dados clínicos

História prévia de tabagismo foi referido por 35,7% das pacientes, enquanto 43,7% e 18% relataram ingestão habitual de bebidas alcoólicas e uso prévio de drogas ilícitas (não especificadas), respectivamente.

As gestantes incluídas na análise tinham em média 3,3 gestações prévias (DP=1,9; intervalo 1-12), incluindo a atual, com paridade prévia de 1,8 (DP=1,7). Episódio prévio de alguma IST e tuberculose foi relatada por 16,4% e 4,4% das pacientes, respectivamente. O percentual de PPD reator (maior ou igual a 5 mm) entre aquelas que haviam realizado este exame até a inclusão no estudo foi de 20,6%. Apenas cinco gestantes (2,4%) apresentavam história prévia de infecção oportunista (nenhuma delas com histórico de tuberculose), com 14 (7,1%) classificadas como estágio B1-C3 de infecção pelo HIV.

Quase 80% das pacientes relatavam forma de contágio heterossexual, e 67,1% haviam recebido o diagnóstico de infecção pelo HIV durante a gestação em curso. O início do Pré-Natal das pacientes foi em média com 23,6 semanas de gestação. Um total de 21 pacientes (13,7%) relatava óbito prévio de filho, sendo dois deles comprovadamente relacionados ao HIV – tabela 4.

Tabela 4 - Dados de história médica/gestacional das gestantes soropositivas para HIV acompanhadas entre 2005 e 2008 no HGNI

Dados Clínicos	N (%)
Histórico de tabagismo (N=207)	
Sim	74 (35,7)
Não	133 (64,3)
Histórico de etilismo (N=206)	
Sim	90 (43,7)
Não	116 (56,3)
Uso prévio de drogas ilícitas (N=206)	
Sim	37 (18,0)
Não	169 (82,0)
IST prévia (N=207)	
Sim	34 (16,4)
Não	173 (83,6)
Tuberculose prévia (N=206)	
Sim	9 (4,4)
Não	197 (95,6)
PPD reator (N=131)	
Sim	27 (20,6)
Não	104 (79,4)
Infecção oportunista prévia (N=208)	
Sim	5 (2,4)
Não	203 (97,6)
Forma de aquisição do HIV (N=200)	
Sexual	159 (79,5)
Outras	41 (20,5)
Diagnóstico de infecção pelo HIV (N=207)	
Gestação atual	139 (67,1)
Anterior	68 (32,9)
Classificação HIV (N=197)	
A1-A3	183 (92,9)
B1-C3	14 (7,1)
Morte prévia de filho (N=153)	
Sim	21 (13,7)
Não	132 (86,3)

5.1.3 Avaliação ginecológica

Aproximadamente 78% das pacientes da coorte foram submetidas à avaliação ginecológica. A observação de estruturas fúngicas no “wet mount” e de *Trichomonas sp.* ocorreu em respectivamente 26,9% e 13,6% das gestantes. O exame clínico detectou lesões compatíveis com HPV genital em 4,3% das pacientes. Duas pacientes apresentavam lesões por HPV nas três topografias avaliadas (anal, vaginal e cervical). A visualização de úlceras genitais, sugestivas de lesão por vírus herpes simplex tipo 2, ocorreu em 3,7% das pacientes. Uma das pacientes apresentava de forma concomitante lesão por herpes e por HPV em topografias cervical e vaginal. A tabela 5 esquematiza os achados da avaliação ginecológica das pacientes incluídas no estudo.

Tabela 5 - Avaliação ginecológica das gestantes soropositivas para HIV acompanhadas entre 2005 e 2008 no HGNI

Avaliação ginecológica	N (%)
Presença de fungo no wet mount (N=160)	
Sim	43 (26,9)
Não	117 (73,1)
Tricomoníase (N=162)	
Sim	22 (13,6)
Não	140 (86,4)
Visualização de lesão anal por HPV (N=163)	
Sim	2 (1,2)
Não	161 (98,8)
Visualização de lesão vaginal por HPV (N=163)	
Sim	7 (4,3)
Não	156 (95,7)
Visualização de lesão cervical por HPV (N=163)	
Sim	5 (3,1)
Não	158 (96,9)
Visualização de lesão por HPV - qualquer local (N=163)	
Sim	7 (4,3)
Não	156 (95,7)
Visualização de úlcera genital (N=163)	
Sim	6 (3,7)
Não	157 (96,3)

5.1.4 Dados de desfecho gestacional

A média de idade gestacional no momento do parto foi de 38,1 semanas, com média de tempo de hospitalização de 3,6 dias. O peso médio dos recém-nascidos foi de 2966g (DP: 514g). Cerca de 1/4 das pacientes apresentava membranas rotas no momento do parto. Índice de APGAR maior ou igual a sete, no primeiro e quinto minutos de vida, foi atribuído a 89% e 96,2% dos bebês, respectivamente. Dentre 196 pacientes avaliadas, houve quatro natimortos. Três bebês (1,6%) apresentaram má formação congênita (ânus imperfurado, PCA mínimo e hemangioma). Complicações no momento do parto ou pós-parto ocorreram em 8,7% das gestações; 56,3% dos bebês nascidos nestas circunstâncias necessitaram de incubadora – tabela 6.

Tabela 6 - Desfechos gestacionais das gestantes soropositivas para HIV acompanhadas entre 2005 e 2008 no HGNI

Desfechos gestacionais	N (%)
Membranas no momento do parto (N=184)	
Rotas	47 (25,5)
Íntegras	137 (74,5)
APGAR no 1° minuto (N=181)	
Até 6	20 (11,0)
7 ou mais	161 (89,0)
APGAR no 5° minuto (N=182)	
Até 6	7 (3,8)
7 ou mais	175 (96,2)
Natimorto (N=196)	
Sim	4 (2,0)
Não	192 (98,0)
Má formação congênita (N=185)	
Sim	3 (1,6)
Não	182 (98,4)
Complicações periparto (N=184)	
Sim	16 (8,7)
Não	168 (91,3)
Necessidade de incubadora (N=16)	
Sim	9 (56,3)
Não	7 (43,7)

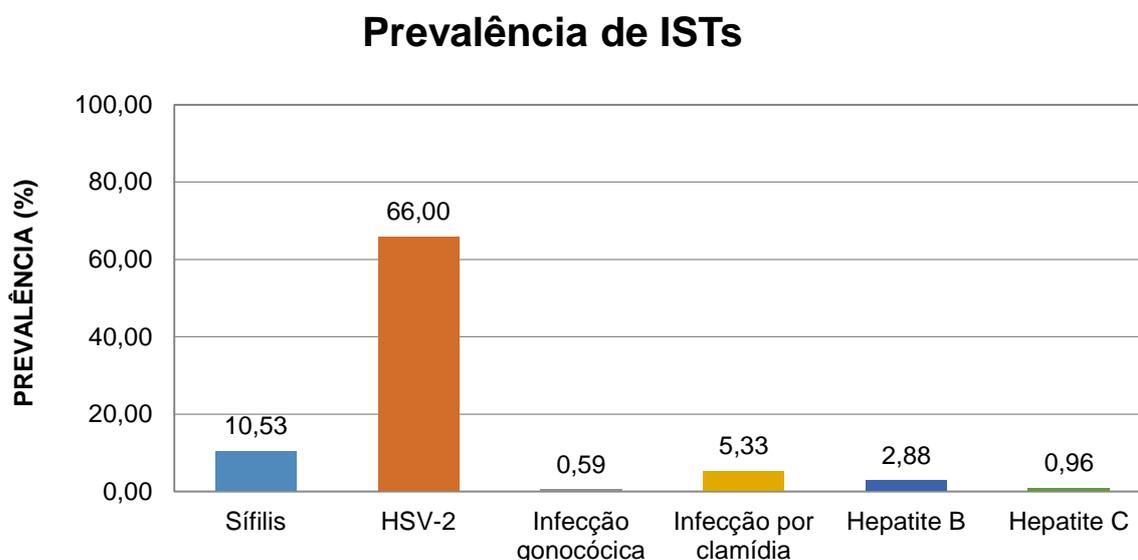
5.2 Prevalência de ISTs na coorte

Cada uma das 210 gestantes incluídas no estudo teve pelo menos uma aferição relacionada aos desfechos de interesse, isto é, realizou teste diagnóstico para ao menos uma IST. No total, 137 pacientes (65,2%) tiveram diagnóstico de IST, enquanto 73 (34,8%) não apresentaram IST. Cento e cinquenta e sete pacientes (74,7%) foram testadas para todas ISTs de interesse.

Apenas uma paciente não teve o resultado de VDRL disponível, e duas pacientes não realizaram sorologias para hepatites virais. Cento e noventa e uma pacientes (91%) tiveram resultado de sorologia para HSV-2 disponível. Houve menor cobertura dos testes para gonococo e clamídia, com 41 pacientes (19,6%) sem essa avaliação.

A figura 9 mostra a prevalência das ISTs na coorte de gestantes do estudo.

Figura 9 - Prevalência de ISTs em gestantes soropositivas para HIV acompanhadas entre 2005 e 2008 no HGNI



Todas as prevalências foram calculadas utilizando-se no numerador o número de testes positivos e no denominador o número de pacientes testadas, à exceção de sífilis, cuja prevalência foi calculada pelo somatório dos casos de sífilis durante o Pré-Natal e o momento do parto, excluindo as duplicidades (pacientes com os dois exames positivos).

A figura 10 considera as pacientes testadas para todas ISTs (n=157), e mostra a distribuição das pacientes de acordo com o número de ISTs diagnosticadas, excluindo a infecção pelo HIV. No grupo de pacientes testadas para todas ISTs, 111 gestantes (70,7%) tiveram ao menos uma IST, e 46 tiveram todos os testes diagnósticos negativos. Oitenta e duas pacientes (52,2%) tiveram sorologia positiva apenas para HSV-2, e cinco (3,2%) tiveram teste positivo apenas para sífilis. A co-infecção mais comum foi sífilis/HSV-2, presente em 12 pacientes (63,2% das pacientes com sífilis), seguida de clamídia + herpes (6 pacientes) e hepatite B + herpes (3 pacientes) – figura 11. Nenhuma paciente apresentou diagnóstico de 4 ou mais ISTs.

Figura 10 - Número de ISTs diagnosticadas (excluindo infecção pelo HIV) em gestantes soropositivas para HIV acompanhadas entre 2005 e 2008 no HGNI – subgrupo com testagem para todas ISTs de interesse

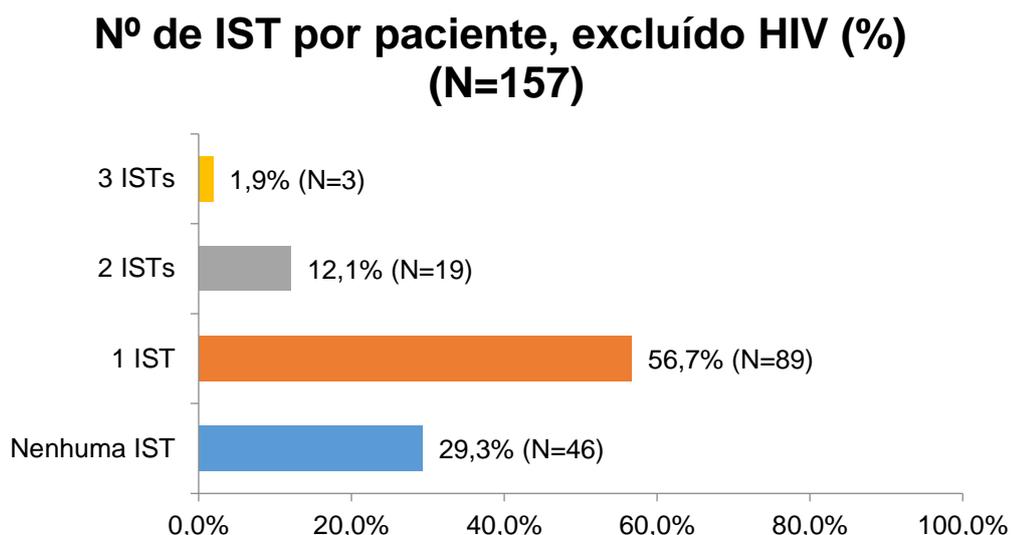
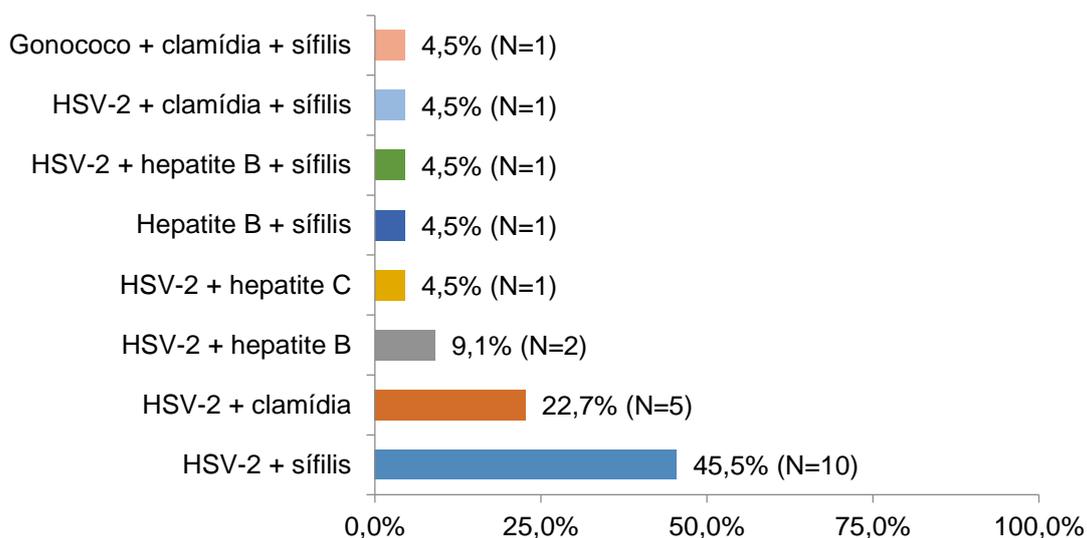


Figura 11 - Co-infecções (excluindo infecção pelo HIV) em gestantes soropositivas para HIV acompanhadas entre 2005 e 2008 no HGNI – subgrupo com testagem para todas ISTs de interesse

**Perfil de Co-infecções, excluído HIV (%)
(N=22)**



A sífilis foi a única IST com realização de testes diagnósticos em dois momentos distintos, a primeira à entrada na coorte e a segunda durante a internação para o parto. A prevalência de sífilis durante o Pré-Natal foi de 9,62% (65% das pacientes com título de VDRL entre 1:1 e 1:4), e no momento do parto, a positividade do VDRL chegou a 6,21%. A prevalência total de sífilis durante a gestação foi de 10,53%. Apenas uma paciente com exame negativo para sífilis na primeira amostra teve exame positivo no parto, com VDRL 1:4. Houve um caso de elevação de títulos entre os dois exames (1/2 → 1/8); outra paciente teve manutenção de título elevado apesar de tratamento (1/64). Considerando que todas as pacientes com diagnóstico de sífilis durante a gestação foram tratadas, a taxa de reinfecção/falha de tratamento foi de 10%.

As sorologias para HBV evidenciaram contato prévio com o vírus em 17,3% das pacientes, de acordo com sorologia Anti-Hbc e/ou HbsAg positiva. Estimou-se em 13,9% a cobertura vacinal para hepatite B entre as gestantes incluídas, baseado em pacientes com Anti-Hbs.

5.3 Fatores associados à ocorrência de ISTs

As diferentes características demográficas, clínicas e de avaliação ginecológica foram comparadas tendo como base a presença ou não de IST nas pacientes que compuseram esta coorte.

5.3.1 Fatores sociodemográficos

Não houve diferença significativa entre os dois grupos, no que diz respeito à média de idade (26 anos em pacientes com IST x 25 anos em pacientes sem IST; $p>0,2$), município de residência (69,6% de prevalência de ISTs em Nova Iguaçu x 61,9% em outros municípios; $p=0,25$) ou etnia (59,3% de prevalência de ISTs em pacientes brancas x 67,6% em não brancas; $p=0,26$). O mesmo ocorreu na análise de renda familiar (prevalência de ISTs em pacientes com até 1 salário mínimo de renda de 64,5%, e prevalência em pacientes com mais de um salário mínimo de 66,3%; $p=0,80$) e escolaridade (67,2% de prevalência quando 1º grau incompleto x 62,7% em gestantes com 1º grau completo; $p=0,5$).

Na análise de variáveis relacionadas ao parceiro sexual, não se detectou diferença na ocorrência de ISTs em pacientes com união com parceiro, em relação àquelas sem união (64,5% x 69,8% respectivamente; $p=0,51$). Por outro lado, o status sorológico do parceiro se associou à presença de ISTs nas gestantes, sendo a prevalência destas infecções maior quando o parceiro apresentou sorologia negativa para HIV, de forma significativa.

5.3.2 Fatores clínicos

A prevalência de ISTs foi levemente superior nas pacientes usuárias de substâncias, porém sem diferenças significativas (67,6% x 63,2%; $p=0,53$; 66,7% x 62,9%; $p=0,58$; 70,3% x 63,3; $p=0,42$, para tabaco, álcool e drogas ilícitas, respectivamente).

Pacientes com diagnóstico de IST anterior à gestação tiveram prevalência de ISTs de 67,7%, enquanto naquelas sem histórico de IST a mesma foi de 65,9% ($p=0,84$).

Houve diferença estatisticamente significativa no número de gestações e paridade prévia entre os dois grupos, sendo a média de ambas variáveis superior nas pacientes com IST quando comparadas ao grupo sem IST. Morte prévia de filho e aquisição do HIV por via sexual também se associaram à maior prevalência de

ISTs nos grupos. Para todas essas variáveis o p valor foi inferior a 0,05. Diagnóstico prévio de tuberculose e PPD reator também apresentaram associação com ISTs, com $p < 0,2$, sendo incluídos no modelo multivariado inicial.

5.3.3 Fatores ginecológicos

Nenhuma variável relacionada à avaliação ginecológica se relacionou de forma estatisticamente significativa com ocorrência de ISTs. A ausência de fungo no “wet mount”, no entanto, teve associação com $p < 0,2$, sendo portanto incluída no modelo de regressão logística.

As ISTs foram mais frequentes em pacientes em que se detectou infecção por *Trichomonas sp.*, porém sem significância estatística (77,3% x 63,6%; $p = 0,21$). Em pacientes com lesão por HPV ou úlcera genital, a prevalência de ISTs foi inferior àquela encontrada em pacientes sem lesões, com p valor superior a 0,2.

A tabela 7 lista as variáveis associadas à ocorrência de ISTs com p-valor menor que 0,2, que foram incluídas no modelo multivariado inicial.

Tabela 7 - Fatores associados à ocorrência de ISTs em gestantes soropositivas para HIV acompanhadas entre 2005 e 2008 no HGNI – análise univariada (p<0,2)

Variável	Com IST	Sem IST	Valor de p
Número de gestações (média)	3,6	2,75	0,0015
Paridade prévia (média)	2,1	1,33	0,0016
Tuberculose prévia			
Sim	8 (88,9)	1 (11,1)	0,139
Não	128 (65,0)	69 (35,0)	
Morte prévia de filho			
Sim	18 (85,7)	3 (14,3)	0,046
Não	84 (63,6)	48 (36,4)	
Forma de aquisição do HIV			
Sexual	112 (70,4)	47 (29,6)	0,001
Outras	18 (43,9)	23 (56,1)	
Status sorológico do parceiro			
Soropositivo	40 (54,8)	33 (45,2)	0,035
Negativo	49 (71,0)	20 (29)	
Desconhecido	46 (74,1)	16 (25,8)	
Resultado de PPD			
Reator	21 (77,8)	6 (22,2)	0,115
Não reator	64 (61,5)	40 (38,5)	
Presença de fungo no wet mount			
Sim	24 (55,8)	19 (44,2)	0,113
Não	81 (69,2)	36 (30,8)	

Após diversas tentativas, o modelo que mais se adequou incluiu apenas a variável “número (média) de gestações”, com OR de 1,33 (IC: 1,11-1,59) e p valor de 0,002 – tabela 8.

Tabela 8 - Fator associado à ocorrência de ISTs em gestantes soropositivas para HIV acompanhadas entre 2005 e 2008 no HGNI – regressão logística

Variável	p valor - Análise multivariada	OR (IC 95%)
Número de gestações (média)	0,002	1,33 (1,11-1,59)

5.4 Desfechos gestacionais

Nesta análise, os diversos desfechos gestacionais foram analisados, tomando-se como variáveis de exposição as ISTs. As variáveis “média de tempo de hospitalização” (4,05 dias x 3,35 dias; $p=0,08$), “presença de má formação congênita” (4,9% x 0%; $p=0,01$) e “necessidade de incubadora” (100% x 41,7%; $p=0,04$) apresentaram $p<0,2$. Em todas elas o desfecho adverso foi mais frequente no grupo de pacientes sem ISTs.

Para as outras variáveis de desfecho, não houve qualquer associação com o diagnóstico de ISTs durante a gestação.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo objetivou, através da coleta de uma extensa gama de dados demográficos e clínicos de gestantes infectadas pelo HIV, e da análise da presença de ISTs através de métodos laboratoriais de elevada sensibilidade e especificidade, aferir a prevalência dessas infecções e identificar características a elas associadas, sobre as quais seria possível intervir para uma redução da morbimortalidade materna e fetal e possivelmente reduzir a transmissão do HIV na população.

Abaixo são analisados os diferentes resultados do estudo e seus possíveis impactos na assistência médica desta população.

6.1 Dados demográficos

As características demográficas da coorte evidenciaram diversos aspectos importantes. Menos da metade das pacientes (43,8%) acompanhadas residia em Nova Iguaçu, demonstrando a importância do HGNI como centro de referência para diversos municípios da Baixada Fluminense no acompanhamento de gestantes com infecção pelo HIV. É importante ressaltar que algumas destas localidades, que até hoje referenciam pacientes ao HGNI para atendimento, integram a lista dos 20 municípios com maior taxa de detecção de casos de AIDS por 100.000 habitantes na Região Sudeste, entre 2001 e 2012 – Rio de Janeiro (4°), Japeri (5°), Belford Roxo (10°) e Queimados (18°) (BRASIL 2013).

Menos de 30% das pacientes eram brancas, o que é compatível com o grau de miscigenação da população da qual elas são provenientes. Este percentual é, no entanto, pequeno quando comparado com as gestantes infectadas pelo HIV no Brasil, entre 2000 e 2013 (48,1% de raça branca). Com relação ao nível cultural, nossa população de estudo se assemelha bastante ao restante do país, com índices muito próximos de analfabetismo (2,4% x 2,7%), pacientes com 1° grau incompleto (60% x 60,6%) e pacientes com 2° grau completo (13,9% e 12,4%). A renda familiar de nossas pacientes (60,8% até 1 salário mínimo) é representativa do baixo nível socioeconômico da população residente na Baixada Fluminense.

As gestantes tinham histórico pouco expressivo de doenças associadas ao HIV. O número de casos de tuberculose, infecções oportunistas anteriores e mesmo

de ISTs diagnosticadas no passado é notavelmente baixo, e são dados compatíveis com a média de idade das pacientes e pouco tempo provável de infecção pelo HIV. A grande maioria das pacientes, de forma esperada, se encontrava em estágio inicial da doença.

Dentre as nove pacientes com episódio prévio de tuberculose, cinco (55,5%) haviam descoberto o HIV apenas na gestação atual. Não é possível avaliar se as pacientes já apresentavam infecção pelo HIV quando adquiriram esta infecção, mas a alta prevalência de co-infecção sugere este panorama e reflete possivelmente oportunidades perdidas de um diagnóstico mais precoce de infecção pelo HIV.

A via de contágio predominante na coorte, conforme esperado, foi a via sexual. O início tardio do Pré-Natal das pacientes, em média já próximo ao fim do segundo trimestre de gravidez, reflete a morosidade de diagnóstico de gestação e procura de atendimento médico. É também indicativo do retardo da chegada de cada paciente até o serviço de referência e fruto da falta de informação das pacientes e sua dificuldade em reconhecer a importância de um acompanhamento Pré-Natal completo.

A avaliação ginecológica das pacientes permitiu a detecção de infecção fúngica e tricomoníase em um percentual elevado de casos. Permitiu também a visualização de lesões sugestivas de infecção por HPV e HSV-2; entretanto, sabemos que são comuns lesões microscópicas ou mesmo a presença do HPV sem lesão identificável. O HSV-2 também pode apresentar reativação sem úlcera genital visível. Testes mais sensíveis para detecção destes patógenos não foram realizados, o que reduziu a importância destes achados e subestimou sua prevalência.

6.2 Prevalência de ISTs

A prevalência de ISTs nesta coorte de gestantes é em grande parte reflexo da prevalência destas infecções na população brasileira como um todo. Nosso país é considerado de baixa endemicidade para hepatites virais e infecção gonocócica; por outro lado, a sífilis é notadamente uma infecção prevalente em diversos grupos. Por se tratar de uma população jovem e sexualmente ativa, algumas destas prevalências superam aquelas encontradas em grupos de menor risco.

A prevalência de sífilis durante a gestação nestas gestantes (10,53%) foi bastante elevada, sendo maior do que na maioria dos estudos comparativos no

Brasil e no continente africano (Mwapasa *et al.* 2006; Szwarcwald *et al.* 2007; Travassos *et al.* 2012). Possivelmente, o valor encontrado é um pouco superestimado, já que a maioria das pacientes apresentou título de VDRL baixo. No entanto, trabalho publicado por Campos *et al.* em 2008, comparando o VDRL com métodos treponêmicos de grande sensibilidade e especificidade, encontrou taxa de concordância próxima a 100%, mesmo em resultados de VDRL de 1:1, concluindo que mesmo títulos baixos devem ser valorizados e tratados em gestantes. É importante ressaltar que as pacientes com VDRL positivo na nossa coorte também tiveram confirmação por método treponêmico, com concordância de 100%.

Considerando apenas como portadoras de sífilis no momento do parto as pacientes portadoras de título elevado na primeira coleta que não obtiveram queda dos mesmos na segunda coleta, ou piora dos títulos em relação à primeira coleta, ou positividade do segundo teste após primeiro teste negativo, a prevalência de sífilis na maternidade foi de 1,86%. Este dado tem implicação direta no risco de aquisição de sífilis congênita pelos bebês destas gestantes, e se deve provavelmente à reinfecção por dificuldades de tratamento do parceiro e uso inconsistente de preservativos. A importância da coleta de um teste de triagem de sífilis no momento do parto é uma medida que visa captar pacientes que porventura tenham perdido o Pré-Natal ou não o tenham realizado de forma plena, além de pacientes que, mesmo em acompanhamento Pré-Natal, não tenham realizado teste de VDRL prévio ou que possam ter se reinfectado após tratamento adequado. Sua importância ainda é elevada em nosso país e em muitos outros, tendo em vista que a cobertura da testagem para sífilis durante o Pré-Natal ainda é insuficiente (OMS 2012d; Newman *et al.* 2013).

As prevalências de infecção gonocócica e por clamídia foram baixas, com índices inferiores aos encontrados em outros países da região das Américas (OMS 2008). Comparando com dados brasileiros, em amostras de pacientes de diversos grupos, gestantes ou não, e com ou sem HIV, a prevalência destas infecções em nossa coorte também foi quase sempre inferior (Piazzetta *et al.* 2011, Rodrigues *et al.* 2011, Travassos *et al.* 2012, De Lima *et al.* 2014).

A OMS estabelece, como valores limítrofes a serem utilizados como norteadores de políticas de saúde nas populações gerais, taxas de prevalência de 5% para ISTs curáveis (até 10% em subpopulações como profissionais do sexo e jovens) e de 1% de sífilis em gestantes. Acima destes valores, considera-se que o ônus causado pelas ISTs, tanto na esfera econômica como na social, e ainda em

termos de saúde pública, é muito elevado (BRASIL 2008b). Nesse contexto, a maior preocupação é a elevação associada da taxa de transmissão de HIV, gerando um ciclo vicioso em que a aquisição de uma IST favorece a aquisição de outra.

Em nossa casuística, a taxa de ISTs curáveis e de sífilis foi superior a estes limites. Particularmente, a prevalência de sífilis foi muito elevada. Estes dados evidenciam o elevado impacto das ISTs na população jovem da Baixada Fluminense, possivelmente resultando em aceleração da epidemia de AIDS nesta região.

A prevalência de sorologia positiva para HSV-2 também foi alta em nossa coorte, mesmo com utilização de teste diagnóstico específico para o vírus tipo 2, com “cut-off” acima do determinado pelo fabricante, de modo a aumentar ainda mais a especificidade do teste (Nascimento *et al.* 2007). Esta prevalência elevada, em um grupo de pacientes de baixa média de idade, é bastante significativa e reflexo da exposição precoce ao vírus; em sua maioria, provavelmente, por via sexual. Por se tratar de um teste sorológico, não é possível estimar o tempo de infecção; é possível que algumas pacientes a tenham adquirido no momento do nascimento, por via vertical.

O HSV-2, tanto prevalente como incidente, é uma das infecções mais fortemente associadas ao HIV, e é parcialmente responsável pela disseminação rápida do vírus em diversos países, particularmente no continente africano. Este conceito foi a diretriz de diversos estudos de intervenção já realizados, com o objetivo de interferir diretamente na evolução de infecções, muitas vezes assintomáticas, e avaliar o impacto de tais medidas na incidência de HIV em determinadas populações.

Tais intervenções terapêuticas reduziram o impacto das ISTs, removendo este importante cofator da aquisição do HIV e tornando a transmissão do HIV menos eficiente. Isto já foi comprovado na prática em diversas regiões. Países onde o controle das ISTs é inadequado foram, ao longo do tempo, mais vulneráveis à epidemia da AIDS, enquanto melhorias no controle das ISTs ocorreram em paralelo ou precederam declínios na prevalência e incidência de HIV em diversas regiões. Recentemente, diversos países reportaram alterações significativas em suas taxas de incidência e prevalência de ISTs. No Cambódia, Quênia e Tailândia houve estabilização e mesmo queda das taxas de prevalência de infecção pelo HIV, tanto em populações de alto risco como na população geral, de forma concomitante ou em seguida à redução das ISTs (Steen *et al.* 2009). Outro exemplo importante, o Sri

Lanka obteve um controle eficiente das ISTs antes da introdução do vírus do HIV naquele país, o que resultou em uma epidemia de AIDS branda por mais de duas décadas, apesar de guerra civil prolongada e baixas taxas de circuncisão da população masculina (Steen *et al.* 2009). Por outro lado, na China, com a liberalização econômica na década de 1980, e a conseqüente piora no controle das ISTs, seguiu-se uma epidemia de HIV de rápido crescimento. Assim, o controle das ISTs curáveis parece ser um preditor confiável de um controle mais eficaz da epidemia do HIV.

Estudos de intervenção controlados, no entanto, têm resultados variáveis. Apesar de evidências de que o uso de antivirais reduz a eliminação genital do HSV-2 em pacientes infectados pelo HIV (Wald *et al.* 1997; Schacker *et al.* 1998), na maioria dos estudos não houve impacto na transmissão do HIV.

Um importante estudo realizado na Tanzânia, na década de 1990, demonstrou redução de 38% na incidência de HIV, após tratamento amplo de ISTs baseado em abordagem sindrômica (Grosskurth *et al.* 1995). No entanto, outros estudos de intervenção, particularmente com uso de terapia supressiva de HSV-1 e HSV-2, não mostraram redução nesta taxa (Watson-Jones *et al.* 2008; Celum *et al.* 2008,2010; Lingappa *et al.* 2009). A magnitude do impacto do controle de ISTs sobre a epidemia da AIDS ainda é controversa e provavelmente só será esclarecida com novos estudos com número maior de pacientes.

As prevalências de hepatites virais em nossa coorte foram baixas, aproximando-se das taxas encontradas na população brasileira, de baixa endemicidade para estas infecções. É notável também a baixa cobertura de vacina para hepatite B, tendo em vista sua implementação no calendário vacinal obrigatório há muitos anos e sua elevada eficácia em esquema de três doses durante a infância. Esta baixa cobertura vacinal reflete a dificuldade de acesso aos serviços de saúde e falta de informação da população como um todo. É importante salientar que é a única IST analisada para a qual dispomos de vacina eficaz

A prevalência de hepatite B em nosso estudo pode ter sido superestimada, tendo em vista que, dentre as seis pacientes com HbsAg +, três tinham também anti-HBs, sendo que uma delas apresentava ainda Anti-Hbc positivo. A interpretação destas sorologias não é simples, podendo decorrer de erros laboratoriais, ou de pacientes evoluindo para cura de infecção aguda, não apresentando, portanto, infecção crônica pelo HBV.

Um grande número de pacientes apresentou outra IST além da infecção pelo HIV (137 - 65,2%); o percentual é ainda maior (70,7%) quando se considera apenas as gestantes testadas para todas ISTs. Foi também expressivo o percentual de gestantes portadoras de duas ou mais ISTs além do HIV (14%), sugerindo a tendência de “cluster” de ISTs, já observada em outras populações (Wagner *et al.* 1994; Miller *et al.* 2008; Brasil 2008; OMS 2013), na população de gestantes da Baixada Fluminense.

6.3 Fatores associados a ISTs

As características demográficas mostram que os dois grupos (com e sem ISTs) são bem semelhantes e, portanto, comparáveis.

Com a análise de todos os dados, obtivemos, ao término da regressão logística, uma única variável que permaneceu estatisticamente relacionada à ocorrência de ISTs. O número médio de gestações foi superior entre as pacientes com ISTs, em relação às pacientes sem ISTs, com p valor inferior a 0,05. Possivelmente, em um estudo com maior número de pacientes, com desenho prospectivo, seria possível aferir outros fatores relacionados a ISTs em gestantes.

Os resultados do estudo reforçam o conceito de que o grau de exposição de um indivíduo às ISTs, aqui representada indiretamente pelo número de gestações, se relaciona diretamente à aquisição das mesmas. Este efeito já foi observado em outros países. Como exemplo, no Zimbábue, a diminuição na incidência de HIV observada nos últimos anos decorreu principalmente da redução do número médio de parceiros sexuais dos indivíduos (Halperin *et al.* 2011).

É possível reivindicar melhorias nos serviços de tratamento de gestantes infectadas pelo HIV, implementar como rotina testes diagnósticos mais acurados e incentivar o suporte social tendo como objetivo o fortalecimento dos métodos de convocação de parceiro para tratamento. No entanto, o achado do estudo comprova que a educação sexual e métodos comportamentais devem ser continuamente estimulados, como forma de reduzir a exposição de cada indivíduo ao vírus. Cada paciente que chega ao serviço com diagnóstico de infecção por HIV, muitas vezes com outras ISTs associadas, representa uma falha do sistema, uma oportunidade perdida de intervenção precoce. Há necessidade de ações que antecedam a fase sexualmente ativa, ações voltadas principalmente para a educação e prevenção. Novos episódios de ISTs em pacientes portadores de infecção pelo HIV representam

tipicamente exposições sexuais desprotegidas, em que o HIV também pode ter sido transmitido para o parceiro sexual (Lewis *et al.* 2012).

A principal contribuição do estudo talvez seja o alerta para as autoridades de saúde, já que seus resultados apontam para uma prevalência elevada de doenças preveníveis. O uso de preservativo, como método de prevenção de todas as infecções aqui estudadas, mais uma vez se destaca e deve ser mais do que nunca incentivado e promovido pelas entidades, tendo como base não apenas os serviços de saúde, como outras instituições públicas, como escolas. No entanto, sabe-se que o incentivo (e financiamento) a mudanças comportamentais têm custo elevado e, comumente, efeito transitório (Fox & Fidler 2010). Apesar de resultados controversos de estudos de intervenção, modelos matemáticos já demonstraram que a detecção e tratamento de ISTs é custo-efetiva e pode prevenir a transmissão do HIV (Chesson & Pinkerton 2000; Farley *et al.* 2003), com impacto de até 27%, independente de outras intervenções (Rothenberg *et al.* 2000), em especial em locais de baixa renda, onde apenas 1/3 dos programas de controle de HIV realizam triagem rotineira de ISTs (Spaar *et al.* 2010). Estas ações devem ser incentivadas, em conjunto com as mudanças comportamentais, de modo a atuarmos de forma plena na prevenção de ISTs e da transmissão do HIV.

6.4 Desfechos gestacionais

Os desfechos gestacionais avaliados no estudo diziam respeito principalmente ao recém-nato, e o objetivo do estudo era avaliar o impacto das ISTs neste desfecho.

A análise não foi completa, na medida em que desfechos como aquisição de hepatites virais, dados acerca de doença gonocócica e testes diagnósticos de sífilis e hepatites virais no bebê não fizeram parte dela. No entanto, considerando as variáveis incluídas, ao contrário do esperado, alguns desfechos foram mais frequentes no grupo de pacientes sem ISTs.

Uma possível explicação é de que o tratamento das ISTs possa ter igualado o risco de eventos gestacionais adversos entre os grupos; estes, por serem raros, levaram ao resultado encontrado ao se concentrarem no grupo de pacientes sem infecções. O baixo número de eventos adversos impediu uma análise mais adequada do impacto das ISTs, o que possivelmente poderia ser evitado em caso de número maior de pacientes.

6.5 Outras limitações

Nosso estudo apresenta algumas limitações, além das já citadas. Apesar do número expressivo de gestantes em nossa coorte, alguns desfechos, particularmente os raros, como os desfechos gestacionais adversos, ocorreram em número muito pequeno de pacientes, dificultando a obtenção de dados estatisticamente significativos. Além disso, algumas variáveis, incluindo algumas de desfecho, como presença de infecção por clamídia ou gonocócica, tiveram parcela significativa de dados perdidos.

Outras ISTs de interesse, como infecção por HPV, candidíase vaginal e vaginose bacteriana, não foram incluídas na análise, pois não houve tempo para padronização de resultados de testes diagnósticos; além disso, exames mais sensíveis, como captura híbrida para HPV, foram realizados em número reduzido de pacientes, por limitações de verba, e por isso desconsiderados na análise.

Como o desenho principal do estudo é transversal, com aferição de dados de exposição e desfecho no mesmo momento, não é possível estabelecer relação causal entre as variáveis. Não se pode estimar o tempo desde a aquisição de qualquer uma das ISTs ou da própria infecção pelo HIV nas gestantes da coorte, nem saber qual infecção (HIV ou outras ISTs) ocorreu primeiro. É provável, que a aquisição da primeira IST nestas pacientes tenha facilitado a aquisição de outras no decorrer de sua vida sexual. Também é possível que algumas destas pacientes tenham adquirido suas ISTs de forma concomitante.

É importante ressaltar que estes resultados foram encontrados em um contexto de assistência de boa qualidade, como pode ser comprovado pelos baixíssimos índices de transmissão materno-fetal do HIV e elevada cobertura de assistência em nosso serviço.

Apesar das limitações, acreditamos que nossa população de estudo é bem representativa das gestantes portadoras de infecção pelo HIV da Baixada Fluminense. As características socioeconômicas, comportamentais e a representatividade de diversos municípios da região reforçam esta crença e a possibilidade de que os resultados possam ser extrapolados para situações semelhantes de assistência médica. Nossa coorte é sobre diversos aspectos comparável com a população de gestantes de nosso país, e reflete a situação preocupante em que ainda nos encontramos, após mais de trinta anos do início da epidemia de AIDS no mundo.

7 CONCLUSÕES

1 – As gestantes portadoras de infecção pelo HIV em nossa casuística se caracterizam por baixo nível de escolaridade e renda, refletindo as condições socioeconômicas desfavoráveis das áreas em que vivem.

2 – Nossa coorte de pacientes apresentou elevado percentual de diagnóstico de ISTs durante a gestação (65,2%), com 14% apresentando duas infecções além do HIV. Este achado sugere a tendência de “cluster” de ISTs nas gestantes da Baixada Fluminense.

3– A variável “número médio de gestações prévias” se associou à presença de ISTs no nosso estudo, provavelmente por quantificar, de forma indireta, as exposições sexuais desprotegidas de cada paciente.

4 – Observou-se uma alta prevalência de infecção pelo HSV-2 nas gestantes analisadas, bem como de ISTs curáveis, particularmente de sífilis, o que pode contribuir para uma relação de sinergismo contínuo, dificultando o controle da epidemia de HIV/AIDS na população jovem do nosso país.

5 – Não se observou diferença significativa na ocorrência de desfechos gestacionais nos grupos com e sem ISTs, sugerindo que a identificação destas infecções e seu tratamento adequado podem prevenir complicações gestacionais, tanto para a gestante como para seu bebê.

8 RECOMENDAÇÕES

1 - O controle da epidemia do HIV no mundo exige também uma melhor política de controle das ISTs curáveis, associada ao contínuo estímulo a modificações comportamentais e fortalecimento das políticas de educação populacional.

2 - O tratamento dos parceiros de pacientes portadoras de ISTs pode prevenir recidivas destas doenças e maximizar os benefícios do diagnóstico e tratamento precoces destas infecções na gestação.

3 - São necessários estudos maiores, possivelmente abrangendo outras ISTs e número maior de gestantes, para a detecção de outros fatores que possam influenciar a dinâmica HIV/ISTs e guiar outras intervenções de alto impacto neste sinergismo.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- About S, Msamanga G, Read JS, *et al.* 2008. Genital tract infections among HIV-infected pregnant women in Malawi, Tanzania and Zambia. *Int J STD AIDS* 19 (12): 824–832.
- Abu-Raddad LJ, Magaret AS, Celum C, *et al.* 2008. Genital herpes has played a more important role than any other sexually transmitted infection in driving HIV prevalence in Africa. *PLoS ONE* 3 (5): e2230.
- Aral SO, Guinan ME 1984. Women and sexually transmitted diseases. In: Holmes KK, Mårdh PA, Sparling PF, Weisner PJ, editors. *Sexually transmitted diseases*. New York: McGraw-Hill: 85-9.
- Araújo MA, Freitas SC, Moura HJ, Gondim AP, Silva RM 2013. Prevalence and factors associated with syphilis in parturient women in Northeast, Brazil. *BMC Pub Health* 13: 206.
- Asavapiriyant S, Lolekha R, Roongpisuthipong A, *et al.* 2013. Sexually transmitted infections among HIV-infected women in Thailand. *BMC Pub Health* 22: 13: 373.
- Augenbraun MH, McCormack WM 1994. Sexually transmitted diseases in HIV-infected persons. *Infect Dis Clin North Am* 8 (2): 439-48.
- Augenbraun MH, Feldman J, Chirgwin K, *et al.* 1995. Increased genital shedding of herpes simplex virus type 2 in HIV-seropositive women. *Ann Intern Med* 123: 845–847.
- Barney OJ, Nathan M 2005. A study of the prevalence of sexually transmitted infections and related conditions in pregnant women attending a sexual health service. *Int J STD AIDS* 16: 353–356.
- Bell TA, Stamm WE, Kuo CC, Wang SP, Holmes KK, Grayston JT 1994. Risk of perinatal transmission of *Chlamydia trachomatis* by mode of delivery. *J Infect* 29: 165.
- Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ 2014. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 59: 765-773.
- Beyrer C, Jitwatcharanan K, Natpratan C, *et al.* 1998. Molecular methods for the

diagnosis of genital ulcer disease in a sexually transmitted disease clinic population in northern Thailand: predominance of herpes simplex virus infection. *J Infect Dis* 178: 243–246.

Brasil. Ministério da Saúde 2008. Secretaria de Vigilância em Saúde – Programa Nacional de DST e AIDS. Prevalências e freqüências relativas de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) em populações selecionadas de seis capitais brasileiras, 2005. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/>.

Brasil. Ministério da Saúde 2008. Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, AIDS e Hepatites virais. Sífilis. Capacitação profissionais multiplicadores em TRS – DPP. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/>.

Brasil. Ministério da Saúde 2012. Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, AIDS e Hepatites virais. Boletim Epidemiológico Sífilis. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/>.

Brasil. Ministério da Saúde 2012. Secretaria de Vigilância em Saúde – Departamento de DST, AIDS e Hepatites virais. Boletim Epidemiológico Hepatites virais. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/>.

Brasil. Ministério da Saúde 2013. Secretaria de Vigilância em Saúde – Departamento de DST, AIDS e Hepatites virais. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/>.

Cameron DW, Simonsen JN, D’Costa LJ, *et al.* 1989. Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk factors for seroconversion in men. *Lancet* 2: 403–7.

Carael M, Van de Perre PH, Lepage PH, *et al.* 1988. Human immunodeficiency virus transmission among heterosexual couples in central Africa. *AIDS* 2: 201-5.

Carvalho M, de Carvalho S, Pannuti CS, Sumita LM, de Souza VA 1998. Prevalence of herpes simplex type 2 antibodies and a clinical history of herpes in three different populations in Campinas City, Brazil. *Int J Infect Dis* 3 (2): 94-98.

Carvalho NS, Pegoraro MG, Takimura M, Oliveira Junior FC 2010. Prevalência da infecção por *Chlamydia trachomatis* em parturientes jovens atendidas em uma maternidade pública. *DST J Bras Doenças Sex Transm* 22 (3): 141-4.

CDC 2014. Behavioral and clinical characteristics of persons receiving medical care for HIV infection — Medical Monitoring Project, United States, 2009. *MMWR* 63 (ss05): 1-22.

Celum C, Wald A, Hughes J, *et al.* 2008. Effect of acyclovir on HIV-1 acquisition in

- herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 371: 2109–2119.
- Celum C, Wald A, Lingappa JR, *et al.* 2010. Acyclovir and Transmission of HIV-1 from Persons Infected with HIV-1 and HSV-2. *N Engl J Med* 362: 427–39.
- Chaisilwattana P, Chuachoowong R, Siriwasin W, *et al.* 1997. Chlamydial and gonococcal cervicitis in HIV-seropositive and HIV-seronegative pregnant women in Bangkok: prevalence, risk factors, and relation to perinatal HIV transmission. *Sex Transm Dis* 24 (9): 595-502.
- Chesson HW, Pinkerton SD 2000. Sexually transmitted diseases and the increased risk for HIV transmission: Implications for cost- effectiveness analyses of sexually transmitted disease prevention interventions. *J Acquir Immun Defic Syndr* 24: 48–56.
- Clemetson DB, Moss GB, Willerford DM, *et al.* 1993. Detection of HIV DNA in cervical and vaginal secretions. Prevalence and correlates among women in Nairobi, Kenya. *JAMA* 269: 2860–4.
- Codes JS, Cohen DA, Melo NA, *et al.* 2006. Detecção de doenças sexualmente transmissíveis em ambientes clínicos e não clínicos na cidade de Salvador, Bahia, Brasil. *Cad Saúde Pública* 22 (2): 325- 334.
- Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA *et al.* 1997. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. AIDSCAP Malawi Research Group. *Lancet* 349: 1868-73.
- Comkornruecha M 2013. Gonococcal infections. *Pediatr Rev* 34 (5): 228-34.
- Corey L, Holmes KK 1983. Genital herpes simplex virus infections: current concepts in diagnosis, therapy, and prevention. *Ann Intern Med* 98 (6): 973-83.
- Cowan FM, French RS, Mayaud P, *et al.* 2003. Seroepidemiological study of herpes simplex virus types 1 and 2 in Brazil, Estonia, India, Morocco, and Sri Lanka. *Sex Transm Infect* 79: 286–90.
- Craib KJ, Meddings DR, Strathdee SA, *et al.* 1995. Rectal gonorrhoea as an independent risk factor for HIV infection in a cohort of homosexual men. *Genitourin Med* 71: 150– 4.
- Da Rosa-Santos OL, Da Silva AG, Pereira AC Jr 1996. Herpes simplex virus type 2 in Brazil: seroepidemiologic survey. *Int J Dermatol* 35 (11): 794-6.
- DATASUS. Informações de Saúde. Casos de AIDS identificados no Brasil, por

- categoria de exposição, faixa etária, ano de diagnóstico e sexo, de 1980 a 2013. Brasil, Ministério da Saúde. Disponível em: <http://www2.aids.gov.br/cgi/tabcgi.exe?tabnet/br.def>.
- DATASUS. Informações de Saúde. Casos de sífilis congênita identificados em Nova Iguaçu, por ano de diagnóstico, de 2008 a 2013. Brasil, Ministério da Saúde. Disponível em: <http://www2.aids.gov.br/cgi/tabcgi.exe?tabnet/br.def>.
- De Lima YA, Turchi MD, Fonseca ZC *et al.* 2014. Sexually transmitted bacterial infections among young women in Central Western Brazil. *Int J Infect Dis* 25: 16-21.
- Detels R, Green AM, Klausner JD, *et al.* 2011. The incidence and correlates of symptomatic and asymptomatic *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections in selected populations in five countries. *Sex Transm Dis* 38: 503.
- De Vincenzi I 1994. A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. *N Engl J Med* 331: 341–6.
- Drake AL, John-Stewart GC, Wald A, *et al.* 2007. Herpes simplex virus type 2 and risk of intrapartum human immunodeficiency virus transmission. *J Obstet Gynaecol* 109: 403–9.
- Du P, Crook T, Whitener C, Albright P, Greenawalt D, Zurlo J 2013. HIV transmission risk behaviors among people living with HIV/AIDS: The need to integrate HIV prevention interventions and public health strategies into HIV care. *J Public Health Manag Pract* 10.
- Dyer JR, Eron JJ, Hoffman IF, *et al.* 1998. Association of CD4 cell depletion and elevated blood and seminal plasma human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA concentrations with genital ulcer disease in HIV-1-infected men in Malawi. *J Infect Dis* 177: 224–7.
- Farley TA, Cohen DA, Wu SY, *et al.* 2003. The value of screening for sexually transmitted diseases in an HIV clinic. *J Acquir Immun Defic Syndr* 33: 642–648.
- Fawzi W, Msamanga G, Renjifo B, *et al.* 2001. Predictors of intrauterine and intrapartum transmission of HIV-1 among Tanzanian women. *AIDS* 15: 1157–65.
- Fernandes LB, Arruda JT, Approbato MS, Garcia-Zapata MT 2014. Infecção por

- Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*: fatores associados à infertilidade em mulheres atendidas em um serviço público de reprodução humana. Rev Bras Ginecol Obstet 36 (8): 353-8.
- Fleming DT, Wasserheit JN 1999. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. Sex Transm Infect 75: 3–17.
- Fox KK, Whittington WL, Levine WC, Moran JS, Zaidi AA, Nakashima AK 1998. Gonorrhea in the United States, 1981-1996. Demographic and geographic trends. Sex Transm Dis 25: 386.
- Fox J, Fidler S 2010. Sexual transmission of HIV-1. Antiviral Res 85 (1): 276–85.
- Freitas NS, Borborema-Santos CM, Neves DB, Oliveira CM, Ferreira JR, Astolfi-Filho S 2011. High prevalence detection of *Chlamydia trachomatis* by polymerase chain reaction in endocervical samples of infertile women attending university hospital in Manaus-Amazonas, Brazil. Gynecol Obstet Invest 72 (4): 220-6.
- Ghys PD, Fransen K, Diallo MO *et al.* 1997. The associations between cervicovaginal HIV shedding, sexually transmitted diseases and immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire. AIDS 11 (12): F85-93.
- Goh BT, Varia KB, Ayliffe PF, Lim FK 1985. Diagnosis of gonorrhea by gram-stained smears and cultures in men and women: role of the urethral smear. Sex Transm Dis 12: 135.
- Greenblatt RM, Lukehart SA, Plummer FA, *et al.* 1988. Genital ulceration as a risk factor for human immunodeficiency virus infection. AIDS 2: 47-50.
- Grosskurth H, Mosha F, Todd J, *et al.* 1995. Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania: randomised controlled trial. Lancet 346: 530–536.
- Gupta P, Collins KB, Ratner D, *et al.* 2002. Memory CD4 (+) T cells are the earliest detectable human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected cells in the female genital mucosal tissue during HIV-1 transmission in an organ culture system. J Virol 76: 9868–9876.
- Gupta R, Warren T, Wald A 2007. Genital herpes. Lancet 370: 2127-37.
- Halperin DT *et al.* 2011. A surprising prevention success: Why did the HIV epidemic decline in Zimbabwe? PLoS Med 8 (2).
- Hammerschlag MR 2011. Chlamydial and Gonococcal Infections in Infants and Children. Clin Infect Dis 53 (Suppl 3).

- Hitti J, Watts DH, Burchett SK, *et al.* 1997. Herpes simplex virus seropositivity and reactivation at delivery among pregnant women infected with human immunodeficiency virus-1. *Am J Obstet Gynecol* 177: 450–454.
- Ho JL, He S, Hu A, *et al.* 1995. Neutrophils from human immunodeficiency virus (HIV)-seronegative donors induce HIV replication from HIV-infected patients' mononuclear cells and cell lines: an in vitro model of HIV transmission facilitated by *Chlamydia trachomatis*. *J Exp Med* 181: 1493–505.
- Holmberg SD, Stewart JA, Gerber AR, *et al.* 1988. Prior herpes simplex virus type 2 infection as a risk factor for HIV infection. *JAMA* 259: 1048-50.
- Inagaki AD, Oliveira LA, Oliveira MF *et al.* 2009. Soroprevalência de anticorpos para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis e HIV em gestantes sergipanas. *Rev Soc Bras Med Trop* 42 (5): 532-536.
- Johnson LF, Lewis DA 2008. The effect of genital tract infections on HIV-1 shedding in the genital tract: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis* 35 (11): 946-959.
- Kamali A, Nunn AJ, Mulder DW, Van Dyck E, Dobbins JG, Whitworth JA 1999. Seroprevalence and incidence of genital ulcer infections in a rural Ugandan population. *Sex Transm Infect* 75: 98– 102.
- Kapiga SH, Lyamuya EF, Lwihula GK, Hunter DJ 1998. The incidence of HIV infection among women using family planning methods in Dar-es-Salaam, Tanzania. *AIDS* 12: 75–84.
- Kassler WJ, Zenilman JM, Erickson B, *et al.* 1994. Seroconversion in patients attending sexually transmitted disease clinics. *AIDS* 8: 351–5.
- Kaul R, Kimani J, Nagelkerke NJ, *et al.* 1997. Risk factors for genital ulcerations in Kenyan sex workers: the role of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Sex Transm Dis* 24: 387–392.
- Keet IP, Lee FK, van Griensven GJ, Lange JM, Nahmias A, Coutinho RA 1990. Herpes simplex virus type 2 and other genital ulcerative infections as a risk factor for HIV-1 acquisition. *Genitourin Med* 66: 330–3.
- Kershenovich D, Razavi HA, Sánchez-Avila JF *et al.* 2011. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver Int* 31 Suppl 2: 18-29.
- Kimberlin DW 2004. Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev* 17: 1-13.
- King R, Choudhri SH, Nasio J, *et al.* 1998. Clinical and in situ cellular responses to *Haemophilus ducreyi* in the presence or absence of HIV infection. *Int J STD AIDS* 9: 531–536.

- Kiviat NB, Paavonen JA, Brockway J, *et al.* 1985. Cytologic manifestations of cervical and vaginal infections. I. Epithelial and inflammatory cellular changes. *JAMA* 253: 989–96.
- Kiviat NB, Paavonen JA, Wølner-Hanssen P, *et al.* 1990. Histopathology of endocervical infection caused by *Chlamydia trachomatis*, herpes simplex virus, *Trichomonas vaginalis*, and *Neisseria gonorrhoeae*. *Hum Pathol* 21: 831–7.
- Kreiss JK, Coombs R, Plummer F, *et al.* 1989. Isolation of human immunodeficiency virus from genital ulcers in Nairobi prostitutes. *J Infect Dis* 160: 380–4.
- Laga M, Manoka A, Kivuvu M, *et al.* 1993. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *AIDS* 7: 95–102.
- Laurent C, Henzel D, Mulanga-Kabeya C, Maertens G, Larouzé B, Delaporte E 2001. Seroepidemiological survey of hepatitis C virus among commercial sex workers and pregnant women in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *Int J Epidemiol* 30 (4): 872-7.
- Levine WC, Pope V, Bhoomkar A, *et al.* 1998. Increase in endocervical CD4 lymphocytes among women with nonulcerative sexually transmitted diseases. *J Infect Dis* 177 (1): 167-74.
- Lewis DA, Chirwa TF, Msimang VM, Radebe FM, Kamb ML, Firnhaber CS 2012. Urethritis/Cervicitis pathogen prevalence and associated risk factors among asymptomatic HIV-infected patients in South Africa. *Sex Transm Dis* 39: 7.
- Lingappa JR, Kahle E, Mugo N, *et al.* 2009. Characteristics of HIV-1 discordant couples enrolled in a trial of HSV-2 suppression to reduce HIV-1 transmission: the partners study. *PLoS ONE* 4 (4).
- Liu B, Roberts CL, Clarke M, Jorm L, Hunt J, Ward J 2013. *Chlamydia* and *gonorrhoeae* infections and the risk of adverse obstetric outcomes: a retrospective cohort study. *Sex Transm Infect* 89: 672-678.
- Looker KJ, Garnett GP, Schmid GP 2008. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection. *Bull World Health Organ* 86: 805–812.
- Makasa M, Buve A, Sandøy IF 2012. Etiologic pattern of genital ulcers in Lusaka, Zambia: Has chancroid been eliminated? *Sex Transm Dis* 39: 787–791.
- Marx G, John-Stewart G, Bosire R, Wamalwa D, Otieno P, Farquhar C 2010.

- Diagnosis of sexually transmitted infections and bacterial vaginosis among HIV-1-infected pregnant women in Nairobi. *Int J STD AIDS* 21 (8): 549-552.
- Mbu ER, Kongnyuy EJ, Mbopi-Keou FX, Tonye RN, Nana PN, Leke RJ 2008. Gynaecological morbidity among HIV positive pregnant women in Cameroon. *Reprod Health* 5: 3.
- McCormack WM, Stumacher RJ, Johnson K, Donner A 1977. Clinical spectrum of gonococcal infection in women. *Lancet* 1: 1182.
- McFarland W, Gwanzura L, Bassett MT, *et al.* 1999. Prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection among male Zimbabwean factory workers. *J Infect Dis* 180: 1459–1465.
- Mehendale SM, Rodrigues JJ, Brookmeyer RS, *et al.* 1995. Incidence and predictors of human immunodeficiency virus type 1 seroconversion in patients attending sexually transmitted disease clinics in India. *J Infect Dis* 172: 1486–91.
- Mehta SD, Mosesb S, Parker CB, Agotd K, Maclean I, Bailey RC 2012. Circumcision status and incident herpes simplex virus type 2 infection, genital ulcer disease, and HIV infection. *AIDS* 26 (9): 1141–1149.
- Miller CJ, Shattock RJ 2003. Target cells in vaginal HIV transmission. *Microbes Infect* 5: 59–67.
- Miller CJ, Li Q, Abel K, *et al.* 2005. Propagation and dissemination of infection after vaginal transmission of simian immunodeficiency virus. *J Virol* 79 (14): 9217–27.
- Miller M, Liao Y, Wagner M, Korves C 2008. HIV, the clustering of sexually transmitted infections, and sex risk among African american women who use drugs. *Sex Transm Dis* 35 (7): 696–702.
- Moss GB, Overbaugh J, Welch M, *et al.* 1995. Human immunodeficiency virus DNA in urethral secretions in men: association with gonococcal urethritis and CD4 cell depletion. *J Infect Dis* 172: 1469–74.
- Mostad SB, Overbaugh J, DeVange DM, *et al.* 1997. Hormonal contraception, vitamin A deficiency, and other risk factors for shedding of HIV-1 from the cervix and vagina. *Lancet* 350: 922–7.
- Munkhbaatar S, Aumakhan B, Jantsansengee B, *et al.* 2014. HIV and sexually transmitted infection-related risks among female sex workers in Mongolia: second-generation surveillance survey, 2011–2012. *Sex Transm Infect* 90: 463–468.
- Mwapasa V, Rogerson SJ, Kwiek JJ, *et al.* 2006. Maternal syphilis infection is

- associated with increased risk of mother-to-child transmission of HIV in Malawi. *AIDS* 20: 1869–77.
- Nascimento MC, Ferreira S, Sabino E *et al.* 2007. Performance of the HerpeSelect (Focus) and Kalon Enzyme-Linked immunosorbent assays for detection of antibodies against Herpes Simplex Virus Type 2 by use of monoclonal antibody-blocking enzyme immunoassay and clinicovirological reference standards in Brazil. *Journal Clin Microbiol* 45: 2309–2311.
- Nascimento MI, Cunha AA, Guimarães EV, Alvarez FS, Oliveira SR, Villas Bôas EL 2012. Gestações complicadas por sífilis materna e óbito fetal. *Rev Bras Ginecol Obstet* 34 (2): 56-62.
- Nasio JM, Nagelkerke NJ, Mwatha A, Moses S, Ndinya-Achola JO, Plummer FA 1996. Genital ulcer disease among STD clinic attenders in Nairobi: association with HIV-1 and circumcision status. *Int J STD AIDS* 7: 410–414.
- Naveca FG, Sabidó M, Almeida TA, *et al.* 2013. Etiology of genital ulcer disease in a sexually transmitted infection reference center in Manaus, Brazilian Amazon. *PLoS ONE* 8 (5): e63953.
- Nelson KE, Eiumtrakul S, Celentano D, *et al.* 1997. The association of herpes simplex virus type 2 (HSV-2), *Haemophilus ducreyi*, and syphilis with HIV infection in young men in northern Thailand. *J Acq Immun Def Synd Human Retrovirol* 16: 293–300.
- Newman L, Kamb M, Hawkes S, *et al.* 2013. Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. *PLoS Med* 10 (2).
- Nóbrega I, Dantas P, Rocha P *et al.* 2013. Syphilis and HIV-1 among parturient women in Salvador, Brazil: low prevalence of syphilis and high rate of loss to follow-up in HIV-infected women. *Braz J Infect Dis* 17 (2): 184-193.
- Nopkesorn T, Mock PA, Mastro TD, *et al.* 1998. HIV-1 subtype E incidence and sexually transmitted diseases in a cohort of military conscripts in northern Thailand. *J Acq Immun Def Synd Human Retrovirol* 18: 372–9.
- Novell MK, Benrudi GI, Thompson RJ 1984. Investigation of microtrauma after sexual intercourse. *J Reprod Med* 29: 269–271.
- OMS/GPA 1995. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted diseases: overview and estimates. *OMS/GPA/STI* 1: 1-26. Disponível em <http://www.who.int/>.
- OMS 2005. Guías para el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual.

- Disponível em <http://www.who.int/>.
- OMS 2007. The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action. Disponível em <http://www.who.int/>.
- OMS 2008. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections. Disponível em <http://www.who.int/>.
- OMS 2011. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, syphilis and *Trichomonas vaginalis*: methods and results used by WHO to generate 2005 estimates. Disponível em <http://www.who.int/>.
- OMS 2012. Investment case for eliminating mother-to-child transmission of syphilis: Promoting better maternal and child health and stronger health systems. Disponível em <http://www.who.int/>.
- OMS 2012. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections – 2008. Disponível em <http://www.who.int/>.
- OMS 2012. Prevention & Control of Viral Hepatitis Infection: framework for global action. Disponível em <http://www.who.int/>.
- OMS 2012. Baseline report on global sexually transmitted infection surveillance. Disponível em <http://www.who.int/>.
- OMS 2013. Report on global sexually transmitted infection surveillance. Disponível em <http://www.who.int/>.
- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST 2012. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 30: 2212-2219.
- Otten MW, Zaidi AA, Peterman TA, Rolfs RT, Witte JJ 1994. High rate of HIV seroconversion among patients attending urban sexually transmitted disease clinics. *AIDS* 8: 549–53.
- Patel EU, Frank MA, Hsieh Y *et al.* 2014. Prevalence and factors associated with herpes simplex virus Type 2 infection in patients attending a Baltimore City emergency department. *PLoS ONE* 9 (7): e102422.
- Phiri S, Zadrozny S, Weiss HA, *et al.* 2013. Etiology of genital ulcer disease and association with HIV infection in Malawi. *Sex Transm Dis* 40 (12): 923-8.
- Piazzetta RC, de Carvalho NS, de Andrade RP, Piazzetta G, Piazzetta SR, Carneiro R 2011. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections in sexual active young women at a southern brazilian city. *Rev Bras Ginecol Obstet* 33 (11): 328-33.

- Pilotto JH, Velasque LS, Friedman RK, *et al.* 2011. Maternal outcomes after HAART for the prevention of mother-to-child transmission in HIV-infected women in Brazil. *Antivir Ther* 16 (3): 349-56.
- Pilotto JH, Grinsztejn B, Veloso VG, *et al.* 2013. Moderate prevalence of transmitted drug resistance mutations among antiretroviral-naive HIV-infected pregnant women in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 29 (4): 681-6.
- Piot P, Quinn TC, Taelman H, *et al.* 1984. Acquired immunodeficiency syndrome in a heterosexual population in Zaire. *Lancet* 2 (8394): 65-9.
- Piot P, Laga M 1989. Genital ulcers, other sexually transmitted diseases, and the sexual transmission of HIV. *BMJ* 298 (6674): 623–624.
- Plourde PJ, Pepin J, Agoki E, *et al.* 1994. Human immunodeficiency virus type 1 seroconversion in women with genital ulcers. *J Infect Dis* 170: 313–17.
- Plummer FA, Simonsen JN, Chubb H, *et al.* 1989. Epidemiologic evidence for the development of serovar-specific immunity after gonococcal infection. *J Clin Invest* 83: 1472–1476.
- Plummer FA, Simonsen JN, Cameron DW, *et al.* 1991. Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 163: 233–9.
- Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A 2007. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 44 (8): 1123-31.
- Prabhakar P, Narayanan P, Deshpande GR, *et al.* 2012. Genital ulcer disease in India: etiologies and performance of current syndrome guidelines. *Sex Transm Dis* 39: 906-10.
- Quinn TC, Glasser D, Cannon RO, *et al.* 1988. Human immunodeficiency virus infection among patients attending clinics for sexually transmitted diseases. *N Engl J Med* 318: 197-203.
- Ramaswamy M, McDonald C, Smith M, *et al.* 2004. Diagnosis of genital herpes by real time PCR in routine clinical practice. *Sex Transm Infect* 80: 406–10.
- Robinson NJ, Mulder DW, Auvert B, Hayes RJ 1997. Proportion of HIV infections attributable to other sexually transmitted diseases in a rural Ugandan population: simulation model estimates. *Int J Epidemiol* 26: 180–9.
- Rodrigues J, Grinsztejn B, Bastos FI *et al.* 2009. Seroprevalence and factors

- associated with herpes simplex virus type 2 among HIV-negative high-risk men who have sex with men from Rio de Janeiro, Brazil: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 9: 39.
- Rodrigues MM, Fernandes PÁ, Haddad JP, *et al.* 2011. Frequency of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* species in cervical samples. *J Obstet Gynaecol* 31 (3): 237-41.
- Rothenberg RB, Wasserheit JN, St Louis ME, *et al.* 2000. The effect of treating sexually transmitted diseases on the transmission of HIV in dually infected persons: A clinic-based estimate. Ad Hoc STD/HIV Transmission Group. *Sex Transm Dis* 27: 411–416.
- Rottingen JA, Cameron DW, Garnett GP 2001. A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV: how much really is known? *Sex Transm Dis* 28 (10): 579–597.
- Rours GI, Duijts L, Moll HA, *et al.* 2011. *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study. *Eur J Epidemiol* 26: 493.
- Sánchez-Gómez A, Grijalva MJ, Silva-Aycaguer LC *et al.* 2014. HIV and syphilis infection in pregnant women in Ecuador: prevalence and characteristics of antenatal care. *Sex Transm Infect* 90: 70–7.
- Schacker T, Ryncarz AJ, Goddard J, Diem K, Shaughnessy M, Corey L 1998. Frequent recovery of HIV-1 from genital herpes simplex virus lesions in HIV-1-infected men. *JAMA* 280: 61–6.
- Schacker T, Zeh J, Hu HL, Hill E, Corey L 1998. Frequency of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus type 2 reactivations among human immunodeficiency virus–infected men. *J Infect Dis* 178: 1616–1622.
- Schacker T, Hu HL, Koelle DM, *et al.* 1998. Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 128 (1): 21-8.
- Severson JL, Tyring SK 1999. Relation between herpes simplex viruses and human immunodeficiency virus infections. *Arch Dermatol* 135: 1393–1397.
- Sexton J, Garnett G, Rottingen JA 2005. Metaanalysis and metaregression in interpreting study variability in the impact of sexually transmitted diseases on susceptibility to HIV infection. *Sex Transm Dis* 32 (6): 351–7.

- Shattock RJ, Moore JP 2003. Inhibiting sexual transmission of HIV-1 infection. *Nat Rev Microbiol* 1: 25-34.
- Simonsen JN, Cameron DW, Gakinya MN, *et al.* 1988. Human immunodeficiency virus infection among men with sexually transmitted diseases. *N Engl J Med* 319: 274-8.
- Spaar A, Graber C, Dabis F, *et al.* 2010. Prioritising prevention strategies for patients in antiretroviral treatment programmes in resource-limited settings. *AIDS Care* 22: 775–783.
- Spinola SM, Orazi A, Arno JN, *et al.* 1996. *Haemophilus ducreyi* elicits a cutaneous infiltrate of CD4 cells during experimental human infection. *J Infect Dis* 173: 394–402.
- Stamm WE, Handsfield HH, Rompalo AM, Ashley RL, Roberts PL, Corey L 1988. The association between genital ulcer disease and acquisition of HIV infection in homosexual men. *JAMA* 260: 1429-33.
- Szwarcwald CL, Junior AB, Miranda AE, Paz LC. 2007. Resultados do estudo Sentinela-Parturiente, 2006: desafios para o controle da sífilis congênita no Brasil. *J Bras Doenças Sex Transm* 19 (3-4): 128-133.
- Tobian A, Ssempijja V, Kigozi G, *et al.* 2009. Incident HIV and herpes simplex virus type 2 infection among men in Rakai, Uganda. *AIDS* 23: 1589–1594.
- Toomey KE, Moran JS, Rafferty MP, Beckett GA 1993. Epidemiological considerations of sexually transmitted diseases in underserved populations. *Infect Dis Clin North Am* 7: 739.
- Travassos AG, Brites C, Netto EM, Fernandes S de A, Rutherford GW, Queiroz CM. 2012. Prevalence of sexually transmitted infections among HIV-infected women in Brazil. *Braz J Infect Dis* 16 (6): 581-5.
- UNAIDS/AIDSCAP/USAID 1997. Control of sexually transmitted diseases. A handbook for the design and management of programs. STI policies and principles for prevention and care.
- UNAIDS 2012. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2012. Disponível em <http://www.unaids.org/>.
- UNAIDS 2013. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2013. Disponível em <http://www.unaids.org/>.
- Van de Perre P, De Clercq A, Cogniaux-Leclerc J, Nzaramba D, Butzler J-P, Sprecher-Goldberger S 1988. Detection of HIV p17 antigen in lymphocytes but not epithelial cells from cervicovaginal secretions of women seropositive for

- HIV: implications for heterosexual transmission of the virus. *Genitourin Med* 64: 30-3.
- Wabwire-Mangen F, Gray RH, Mmiro FA, *et al.* 1999. Placental membrane inflammation and risks of maternal-to-infant transmission of HIV-1 in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 22: 379–85.
- Wagner HU, Van Dyck E, Roggen E, *et al.* 1994. Seroprevalence and incidence of sexually transmitted diseases in a rural Ugandan population. *Int J STD AIDS* 5 (5): 332-7.
- Wald A, Corey L, Cone R, Hobson A, Davis G, Zeh J 1997. Frequent genital herpes simplex virus 2 shedding in immunocompetent women. Effect of acyclovir treatment. *J Clin Invest* 99 (5): 1092-7.
- Ward H, Ronn M 2010. The contribution of STIs to the sexual transmission of HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 5 (4): 305–310.
- Wasserheit JN 1992. Epidemiological synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis* 19 (2): 61-77.
- Watson-Jones D, Weiss HA, Rusizoka M, *et al.* 2008. Effect of herpes simplex suppression on incidence of HIV among women in Tanzania. *N Engl J Med* 358: 1560–1571.
- Weber JN, McCreaner A, Berrie E, *et al.* 1986. Factors affecting seropositivity to human T cell lymphotropic virus type III (HTLV-III) or lymphadenopathy associated virus (LAV) and progression of disease in sexual partners of patients with AIDS. *Genitourin Med* 62 (3): 177-80.
- Weiss HA, Buvé A, Robinson NJ *et al.* 2001. The epidemiology of HSV-2 infection and its association with HIV infection in four urban African populations. *AIDS* 15 Suppl 4: S97-108.
- Weström L 1980. Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am J Obstet Gynecol* 138: 880.
- Wilkinson D, Karim SS, Harrison A, *et al.* 1999. Unrecognized sexually transmitted infections in rural South African women: a hidden epidemic. *Bull World Health Organ* 77 (1).
- Yang L-G, Tucker JD, Liu F-Y, *et al.* 2013. Syphilis screening among 27,150 pregnant women in south chinese rural areas using Point-of-Care tests. *PLoS ONE* 8 (8): e72149.

Zaitseva M, Blauvelt A, Lee S, *et al.* 1997. Expression and function of CCR5 and CXCR4 on human Langerhans cells and macrophages: implications for HIV primary infection. *Nature Medicine* 3/12: 1369–1375.