



Universidade De Brasília
Programa De Pós-Graduação Em Ciências Médicas

Fabiana Feitosa Cavalcante Amancio

**TESTE MOLECULAR NA DETECÇÃO DE INFECCÕES SEXUALMENTE
TRANSMISSÍVEIS EM COLO DE ÚTERO DE MULHERES JOVENS NO SUS**

Brasília – DF

2025

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

FABIANA FEITOSA CAVALCANTE AMANCIO

**TESTE MOLECULAR NA DETECÇÃO DE INFECÇÕES SEXUALMENTE
TRANSMISSÍVEIS EM COLO DE ÚTERO DE MULHERES JOVENS NO SUS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Fabiana Pirani Carneiro

BRASÍLIA – DF

2025

FABIANA FEITOSA CAVALCANTE AMANCIO

**TESTE MOLECULAR NA DETECÇÃO DE INFECÇÕES SEXUALMENTE
TRANSMISSÍVEIS EM COLO DE ÚTERO DE MULHERES JOVENS NO SUS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Fabiana Pirani Carneiro (Presidente)

Universidade de Brasília - UnB

Prof^ª. Dr^ª. Rosângela Vieira de Andrade (membro externo)

Universidade Católica de Brasília - UCB

Prof^ª. Dr^ª. Salete da Silva Rios (membro interno)

Universidade de Brasília - UnB

Prof^ª. Dr^ª. Leonora Maciel de Souza Vianna (membro suplente)

Universidade de Brasília - UnB

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus e à minha família: ao meu marido André que me apoiou de forma intensa nesses dois anos de pós-graduação, às minhas filhas Lara e Júlia, aos meus pais Lena e Alessandro, por todo incentivo durante a minha vida e por sempre acreditarem em mim.

À professora Fabiana Pirani, por me orientar de forma tão presente, tranquila e segura, estando sempre disposta e disponível, ajudando a concluir com êxito este projeto.

À Isis de Araújo, pela grande contribuição desde os ensinamentos no processamento das amostras no laboratório até o apoio logístico ao longo deste trabalho.

À minha equipe de trabalho e gerência da UBS 01 - Estrutural, pelo auxílio na execução do trabalho, recepcionando e direcionando os pacientes, e pela contribuição na disponibilização de ambiente adequado para a coleta das amostras.

À banca examinadora, por ter aceitado o convite e dedicado tempo para leitura, avaliação e contribuições nesse trabalho.

Por fim, agradeço às agências de fomento à pesquisa CAPES, FAP-DF, CNPq, bem como à FEPECS/SES-DF e FUB/UnB pelo apoio financeiro.

RESUMO

No Brasil, os testes moleculares ainda não são rotineiramente utilizados no rastreamento e diagnóstico das Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) no Sistema Único de Saúde (SUS). A maioria das ISTs que atingem o trato genital feminino é assintomática ou apresenta sinais e sintomas que podem ser confundidos com os causados por outras doenças ginecológicas e infecções endógenas. A IST, quando não é diagnosticada, pode ser transmitida para os parceiros sexuais e, ao provocar ulceração na mucosa, facilitar a infecção por outros agentes de IST mais graves, como HIV e vírus da hepatite B. Além disso, o tratamento de IST, apenas com base em achados clínicos, pode implicar em diagnóstico falso-positivo e em uso desnecessário de antimicrobianos com surgimento de infecções resistentes ao tratamento. O objetivo deste estudo foi avaliar a frequência dos principais agentes de ISTs curáveis e não curáveis detectáveis em amostras de colo de útero de pacientes jovens atendidas no SUS. Foram incluídas pacientes com idade entre 18 a 25 anos que foram submetidas a teste molecular para detecção de HPV e de outros tipos de agentes de IST (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, Vírus Herpes simplex vírus 1 e 2, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi* e *Treponema pallidum*), a exame citopatológico de colo de útero e a exame clínico. Um total de 300 pacientes foram incluídas. A maioria (52,67%, 158) das pacientes apresentou pelo menos um tipo de IST (infecção por HPV e/ou por outro tipo de agente de IST): 38,33% (115), apenas infecção por HPV; 5,67% (17), apenas infecção por outros tipos de IST; e 8,67% (26) por HPV e por outros agentes de IST. Infecção por pelo menos 1 tipo de HPV foi detectada em 47% (141) do total de pacientes, sendo que, em 32,33% (97) das pacientes pelo menos 1 tipo de HPV de alto risco foi detectado. Do total de pacientes, 20,67% (62) apresentou infecção por apenas HPV de alto risco, 12,67% (38) apenas HPV de baixo risco, 11,67% (35) por ambos os tipos e 2% (6) por genótipos de HPV não determinados. Infecção por múltiplos de HPV foi detectada em 18,67% (56) do total de pacientes. Pelo menos um dos outros tipos de agentes de ISTs foi detectado em 14,33% (43) das pacientes. A frequência dos agentes, detectados no total de pacientes, foi a seguinte: *Chlamydia trachomatis* em 10,67% (32), *Mycoplasma genitalium* em 3% (9); Vírus Herpes simplex vírus 2 em 1% (3); *Trichomonas vaginalis* em 0,67% (2); *Neisseria gonorrhoeae* em 0,33% (1). Infecção múltipla por outros tipos de ISTs (por mais de 1 tipo de agente de IST não HPV) foi observada em 1,33% (4) das pacientes. Os agentes *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum* e Vírus Herpes simplex 1 não foram detectados. Houve associação positiva e significativa de infecção por outros tipos de IST com infecção por HPV de alto risco e com exame citopatológico de colo de útero alterado. O exame citopatológico de colo de útero estava alterado (com atipias celulares) em 42,66% (128). Os sinais sugestivos de IST dos tipos verruga, úlcera herpética e cervicite (colo com muco turvo/amarelado e friável/sangrante) foram observados respectivamente em 0,38%, 0,38% e 10,03% do total de pacientes (259). A maioria das pacientes com teste positivo para outros tipos de IST não apresentou sinais e sintomas ou apresentou sinais e sintomas inespecíficos. Não houve associação significativa de infecção por outros tipos de IST com sinais e sintomas ginecológicos inespecíficos ou sugestivos de cervicite. Pode-se concluir que as ISTs, detectáveis por teste molecular no colo de útero de pacientes jovens atendidas no SUS, são frequentes sendo que 38,67% das pacientes apresentam apenas infecções incuráveis (por HPV e Herpes simplex vírus 2), 5,33% apenas infecções curáveis (por *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* e *Neisseria gonorrhoeae*), e 8,67% infecções incuráveis e curáveis. A frequência de exame citopatológico alterado é elevada em pacientes jovens devido à associação positiva e significativa com as ISTs. A ausência de associação positiva e significativa com sinais e sintomas sugestivos ressalta a importância do teste molecular na identificação das ISTs.

Palavras-chave: IST; HPV; colo do útero; exame citopatológico; teste molecular.

ABSTRACT

In Brazil, molecular tests are not yet routinely used in the screening and diagnosis of Sexually Transmitted Infections (STIs) in the unified health system (SUS). Most STIs that affect the female genital tract are asymptomatic or present signs and symptoms that can be confused with those caused by other gynecological diseases and endogenous infections. When STIs are not diagnosed, they can be transmitted to sexual partners and, by causing mucosal ulceration, facilitate infection by other more serious STI agents, such as HIV and hepatitis B virus. In addition, STI treatment, based only on clinical findings, may result in a false-positive diagnosis and unnecessary use of antimicrobials with the emergence of treatment-resistant infections. The aim of this study was to evaluate the frequency of the main detectable curable and non-curable STI agents in cervical samples from young patients treated in the SUS. Patients aged 18 to 25 years who underwent molecular testing for HPV and other types of STI agents (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Herpes simplex virus* 1 and 2, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi* and *Treponema pallidum*), cervical cytopathological examination and clinical examination. A total of 300 patients were included. The majority (52.67%, 158) of the patients had at least one type of STI (infection by HPV and/or other type of STI agent): 38.33% (115), only HPV infection; 5.67% (17), only infection by other types of STIs; and 8.67% (26) due to HPV and other STI agents. Infection by at least 1 type of HPV was detected in 47% (141) of the total number of patients, and in 32.33% (97) of the patients at least 1 type of high-risk HPV was detected. Of the total number of patients, 20.67% (62) were infected with only high-risk HPV, 12.67% (38) with only low-risk HPV, 11.67% (35) with both types and 2% (6) with non-determined HPV genotypes. Infection by HPV multiples was detected in 18.67% (56) of the total number of patients. At least one of the other types of STI agents was detected in 14.33% (43) of the patients. The frequency of the agents, detected in the total number of patients, was as follows: *Chlamydia trachomatis* in 10.67% (32), *Mycoplasma genitalium* in 3% (9); *Herpes simplex virus* 2 in 1% (3); *Trichomonas vaginalis* in 0.67% (2); *Neisseria gonorrhoeae* by 0.33% (1). Multiple infection with other types of STIs (by more than 1 type of non-HPV STI agent) was observed in 1.33% (4) of the patients. The agents *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum* and *Herpes simplex virus* 1 were not detected. There was a positive and significant association between infection by other types of STI and high-risk HPV infection and altered cervical cytopathology tests. The Pap smear test of the cervix was altered (with cell acts) in 42.66% (128). Signs suggestive of wart, herpetic ulcer and cervicitis STI of the wart, herpetic ulcer and cervicitis (cervix with cloudy/yellowish and friable/bleeding mucus) were observed in 0.38%, 0.38% and 10.03% of the total number of patients (259), respectively. Most patients who test positive for other types of STIs have no signs and symptoms or have nonspecific signs and symptoms. There was no significant association between infection with other types of STIs and nonspecific gynecological signs and symptoms suggestive of cervicitis. It can be concluded that STIs, detectable by molecular testing in the cervix of young patients treated at the SUS, are frequent, with 38.67% of the patients having only incurable infections (by HPV and *Herpes simplex virus* 2), 5.33% only curable infections (by *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* and *Neisseria gonorrhoeae*), and 8.67% incurable and curable infections. The frequency of abnormal Pap smears is high in young patients due to the positive and significant association with STIs. The absence of a positive and significant association with suggestive signs and symptoms highlights the importance of molecular testing in the identification of STIs.

Keywords: STI; HPV; cytopathological examination; cervix; molecular test.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Condiloma acuminado em região da pele da haste e glânde do pênis e na coroa peniana.....	19
Figura 2. Condiloma acuminado causado por HPV em região do períneo.....	19
Figura 3. (A) Lesão ulcerativa dolorosa de herpes genital. (B) Lesão bolhosa localizada de herpes genital.....	22
Figura 4 Infecção por <i>Trichomonas vaginalis</i> (setas) em ectocérvice inflamatória: células escamosas com halo perinuclear claro e núcleo aumentado de tamanho.....	23
Figura 5. Corrimento branco espumoso sugestivo de <i>Trichomonas vaginalis</i>	23
Figura 6. Colo uterino com aspecto de “morango”.....	24
Figura 7. (A) Pústula cancroidal precoce causada pelo <i>Haemophilus ducreyi</i> (B) Linfadenopatia (bubão) em região inguinal esquerda causada pelo <i>Haemophilus ducreyi</i>	25
Figura 8. Figura 8: Lesão sífilítica (cancro duro) primária na haste peniana.....	26
Figura 9. Fluxogramas com as etapas realizadas na metodologia do trabalho.....	35
Figura 10. Fluxograma com os resultados obtidos.....	43
Figura 11. Frequência de pacientes com IST (infecção por HPV e/ou por outro tipo de agentes de IST).....	44
Figura 12. Frequência de pacientes com pelo menos 1 tipo HPV e com pelo menos 1 tipo de alto risco.....	45
Figura 13. Frequência de pacientes com HPV de acordo com o tipo (alto, baixo risco e genótipo não determinado).....	45
Figura 14. Frequência de pacientes de acordo com o número de infecções por HPV (1 ou mais tipos).....	46
Figura 15. Frequência das pacientes infectadas por outros tipos de ISTs.....	46
Figura 16. Frequência de pacientes com IST de acordo com número de infecções (1 ou mais agente).....	47
Figura 17. Frequência de pacientes com ISTs curáveis e incuráveis.....	48
Figura 18. Frequência de pacientes infectadas ou não por <i>Mycoplasma hominis</i> e/ou Ureaplasmas (<i>parvum</i> e/ou <i>urealyticum</i>)	48

Figura 19. Frequência de pacientes infectadas por <i>Mycoplasma hominis</i> e/ou Ureaplasmas (<i>parvum</i> e/ou <i>urealyticum</i>); com nenhum microorganismo detectado e com <i>Mycoplasma hominis</i> e/ou Ureaplasmas (<i>parvum</i> e/ou <i>urealyticum</i>) + outros agentes de IST (positivo para IST).....	49
Figura 20. Frequência das pacientes com alterações no exame citopatológico.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Configurações de temperatura, tempo e ciclos do termociclador para o teste de HPV.....	38
Tabela 2. Configurações de temperatura, tempo e ciclos do termociclador para o teste de detecção de IST.....	40
Tabela 3. Frequência de sinais e sintomas de pacientes com testes negativos para IST e positivos para IST (sem HPV).....	51
Tabela 4. Comparação da frequência de pacientes com teste positivo para outros tipos de IST e com teste de IST negativo (nenhum micro-organismo detectado no teste de IST) com relação à presença de HPV de baixo e/ou alto risco.....	52
Tabela 5. Comparação da frequência de pacientes com <i>Chlamydia trachomatis</i> e com teste de IST negativo (nenhum micro-organismo detectado no teste de IST) com relação à presença de HPV de baixo e/ou alto risco.....	52
Tabela 6. Comparação da frequência de pacientes com <i>Mycoplasma genitalium</i> e com teste de IST negativo (nenhum micro-organismo detectado no teste de IST) com relação à presença de HPV de baixo e/ou alto risco.....	53
Tabela 7. Comparação da frequência de pacientes com exame citopatológico de colo de útero alterado e negativo com relação à presença de IST, incluindo HPV (de baixo e/ou alto risco) e outros tipos de IST.....	53
Tabela 8. Comparação da frequência de pacientes com teste positivo para outros tipos de IST e com teste de IST negativo (nenhum micro-organismo detectado no teste de IST) com relação à presença de sinais e sintomas.....	55
Tabela 9. Comparação da frequência de pacientes com <i>Chlamydia trachomatis</i> e com teste de IST negativo (nenhum micro-organismo detectado no teste de IST) com relação à presença de sinais e sintomas.....	55
Tabela 10. Comparação da frequência de pacientes com <i>Mycoplasma genitalium</i> e com teste de IST negativo (nenhum micro-organismo detectado no teste de IST) com relação à presença de sinais e sintomas.....	55

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. O tratamento preconizado de acordo com o agente etiológico.....	28
Quadra 2. Resumo de recomendações para conduta inicial frente aos resultados alterados de exames citopatológicos nas unidades de atenção básica.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGC: Atypical Glandular Cells

AIS: Adenocarcinoma *in situ*

ASC-H: Atypical Squamous Cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion

ASC-US: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance

CAAE: Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

CDC: The Centers for Disease Control and Prevention

CGA: Células Glandulares Atípicas

CMV: Citomegalovírus

CT: *Chlamydia trachomatis*

DIP: Doença Inflamatória Pélvica

FEPECS: Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências em Saúde

FM/UNB: Faculdade de Medicina/ Universidade de Brasília

FTA-ABS: Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Screening

HCV: Hepatitis C Virus

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HMIB: Hospital Materno Infantil de Brasília

HPV: Human Papillomavirus

HSIL: High-grade Squamous Intraepithelial Lesion

HSV 1: Vírus herpes simplex tipo 1

HSV-2: Vírus herpes simplex tipo 2

ISTS: Infecções Sexualmente Transmissíveis

LACEN: Laboratório Central do Estado

LIEAG: Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau

LIEBG: Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau

LSIL: Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau

MG: *Mycoplasma Genitalium*

NAAT: Nucleic Acid Amplification Test

NBT/BCIP: 5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate/ nitro blue tetrazolium

NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR: Polymerase Chain Reaction

SUS: Sistema Único de Saúde

SBC: Sociedade Brasileira de Citopatologia

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TV: *Trichomonas vaginalis*

UBS: Unidade Básica de Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	INFECCÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS: UM PANORAMA GERAL	14
1.1.1	Papiloma Virus Humano (HPV)	16
1.1.2	<i>Chlamydia Trachomatis</i> (CT)	19
1.1.3	<i>Mycoplasma Genitalium</i> (MG)	20
1.1.4	Herpes Genital	21
1.1.5	<i>Trichomonas Vaginalis</i> (TV)	22
1.1.6	<i>Neisseria Gonorrhoeae</i>	24
1.1.7	<i>Haemophilus Ducreyi</i>	25
1.1.8	<i>Treponema Pallidum</i>	25
1.1.9	<i>Mycoplasma Hominis</i> , <i>Ureaplasma Parvum</i> e <i>Ureaplasma Urealyticum</i>	26
1.2	MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	27
1.3	TRATAMENTO DAS ISTs	28
1.4	EXAME CITOPATOLÓGICO DO COLO DO ÚTERO	29
2	JUSTIFICATIVA	31
3	OBJETIVOS	33
3.1	OBJETIVO GERAL	33
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
4	METODOLOGIA	34
5	RESULTADOS	44
6	DISCUSSÃO	56
7	CONCLUSÃO	61
	REFERÊNCIAS	62
	APÊNDICE A	68
	ANEXO A	69
	ANEXO B	71

1 INTRODUÇÃO

1.1 INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS: UM PANORAMA GERAL

As Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) podem ser causadas por vários agentes etiológicos tais como vírus, bactérias e protozoários, sendo a via de transmissão principal destes patógenos o contato sexual, embora, de forma eventual, a infecção possa se dar por via sanguínea [1]. A transmissão de uma IST ainda pode acontecer de forma vertical (da mãe para o bebê durante a gestação), no parto ou na amamentação [2]. Outra forma menos comum de transmissão das ISTs é pelo contato de mucosas ou pele não íntegra com secreções corporais contaminadas [3].

As principais manifestações clínicas das ISTs sintomáticas são corrimentos, feridas e verrugas anogenitais. Cada IST apresenta sinais, sintomas e características distintas. E existem aquelas assintomáticas, ou seja, sem sinais ou sintomas, contudo por serem transmissíveis, necessitam ser diagnosticadas visando a interrupção da cadeia de transmissão [3].

As três infecções bacterianas (clamídia, gonorréia e sífilis) e a causada por protozoário (tricomoníase) são geralmente curáveis com uso de antibióticos de dose única. Para herpes (infecção viral), os medicamentos mais eficazes disponíveis são os antivirais que podem modular o curso da doença, embora não possam curá-la [4].

A Organização Mundial da Saúde (OMS) divulga periodicamente as incidências e prevalências globais de quatro das infecções sexualmente transmissíveis curáveis mais comuns: clamídia, gonorréia, tricomoníase e sífilis. O total estimado de casos incidentes em 2020 foi de 374 milhões: 129 milhões de casos de clamídia; 82 milhões de casos de gonorréia; 156 milhões de casos de tricomoníase; e 7 milhões de casos de sífilis. Essa estimativa corresponde a uma média de pouco mais de 1 milhão de novas infecções por dia, e aproximadamente metade dos indivíduos infectados são jovens em sua idade, representando uma séria ameaça à saúde pública [5].

As prevalências globais mais recentes (2016) para as mulheres foram: clamídia 3,8%; gonorréia 0,9%; tricomoníase 5,3% e sífilis 0,5%. As estimativas de prevalência e incidência em 2016 foram semelhantes às de 2012, global e regionalmente, mostrando que infecções sexualmente transmissíveis são persistentemente endêmicas em todo o mundo [6]. Além disso, as ISTs virais que podem ser duradouras (por exemplo, papilomavírus humano [HPV]) ou

vitalícias (por exemplo, vírus herpes simplex) afetam centenas de milhões de pessoas em todo o mundo a qualquer momento [7].

As ISTs vêm sendo tratadas como problema de saúde pública mundial, devido não somente à sua elevada prevalência, mas também em decorrência de possíveis complicações advindas da ausência de diagnóstico correto e tratamento adequado. Essas infecções causam condições urogenitais agudas como cervicite, uretrite e vaginite [8]. Clamídia e gonorreia podem causar complicações graves a curto e longo prazo incluindo doença inflamatória pélvica, gravidez ectópica e infertilidade e, também podem ser transmitidas durante a gravidez ou parto [8-10]. A sífilis pode causar doenças neurológicas, cardiovasculares e dermatológicas em adultos, parto prematuro, complicações e morte neonatais [11]. Todas as quatro infecções (clamídia, gonorreia, tricomoníase e sífilis), bem como as ISTs virais estão implicadas no aumento do risco de aquisição do vírus da imunodeficiência humana (HIV) [12,13].

A maioria das ISTs são assintomáticas e acometem pacientes jovens, dessa forma, as recomendações do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (The Centers for Disease Control and Prevention, CDC) nos Estados Unidos para prevenção e rastreamento de doenças sexualmente transmissíveis incluem, entre outras recomendações, o rastreamento anual de clamídia e gonorreia por meio de testes moleculares em todas as mulheres sexualmente ativas com menos de 25 anos, mulheres grávidas, homens que fazem sexo com homens e portadores de HIV [14,15].

No Brasil, medidas para prevenção, rastreamento e tratamento estão estabelecidas pelo Ministério da Saúde no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis [16]. Quanto ao rastreamento de ISTs do tipo clamídia e gonorreia, em pacientes assintomáticas, as recomendações estão estabelecidas por subgrupo populacional (gestantes, por exemplo) e incluem testes moleculares [16]. O manejo das ISTs sintomáticas segue condutas baseadas em fluxogramas (com e sem a utilização de testes laboratoriais). Apesar da recomendação de uso testes moleculares para o diagnóstico de infecções por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*, na maioria dos serviços públicos do Brasil, estes testes não são usados rotineiramente. O diagnóstico de ISTs baseado apenas em achados clínicos pode resultar em emprego desnecessário de antibióticos e desenvolvimento de resistência bacteriana [17,18].

A frequência das infecções sexualmente transmissíveis curáveis mais comuns (clamídia, gonorreia, tricomoníase e sífilis), em diferentes regiões do Brasil, tem sido estudada utilizando

diferentes técnicas de biologia molecular e em diferentes tipos de amostras, tais como cervicais, vaginais, anais e de urina, sendo que a maioria dos estudos avaliou apenas a frequência de clamídia e em um pequeno número de amostras [19-30]. Há uma grande variação na prevalência destas ISTs nestes estudos prévios que se deve não apenas as diferentes técnicas de biologia molecular empregadas, mas também devido às diferentes características clínicas dos pacientes.

Os testes moleculares por PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) representam a primeira opção para diagnóstico e triagem de IST nos países desenvolvidos [31]. As vantagens dessa metodologia não estão relacionadas apenas à sua alta especificidade e sensibilidade, mas também à capacidade de identificar vários agentes etiológicos em um único teste [31-37]. As técnicas de PCR em tempo real multiplex apresentam resultados clínicos comparáveis ao ensaio convencional de PCR em tempo real mono e duplex com a vantagem de um custo relativamente mais baixo por utilizar apenas um kit que pode detectar não apenas os principais agentes de ISTs, mas também espécies de ureaplasmas e micoplasmas que são frequentemente encontradas no trato genital.

A prevenção das ISTs envolve uso correto e consistente de preservativos durante a atividade sexual, redução do número de parceiros sexuais, realização de exames regulares para detecção precoce e acesso a vacinas quando disponíveis. Além disso, destaca-se a promoção da educação sexual abrangente, objetivando aumentar a conscientização sobre os riscos das infecções sexualmente transmissíveis e incentivar comportamentos saudáveis e responsáveis [38].

A seguir, serão explanadas as infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), as quais são diagnosticadas pelo teste molecular multiplex, utilizado neste estudo.

1.1.1 Papiloma Virus Humano (HPV)

O HPV é um DNA vírus de cadeia dupla, não encapsulado, membro da família *Papillomaviridae*. Este vírus pode induzir a formação de uma grande variedade de lesões cutaneomucosas, sobretudo na região anogenital, infectando o epitélio escamoso. Existem mais de 200 tipos de HPV, dos quais aproximadamente 40 acometem o trato anogenital [16,39].

A atividade sexual de qualquer tipo é a principal forma de transmissão do HPV, podendo ocorrer, inclusive, a deposição do vírus nos dedos por contato genital e a autoinoculação. A

transmissão por fômites é rara. Durante o parto, excepcionalmente, pode ocorrer a formação de lesões cutaneomucosas em recém-nascidos ou papilomatose recorrente de laringe [16,39].

Trata-se da infecção sexualmente transmissível de maior transmissibilidade, superior à das infecções pelo herpes genital e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O risco geral estimado para a exposição à infecção pelo HPV é de 15% a 25% a cada nova parceria sexual. A maioria das pessoas sexualmente ativas devem ser infectadas em algum momento de sua vida. Mulheres no início da atividade sexual e que se mantiveram com uma única parceria apresentaram risco de contrair HPV de 28,5% ao final do primeiro ano e de 50% ao final do terceiro ano. Geralmente, as infecções são assintomáticas. Aproximadamente 1% a 2% da população infectada desenvolverá verrugas anogenitais e cerca de 2% a 5% das mulheres cursarão com alterações na colpocitologia oncótica. A prevalência da infecção é maior em mulheres com menos de 30 anos de idade, sendo que a grande maioria das infecções por HPV em mulheres (principalmente nas adolescentes) tem resolução espontânea em um período aproximado de até 24 meses. A proporção de aquisição de uma nova infecção por HPV em mulheres diminui com a idade; já entre os homens, a proporção de adquirir nova infecção não se altera, permanecendo alta durante toda a vida. Entretanto, uma vez adquirida a infecção por HPV, sua duração média parece ser similar entre homens e mulheres [16,39].

Os tipos de HPV que infectam o trato anogenital podem ser de baixo ou alto risco oncogênico. Os tipos que pertencem ao grupo de baixo risco (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81) ocorrem, frequentemente, em lesões benignas, lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau e podem causar a papilomatose respiratória (doença caracterizada pelo aparecimento de tumores nas vias respiratórias, que vão do nariz e da boca até os pulmões). Embora essas condições sejam raramente fatais, o número de recidivas pode ser considerável [16,39]. Os tipos de HPV do grupo de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82) ou oncogênicos estão frequentemente associados a lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e aos carcinomas. É importante salientar que cerca de 85% das lesões de baixo grau contêm HPV do grupo oncogênico. A infecção por um determinado tipo viral não impede a infecção por outros tipos de HPV, podendo ocorrer infecções múltiplas. O tempo médio entre a infecção por HPV de alto risco e o desenvolvimento do câncer cervical é de, aproximadamente, 10 a 20 anos. Esse período varia de acordo com o tipo, a carga, a capacidade de persistência do vírus e o estado imunológico do hospedeiro. Algumas características individuais são fatores predisponentes ao aparecimento de lesões, tais como tabagismo, deficiências imunológicas

(incluindo as decorrentes da infecção pelo HIV), desnutrição e cânceres, além do uso de medicamentos imunossupressores [16,39].

Na maioria das pessoas, a infecção pelo HPV não produz qualquer manifestação clínica ou subclínica. O período de latência pode variar de meses a anos. Embora o grupo de alto risco seja mais prevalente (em torno de 80%), apenas 20% desses persistem, podendo causar lesões de alto grau com potencial de progressão para o câncer cervical. Os percentuais podem variar de acordo com a idade, região geográfica pesquisada, característica da população e metodologia. Além disso, existe um grupo de pessoas que apresenta, simultaneamente, infecção por HPV de ambos os grupos, de baixo e de alto risco (cerca de 30% dos infectados) [16,39]. As apresentações subclínicas do HPV podem ser detectadas pela citologia oncótica, por meio de lupas, corantes e da colposcopia, acompanhada ou não de biópsia. As lesões associadas a tipos virais de baixo risco oncogênico são, geralmente, lesões escamosas de baixo grau, equivalente ao do diagnóstico histopatológico de displasia leve ou neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grau 1 (NIC 1) [16,39]. Já as lesões associadas a infecção por HPV de alto risco oncogênico são, em geral, associadas a lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e ao diagnóstico histopatológico de neoplasia intraepitelial de grau 2 (NIC 2) ou 3 (NIC 3). Além da cérvix uterina, outros epitélios podem sofrer a ação oncogênica do vírus, originando neoplasias intraepiteliais vaginais, vulvares, perianais, penianas e anais [16,39]. As manifestações clinicamente detectáveis induzidas pelo HPV são polimórficas, podendo ser pontiagudas (condiloma acuminado), espiculadas, com circunvoluções, ou mesmo planas. Seu tamanho varia de um milímetro a vários centímetros. Podem ser únicas ou múltiplas, achatadas ou papulosas, embora, na maioria das vezes, sejam papilomatosas. A superfície das lesões é fosca, aveludada ou semelhante à da couve-flor; e pode-se apresentar da cor da pele, eritematosa ou hiperpigmentada. Geralmente, as lesões são assintomáticas, podendo ser pruriginosas, dolorosas, friáveis ou sangrantes. No homem, as lesões ocorrem mais frequentemente no folheto interno do prepúcio, sulco bálango-prepucial ou glândula, podendo ainda se localizar na pele do pênis e do escroto **Figura 1**. Na mulher, costumam ser observadas na vulva, vagina e cérvix **Figura 2**. Em ambos os sexos, podem ser encontradas nas regiões inguinais ou perianais. Com menos frequência, podem-se encontrar lesões em áreas extragenitais, como conjuntivas, mucosas nasal, oral e laríngea [16,39].



Figura 1: Condiloma acuminado em região da pele da haste e glande do pênis e na coroa peniana
Fonte: https://phil.cdc.gov/PHIL/Images/16735/16735_lores.jpg



Figura 2: Condiloma acuminado causado por HPV em região do períneo
Fonte: https://phil.cdc.gov/PHIL/Images/4097/4097_lores.jpg

1.1.2 *Chlamydia Trachomatis* (CT)

A infecção por *Chlamydia trachomatis* (CT) é causada por uma bactéria gram-negativa que infecta o epitélio colunar do colo do útero, uretra e reto. É a infecção sexualmente transmissível (IST) mais prevalente causada por bactérias, com 131 milhões de novos casos por ano [40].

Nos casos sintomáticos, os homens podem apresentar uretrite ou, menos comumente, epididimite [40]. A transmissão ocorre pelo contato sexual (risco de 20% por ato), sendo o período de incubação, no homem, de 14 a 21 dias. Estima-se que dois terços das parceiras estáveis de homens com uretrite não gonocócica hospedem a *Chlamydia Trachomatis* na endocérvice. Estes podem reinfectar suas parcerias sexuais e desenvolver quadro de DIP

(doença inflamatória pélvica) se permanecerem sem tratamento. A uretrite por clamídia é caracterizada pela presença de corrimentos mucóides, discretos, com disúria leve e intermitente. Em torno de 50% dos pacientes com uretrite causada por *Chlamydia Trachomatis* apresentam a uretrite subaguda como forma de apresentação. Entretanto, em alguns casos, os corrimentos das uretrites por CT podem simular, clinicamente, os da gonorreia. As complicações das uretrites causadas por *Chlamydia Trachomatis* são prostatite, epididimite, balanite, conjuntivite (por autoinoculação) e síndrome uretro-conjuntivo-sinovial ou síndrome de Reiter (inflamação das articulações, também conhecida como artrite reativa) [16]. Já as mulheres, além de corrimento vaginal amarelado, podem ter sangramento espontâneo, dor durante o sexo ou ao urinar e dor pélvica, que podem levar a inflamação pélvica. No entanto, a maioria das mulheres e 50% dos homens afetados não apresentam muitos sintomas clínicos identificáveis e podem ter uma infecção despercebida [40]. Ao exame físico, podem estar presentes dor à mobilização do colo uterino, material mucopurulento no orifício externo do colo, edema cervical e sangramento ao toque da espátula ou swab. As principais complicações da cervicite por *Chlamydia Trachomatis*, quando não tratadas, são: dor pélvica, DIP, gravidez ectópica e infertilidade [16].

1.1.3 *Mycoplasma Genitalium* (MG)

Mycoplasma Genitalium (MG) é uma pequena bactéria parasita da classe *Mollicutes*, que vive nas células epiteliais e ciliadas do trato genital e respiratório [41]. Foi identificada pela primeira vez em 1980 e reconhecida como uma importante causa de uretrite não gonocócica e, também de algumas doenças do trato genital em mulheres [16].

Como outros patógenos do trato reprodutivo, as infecções por MG em mulheres são geralmente assintomáticas [42] e foram associadas ao aumento do risco de cervicite, DIP, parto prematuro, infertilidade e aborto espontâneo [16,43]. Quando sintomáticas, pode-se encontrar odor vaginal anormal e corrimento vaginal anormal [42]. Nos homens, semelhante a outras etiologias bacterianas, os sintomas da uretrite associada à MG incluem secreção uretral, disúria, prurido uretral e linfonodos inguinais aumentados [42].

A prevalência de *M. genitalium* em amostras da população em geral varia de 1% a 3%; menor que a prevalência de *C. trachomatis*, porém maior que a prevalência de *N. gonorrhoeae*. Em populações de maior risco, como frequentadores de clínicas de IST e indivíduos com síndromes clínicas compatíveis, a prevalência é maior, variando de 2% a 33% [41].

1.1.4 Herpes Genital

O herpes genital é uma infecção viral crônica causada pelos vírus herpes simplex tipo 1 (HSV-1) ou tipo 2 (HSV-2), pertencentes à família *Herpes Viridae*, da qual fazem parte o citomegalovírus (CMV), o vírus da varicela zoster, o vírus Epstein-Barr e o vírus do herpes humano. Todos são DNA-vírus que variam quanto à composição química e podem ser diferenciados por técnicas imunológicas. Embora os HSV-1 e HSV-2 possam provocar lesões em qualquer parte do corpo, há predomínio do tipo 2 nas lesões genitais e do tipo 1 nas lesões periorais [16].

A infecção por HSV é a principal causa mundial de úlceras genitais sexualmente transmissíveis [44]. As manifestações da infecção pelo HSV podem ser divididas em primoinfecção herpética e surtos recorrentes. As infecções sintomáticas são estimadas entre 13% e 37%. A maioria das pessoas que adquirem a infecção por HSV nunca desenvolverão sintomas. Entre as pessoas com infecção pelo HIV, as manifestações tendem a ser dolorosas, atípicas e de maior duração [16]. Os sintomas da primoinfecção são lesões eritemato-papulosas de um a três milímetros de diâmetro, que rapidamente evoluem para vesículas sobre base eritematosa, muito dolorosas e de localização variável na região genital **Figura 3**. O conteúdo dessas vesículas é geralmente citrino, raramente turvo. Apresenta um período de incubação médio de seis dias. O quadro local na primoinfecção costuma ser bastante sintomático e, na maioria das vezes, é acompanhado de manifestações gerais, podendo cursar com febre, mal-estar, mialgia e disúria, com ou sem retenção urinária. Em 50 % dos casos, a linfadenomegalia inguinal dolorosa bilateral está presente [16]. É comum o corrimento vaginal, quando há o acometimento do colo do útero pelo HSV. O acometimento da uretra nos homens pode provocar corrimento, sendo raramente acompanhado de lesões extragenitais. O quadro pode durar de duas a três semanas [16].

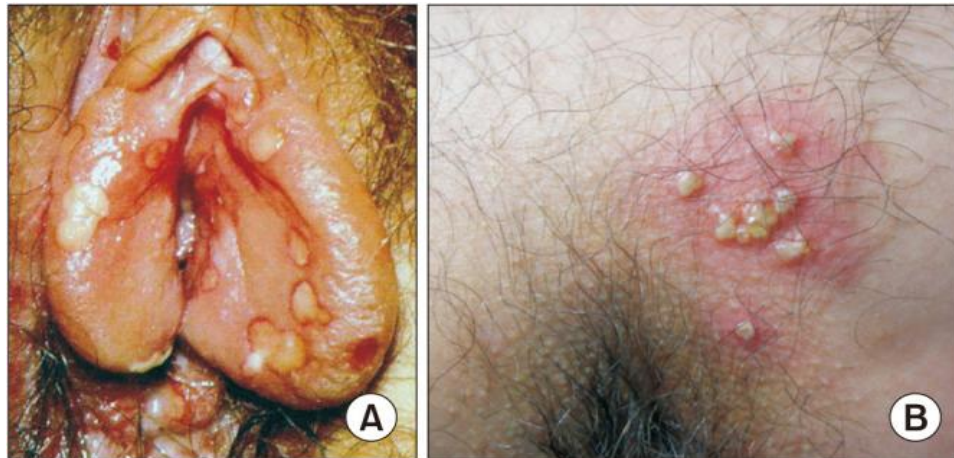


Figura 3: (A) Lesão ulcerativa dolorosa de herpes genital. (B) Lesão bolhosa localizada de herpes genital
 Fonte: <https://cdn.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/blobs/8074/10789539/26f6a5f337fa/icu-65-9-g001.jpg>

Após a infecção genital, o HSV ascende pelos nervos periféricos sensoriais, penetra nos núcleos das células dos gânglios sensitivos e entra em um estado de latência. Nenhuma medida terapêutica reduz a ocorrência de infecção do gânglio sensitivo. Episódios de recorrência são bem mais frequentes entre pacientes que apresentam primoinfecção por HSV-2 (90 %) que por HSV-1 (60%). Essa recorrência ocorre devido reativação viral que se deve a quadros infecciosos, exposição à radiação ultravioleta, traumatismos locais, menstruação, estresse físico ou emocional, antibioticoterapia prolongada e/ou imunodeficiência [16,44].

1.1.5 *Trichomonas Vaginalis* (TV)

Trichomonas vaginalis é um protozoário flagelado unicelular que causa a tricomoníase, considerada como uma infecção sexualmente transmissível (IST). Essa infecção é prevalente em todo o mundo, principalmente entre as mulheres. Embora os homens também possam ser infectados, muitas vezes não apresentam sintomas ou têm sintomas leves, o que torna a infecção mais difícil de ser detectada e tratada [38].

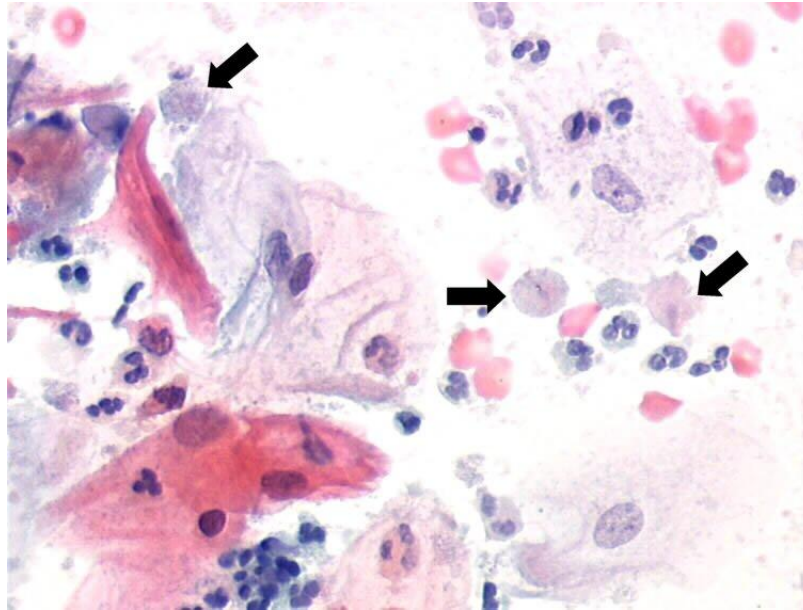


Figura 4: Infecção por *Trichomonas vaginalis* (setas) em ectocérvice inflamatória: células escamosas com halo perinuclear claro e núcleo aumentado de tamanho

Fonte: Atlas digital – citopatologia do colo uterino – OMS

https://screening.iarc.fr/atlascyto_detail.php?flag=0&lang=4&Id=cyt14606&cat=E2b

Em caso de inflamação intensa, o corrimento aumenta e pode haver sinusiorragia e dispareunia **Figura 5**. Também podem ocorrer edema vulvar e sintomas urinários, como disúria. Cerca de 30% dos casos são assintomáticos, mas algum sinal clínico pode aparecer [16].



Figura 5: Corrimento branco espumoso sugestivo de *Trichomonas vaginalis*

Fonte: <https://cdn.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/blobs/5545/5389219/859a20a80079/IJSTD-38-69-g008.jpg>

No exame especular, percebem-se microulcerações que dão ao colo uterino um aspecto de morango ou framboesa (teste de Schiller “onçoide” ou “tigroide”) **Figura 6** [16].



Figura 6: Colo uterino com aspecto de “morango”

Fonte: https://phil.cdc.gov/PHIL/Images/20031204/e3bbdcd247f74ceea2cc6defc769c4e6/5240_lores.jpg

1.1.6 *Neisseria Gonorrhoeae*

A bactéria *Neisseria gonorrhoeae* é o agente etiológico da gonorreia que é uma infecção sexualmente transmissível, adquirida na maior parte das vezes por contato sexual com outra pessoa contaminada, sendo relativamente marcante entre as doenças infecciosas nas suas amplas variedades de apresentações clínicas [45].

Outra forma de transmissão é pela via placentária (gonorreia congênita), o contato íntimo com uma lesão ativa, por transfusão de sangue, ou, ainda, por inoculação acidental direta (raro). A grande maioria dos casos de transmissão ocorre por relações sexuais desprotegidas (sem preservativos) [46].

Os sintomas da gonorreia podem incluir dor ou ardor ao urinar, aumento da frequência urinária, corrimento vaginal anormal e secreção purulenta ou turva (que pode ser clara, amarelada ou esverdeada) e dor abdominal baixa. Em alguns casos, os sintomas podem ser leves ou ausentes, o que pode atrasar o diagnóstico e o tratamento [16], especialmente as mulheres [46]. A gonorreia não tratada pode levar a complicações graves nas mulheres, incluindo doença inflamatória pélvica, que pode resultar em dor pélvica crônica, infertilidade, gravidez ectópica, abscessos pélvicos e a síndrome Fitz-Hugh-Curtis (dor abdominal no hipocôndrio direito, febre, náuseas e vômitos, na maioria das vezes semelhante a doença hepática ou biliar); nos homens, pode levar a epididimite (inflamação do epidídimo, um tubo localizado atrás dos testículos), prostatite (inflamação da próstata) e uretrite crônica. Além disso, a gonorreia não tratada pode se espalhar para outras partes do corpo, causando

infecções disseminadas, como artrite gonocócica (inflamação das articulações) e infecções oculares [16].

1.1.7 *Haemophilus Ducreyi*

Haemophilus ducreyi é um cocobacilo gram-negativo, responsável pela doença sexualmente transmissível denominada cancroide [47,48]. Conhecida também por cancro mole, cancro venéreo ou cancro de Ducrey. O período de incubação é geralmente de três a cinco dias, podendo se estender por até duas semanas [16].

É aproximadamente sete vezes mais comum em homens do que em mulheres, e a transmissão está ligada a parcerias sexuais elevadas [47]. O cancroide produz úlceras na genitália, normalmente na vulva nas mulheres e no sulco coronal peniano em homens **Figura 7A**. Podem ocorrer na região perianal, principalmente em homens receptivos que fazem sexo com homens [47]. As úlceras apresentam bordas irregulares, são bem circunscritas e não são endurecidas. A base da úlcera é coberta por um exsudato purulento necrótico cinza ou amarelo que frequentemente sangra quando raspado [48]. Em 30% a 50% dos pacientes, a bactéria atinge os linfonodos inguino-crurais (bubão), sendo unilaterais em 2/3 dos casos **Figura 7B** [16].

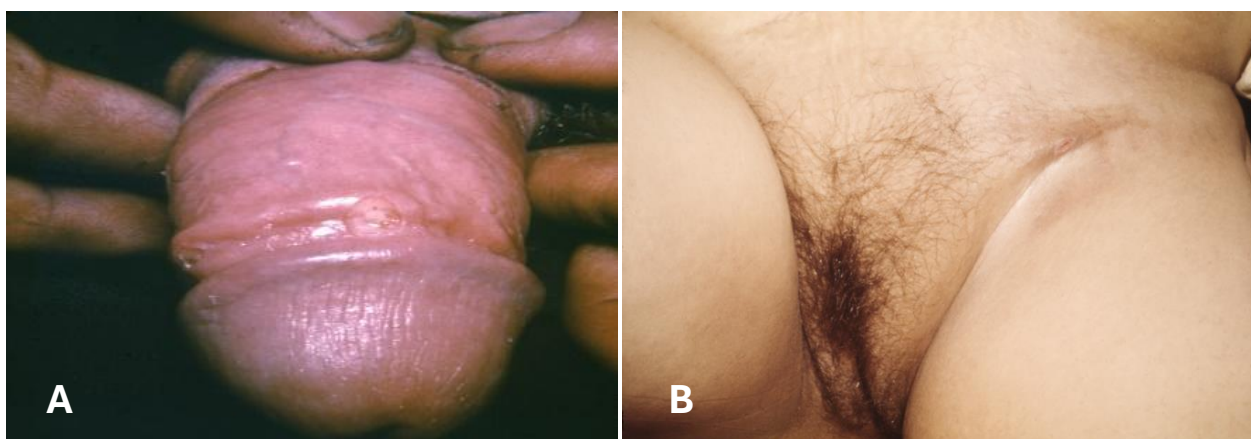


Figura 7: (A) Pústula canceroidal precoce causada pelo *Haemophilus ducreyi* (B) Linfadenopatia (bubão) em região inguinal esquerda causada pelo *Haemophilus ducreyi*
Fonte: <https://phil.cdc.gov> ID (A): 3227 e ID (B): 3885

1.1.8 *Treponema Pallidum*

O *Treponema pallidum*, bactéria gram-negativa da ordem das espiroquetas, exclusiva do ser humano [49,50] é o responsável pela IST denominada sífilis. Também pode ser transmitida

verticalmente para o feto durante a gestação de uma mulher com sífilis não tratada ou tratada de forma não adequada [16] e raramente, por transfusão de sangue ou acidente ocupacional [49].

A maioria das pessoas com sífilis são assintomáticas; quando apresentam sinais e sintomas, muitas vezes não os percebem ou não os valorizam, e podem, sem saber, transmitir a infecção às suas parcerias sexuais. Quando não tratada, a sífilis pode evoluir para formas mais graves, comprometendo especialmente os sistemas nervoso e cardiovascular [16]. A sífilis é dividida em estágios que orientam o seu tratamento e monitoramento: a sífilis recente (primária, secundária e latente recente) com até um ano de evolução e a sífilis tardia (latente tardia e terciária) com mais de um ano de evolução. As manifestações clínicas variam de acordo com sua classificação: a primária é caracterizada pelo cancro duro **Figura 8** e linfonodos regionais; a secundária por lesões cutâneo-mucosas, micropoliadenopatia, linfadenopatia generalizada, sinais constitucionais e quadros neurológicos, oculares e hepáticos; a latente é assintomática; e a terciária por lesões cutâneas, cardiovasculares, neurológicas e psiquiátricas [16]. Na gestação, a sífilis pode apresentar consequências severas, como abortamento, prematuridade, natimortalidade, manifestações congênitas precoces ou tardias e morte do recém-nascido [16].



Figura 8: Lesão sífilítica (cancro duro) primária na haste peniana.
Fonte: <https://phil.cdc.gov> id: 17040

1.1.9 *Mycoplasma Hominis*, *Ureaplasma Parvum* e *Ureaplasma Urealyticum*

Conhecidos como mycoplasmas, são os menores organismos de vida livre, com um tamanho entre 150 e 250 mm. Eles são de natureza semelhante a fungos, daí o prefixo myco-, e não possuem parede celular, daí o sufixo -plasma. Eles habitam membranas mucosas como

nos tratos genital e respiratório. Também fazem parte da flora comensal da mucosa do trato geniturinário e são encontrados na maioria dos humanos sexualmente ativos [51].

A introdução de técnicas de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs) alterou a epidemiologia destes microrganismos e permitiu distinguir as espécies anteriormente conhecidas *Ureaplasma Urealyticum* em duas novas espécies, nomeadamente, *Ureaplasma Parvum* e *Ureaplasma urealyticum*. Ainda não há evidências conclusivas se esses microrganismos devem ser considerados patógenos ou meros cofatores associados a infecções genitais. Estudos mostram autores que descrevem estes mycoplasmas como habitantes comensais, já outros os associam a condições patológicas. O uso de novos métodos baseados em PCR para sua detecção pode ajudar a definir melhor a epidemiologia desses microrganismos no trato genital [52].

1.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

As ISTs podem ser diagnosticadas por testes sorológicos que utilizam anticorpos no sangue ou soro do paciente. São exemplos destes testes, os imunocromatográficos (testes rápidos), nos quais a única bactéria diagnosticada por este método é *treponema pallidum*, os vírus são HIV, os da hepatite B e C (HCV) e o protozoário *Trichomonas Vaginalis*, utilizados mais como triagem inicial [16,47]; teste de absorção de anticorpos treponêmicos fluorescentes (FTA-ABS) que é um teste sorológico comum para sífilis que detecta anticorpos no soro do paciente [47]; e o teste sorológico de clamídia que mede anticorpos contra a bactéria *Chlamydia trachomatis* [47]. Pela cultura bacteriana, que é o método que detecta a presença de bactérias em uma amostra e pode ajudar a identificar o tipo de bactéria que causa uma infecção. É essencial para o teste de susceptibilidade antimicrobiana [47]. Pela microscopia direta, que é a detecção direta de microrganismos. Pode ser realizada por meio de microscopia e coloração apropriada ou preparação a fresco para a visualização de patógeno. No entanto, em indivíduos assintomáticos, este método apresenta uma baixa especificidade [47]. Pelas técnicas moleculares, que são úteis para diagnóstico de micro-organismos difíceis/ impossíveis de cultivar; na identificação de organismos isolados em cultura pura; na identificação rápida de organismos, a partir de espécimes clínicos; na diferenciação entre organismos intimamente relacionados. Além disso, melhora a sensibilidade e a especificidade dos ensaios sorológicos usando proteínas clonadas e antígenos recombinantes; e possibilita a compreensão da epidemiologia e a fisiopatologia das ISTs, por exemplo, análise de impressão digital de DNA

[53]. Dentre as técnicas moleculares, encontra-se o PCR (Reação em cadeia da Polimerase), método do presente estudo, as vantagens dele em relação aos outros métodos citados são tempo de detecção rápido; aumento da sensibilidade e especificidade e; alguns fornecem dados quantitativos [53].

1.3 TRATAMENTO DAS ISTs

Quadro 1 - O tratamento preconizado de acordo com o agente etiológico

Agente etiológico	Tratamento recomendado
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Ceftriaxona 500 mg, intramuscular, dose única + azitromicina 500 mg, 2 comprimidos, por via oral, dose única
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Doxiciclina 100mg, via oral, 2 vezes ao dia, por 7 dias
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Azitromicina 500 mg, 2 comprimidos, por via oral, dose única
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Metronidazol 400 mg, 5 comprimidos, por via oral, dose única (dose total para tratamento 2 gramas) ou metronidazol, 250 mg, 2 comprimidos, por via oral, duas vezes ao dia durante 7 dias
<i>Treponema Pallidum</i>	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM, dose única ou Doxiciclina 100mg, 2 vezes ao dia, via oral, por 15 dias (sífilis recente) Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM, semanal por 3 semanas ou Doxiciclina 100mg, 2 vezes ao dia, via oral, por 30 dias (sífilis tardia)
<i>Hemophilis Ducreye</i>	Azitromicina 500mg, 2 comprimidos, via oral, dose única + Ceftriaxona 250mg, IM, dose única ou Ciprofloxacino 500mg, 1 comprimido, via oral, 2 vezes ao dia, por 3 dias
<i>HSV 1 e HSV 2</i>	Aciclovir 200mg, 2 comprimidos, via oral, 3 vezes ao dia, por 7-10 dias ou Aciclovir 200mg, 1 comprimido, VO, 5 vezes ao dia por 7-10 dias

Fonte: Protocolo clínico e diretrizes de tratamento para a atenção integral à saúde de indivíduos com infecções sexualmente transmissíveis [16].

1.4 EXAME CITOPATOLÓGICO DO COLO DO ÚTERO

A realização periódica do exame citopatológico continua sendo a estratégia mais amplamente adotada para o rastreamento do câncer do colo do útero. As recomendações é que seja realizado em mulheres que já tiveram ou têm atividade sexual, de 25 anos até 64 anos. Os dois primeiros exames devem ser realizados com intervalo anual e, se ambos os resultados forem negativos, os próximos devem ser realizados a cada 3 anos [54].

A classificação citológica mais atual do esfregaço cervical é o Sistema de Bethesda. Essa classificação incorporou vários conceitos e conhecimentos adquiridos que, resumidamente, são: diagnóstico citológico que deve ser diferenciado para as células escamosas e glandulares; inclusão do diagnóstico citomorfológico sugestivo da infecção por HPV, devido às fortes evidências do envolvimento desse vírus na carcinogênese dessas lesões, dividindo-as em lesões intraepiteliais de baixo e alto graus, ressaltando o conceito de possibilidade de evolução para neoplasia invasora; e introdução da análise da qualidade do esfregaço [55]. De acordo com o Sistema Bethesda, seguem-se as seguintes categorias: negativo para malignidade (inclui dentro dos limites da normalidade e inflamação); células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US, do inglês atypical squamous cells of undetermined significance); lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG); células escamosas atípicas – não se pode excluir lesão de alto grau (ASC-H, do inglês atypical squamous cells-cannot exclude high-grade intraepithelial lesion); lesão intraepitelial escamosa de alto grau (LIEAG); células glandulares atípicas (CGA); carcinoma epidermoide invasivo; adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo [55,56].

De acordo com a Nomenclatura Brasileira, as alterações pré-malignas ou malignas no exame citopatológico são categorizadas como: células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas (ASC-US); células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H); células glandulares atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas ou células glandulares atípicas de significado indeterminado quando não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau – AGC; lesão intraepitelial escamosa de baixo grau – LSIL; lesão intraepitelial escamosa de alto grau – HSIL; lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão; carcinoma escamoso invasor; e AIS (adenocarcinoma *in situ*) ou invasor [54]. O resumo de recomendações para conduta inicial de acordo com os resultados alterados de exames citopatológicos estão dispostos no **Quadro 2**.

Quadro 2 - Resumo de recomendações para conduta inicial frente aos resultados alterados de exames citopatológicos nas unidades de atenção básica

Diagnóstico citopatológico		Faixa etária	Conduta inicial
Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS)	Possivelmente não neoplásicas (ASC-US)	< 25 anos	Repetir em 3 anos
		Entre 25 e 29 anos	Repetir a citologia em 12 meses
		≥ 30 anos	Repetir a citologia em 6 meses
	Não se podendo afastar lesão de alto grau (ASC-H)		Encaminhar para colposcopia
Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC)	Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau		Encaminhar para colposcopia
Células atípicas de origem indefinida (AOI)	Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau		Encaminhar para colposcopia
Lesão de Baixo Grau (LSIL)		< 25 anos	Repetir em 3 anos
		≥ 25 anos	Repetir a citologia em 6 meses
Lesão de Alto Grau (HSIL)			Encaminhar para colposcopia
Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão			Encaminhar para colposcopia
Carcinoma escamoso invasor			Encaminhar para colposcopia
Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS) ou invasor			Encaminhar para colposcopia

Fonte: Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero [54]

2 JUSTIFICATIVA

As infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) continuam a ser um problema de saúde pública no Brasil, especialmente entre jovens. Muitas dessas infecções são assintomáticas ou têm sinais clínicos que podem ser facilmente confundidos com outras doenças ginecológicas, o que dificulta o diagnóstico e aumenta o risco de transmissão. Além disso, algumas ISTs podem levar a complicações graves, como infertilidade e câncer cervical. As ISTs causadas por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* e *Trichomonas vaginalis* são prevalentes e estão associadas a várias complicações clínicas. Quando assintomáticas ou quando provocam sinais e sintomas leves, as ISTs são transmitidas para os parceiros sexuais e as lesões que provocam nas mucosas facilitam a infecção por outros agentes como HIV e HPV (Papilomavírus Humano) [8-13].

Atualmente, os métodos mais comuns para diagnóstico de ISTs no Sistema Único de Saúde (SUS) incluem o exame clínico e o exame citopatológico de colo de útero. Contudo, esses métodos apresentam limitações significativas, como a dificuldade de detectar infecções assintomáticas e a possibilidade de diagnósticos falsos-positivos o que pode levar ao uso inadequado de antimicrobianos e ao desenvolvimento de resistência [17,18]. Ainda não há vacinas contra os agentes destas ISTs e, dessa forma, as principais formas de prevenção são uso de preservativos e o rastreamento. Apesar das recomendações do Ministério da Saúde de uso de testes moleculares para rastreamento e diagnóstico de *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* [16], na maioria dos serviços públicos, estes testes não estão disponíveis. Em estudo recente com um número pequeno de amostras de pacientes em rastreamento para câncer de colo de útero no sistema público do DF, por meio de multiplex PCR, foi possível detectar *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* e *Neisseria gonorrhoeae* em 10,63%, 10,63% e 2,12% das amostras, respectivamente, assim como espécies de ureaplasma e micoplasma. Neste estudo, observou-se ainda associação destas infecções com intenso exsudato leucocitário e alterações celulares reativas e reparativas que podem dificultar a análise citológica oncológica e, dessa forma, comprometer o rastreamento do câncer de colo de útero [37].

Há estudo mostrando aumento da frequência de tipos de HPV não associados à vacina em pacientes vacinadas quando comparadas com as não vacinadas, que pode estar associado ao uso irregular de preservativo por pacientes vacinadas que se consideram protegidas da infecção [63]. Esse comportamento também pode causar o aumento da frequência de outras ISTs.

Dessa forma, o trabalho justifica-se pela relevância de avaliar a frequência de ISTs, detectáveis em amostra de colo de útero, através de testes moleculares na população jovem, que

é uma das mais vulneráveis a essas infecções, visando à melhoria do diagnóstico precoce e ao tratamento adequado, com o objetivo de reduzir a transmissão e as complicações associadas às ISTs no Brasil, especialmente no contexto do SUS. Para o emprego de políticas públicas que demandam um custo mais elevado no diagnóstico das ISTs, são necessários estudos que mostrem a real prevalência destas ISTs assim como a associação dessas infecções com complicações clínicas, com a infecção por HPV e com lesões de pré-câncer e câncer de colo de útero.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Detecção de ISTs, por testes moleculares, em pacientes jovens submetidas a rastreamento de câncer de colo de útero no Sistema Público do Distrito Federal.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

(1) Identificar, por meio de PCR em tempo real multiplex, em amostras de colo de útero, a frequência de:

a) HPV de baixo e/ou alto risco;

b) Outros agentes de ISTs: *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*, Vírus Herpes simplex 1, Vírus Herpes simplex 2;

c) *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* e *Ureaplasma urealyticum*.

(2) Verificar a frequência de coinfeção entre as ISTs.

(3) Verificar a associação da presença de IST com:

a) Achados no exame citopatológico de câncer de colo de útero: alterações citológicas (benignas e atípicas);

b) Achados no exame clínico.

4 METODOLOGIA

Seleção de Pacientes, Aplicação de Questionário, Anamnese e Exame Clínico

O presente trabalho consistiu em um estudo observacional transversal, no qual foram analisadas 300 amostras citológicas cervicais de pacientes com idade entre 18 e 25 anos e que já realizavam exame preventivo do câncer de colo de útero no sistema público de saúde do Distrito Federal, independentemente de apresentarem ou não queixas. As coletas foram feitas entre dezembro de 2021 e fevereiro de 2025, no Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB) e na Unidade Básica de Saúde (UBS) 1 da Estrutural, por enfermeiros treinados.

As pacientes foram convidadas a participar do estudo por telefone, cartazes e durante consultas. Em caso de aceite, as voluntárias eram encaminhadas para o Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB) ou para a Unidade Básica de Saúde (UBS) 1 da Estrutural, onde eram realizadas a consulta e a coleta de amostra de colo de útero para o exame citopatológico de câncer de colo de útero e para os testes moleculares de detecção de infecções sexualmente transmissíveis.

As amostras foram coletadas após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS (CAAE - 95272718.8.0000.5553) e da FM/UNB (CAAE -05817119.2.0000.5558) (ANEXO B).

Antes e após as coletas, foi preenchido um questionário contendo anamnese e exame físico das pacientes (APÊNDICE A), no qual foram abordados sinais e sintomas, tais como: corrimento vaginal, prurido vaginal, dispareunias, sangramento pós-coito, presença de verrugas/vesículas/úlceras).

Pacientes menores do que 18 anos, indígenas, incapazes, que fizeram uso de antibióticos no ano anterior do exame e aquelas que se negarem a participar do estudo, foram excluídas da pesquisa.

A seguir, na **Figura 9**, está representado o fluxograma com as etapas da metodologia do presente trabalho.

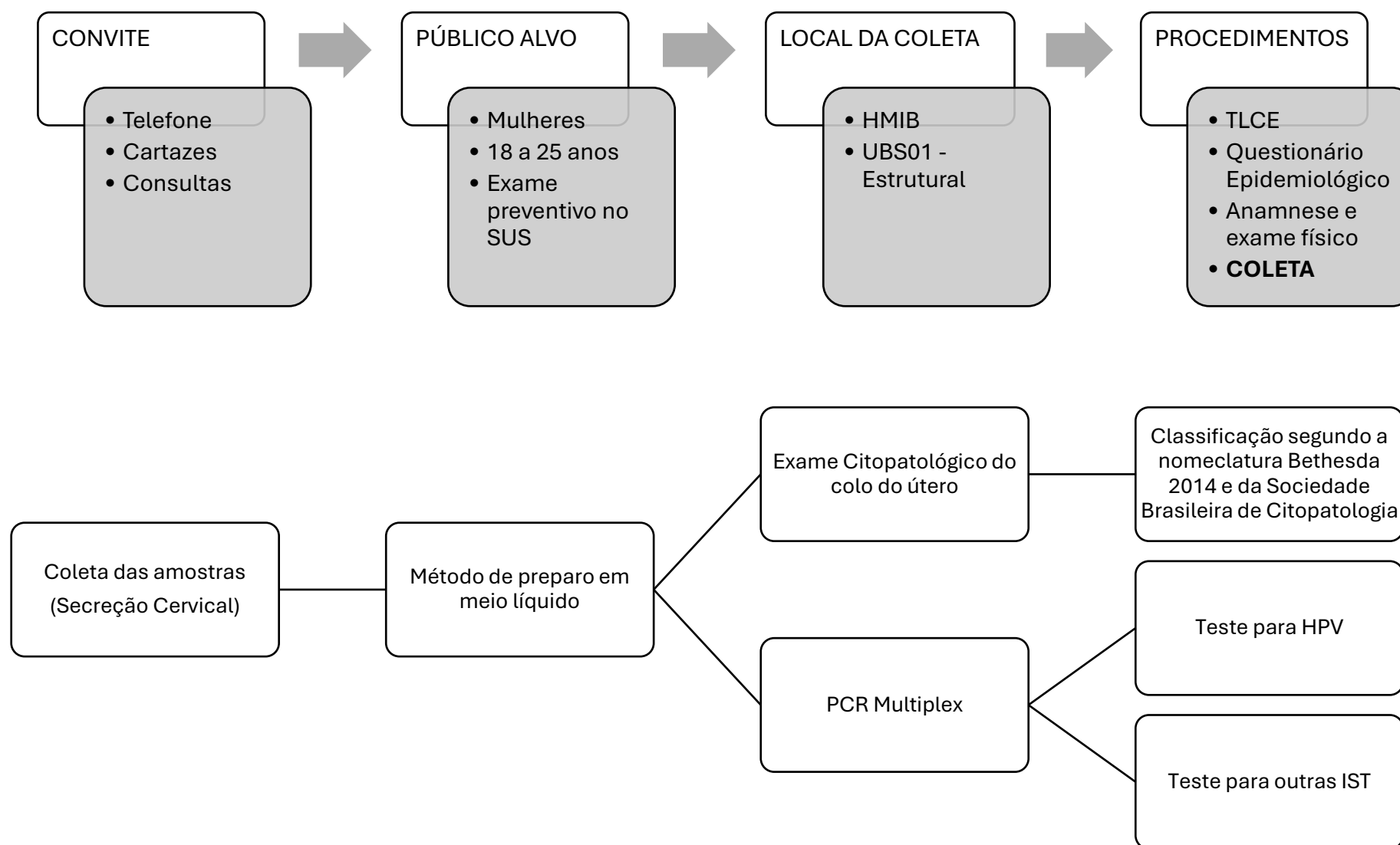


Figura 9: Fluxogramas com as etapas realizadas na metodologia do trabalho

Preparo das lâminas de exame citopatológico de colo do útero

Após a coleta das amostras ectocervicais e endocervicais, foram obtidas lâminas preparadas pelo método em meio líquido, sendo as amostras coletadas com escova cervical e fixadas em meio líquido GynoPrep® (Grupo Stra Medical, Santa Catarina, Brasil). As lâminas foram preparadas adicionando 5 mL da amostra em meio líquido a um filtro duplo de membrana acoplado ao processador automático de lâminas GynoPrep Processor GP-100, e fixadas em álcool 95% logo após.

Coloração Papanicolaou

Após a obtenção das lâminas, foi realizada a coloração Papanicolaou, que consiste em uma coloração policromática.

Iniciada com uma hidratação gradativa, passando as lâminas por três cubas contendo etanol nas concentrações de 95%, 75% e 50%, para então hidratar as lâminas em água destilada.

As lâminas foram em seguida mergulhadas por dois minutos em hematoxilina e então lavadas em água corrente. As lâminas foram lavadas duas vezes em etanol 95% e deixadas por 30 segundos no corante Orange-G. Em seguida, foram lavadas duas vezes em etanol 95% e mergulhadas por dois minutos no corante EA-65.

As lâminas foram lavadas sete vezes em etanol, sendo a primeira lavagem em etanol 95% e o restante em etanol absoluto. Em seguida, foram mergulhadas brevemente em xilol, cobertas com lamínula e seladas com Entellan® (Merck, Darmestádio, Alemanha).

Análise das lâminas

A classificação dos resultados citológicos foi realizada utilizando a nomenclatura do Sistema Bethesda 2014 e da Sociedade Brasileira de Citopatologia (SBC).

As alterações citológicas foram classificadas segundo os critérios de 2014 Bethesda: negativo para malignidade (inclui dentro dos limites da normalidade e inflamação); células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US, do

inglês atypical squamous cells of undetermined significance); lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG); células escamosas atípicas – não se pode excluir lesão de alto grau (ASC-H, do inglês atypical squamous cells-cannot exclude high-grade intraepithelial lesion); lesão intraepitelial escamosa de alto grau (LIEAG), células glandulares atípicas (CGA), carcinoma epidermoide invasivo, adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo.

Teste para detecção de HPV

A detecção de HPV foi realizada por meio da tecnologia Flow Chip, que é uma metodologia que envolve a amplificação da região L1 do papilomavirus humano por PCR multiplex, seguido de hibridização reversa (Dot Blot) com sondas específicas de DNA imobilizados em um chip composto por membrana de nylon.

A amplificação do DNA contido nas amostras e a hibridização reversa foram realizadas através da utilização do kit comercial XGEN MULTI HPV LYO CHIP (Mobius Life Science, Paraná, Brasil). Para a amplificação, foram adicionados 400 µL da amostra em meio líquido em um tubo de reação, que foi centrifugado a 2.000 rpm por 1 minuto e 30 segundos. Após a centrifugação, o sobrenadante foi retirado com cuidado. Em seguida, foram adicionados 400 µL de água miliQ ao precipitado e foi feita a homogeneização. A amostra foi centrifugada a 2.000 rpm por 1 minuto e 30 segundos e o sobrenadante foi removido com cuidado. Por fim, foram adicionados 300 µL de água miliQ ao precipitado e foi feita a homogeneização. Para a PCR, foram adicionados 30 µL da suspensão em microtubos contendo os componentes da reação (fornecidos no kit). Os microtubos foram colocados no termociclador Veriti® Thermal Cycler (Applied Biosystems) e incubados utilizando o ciclo padrão **Tabela 1**.

Tabela 1 - Configurações de temperatura, tempo e ciclos do termociclador para o teste de HPV

PASSO	TEMPERATURA	TEMPO	QUANTIDADE DE CICLOS
Passo 1	25 ° C	10 minutos	1 ciclo
	94° C	3 minutos	
	94° C	30 segundos	
Passo 2	47 ° C	30 segundos	15 ciclos
	72 °C	30 segundos	
	94 ° C	30 segundos	
Passo 3	65 ° C	30 segundos	35 ciclos
	72 ° C	30 segundos	
Passo 4	72 ° C	5 minutos	1 ciclo
Passo 5	8 ° C	Infinito	-

Após a amplificação do material genético, foi realizado o processo de hibridização, que permite a ligação dos produtos de PCR biotinizados às sondas complementares presentes no chip e o sinal de hibridização é desenvolvido por uma reação colorimétrica imunoenzimática (Estreptavidina-Fosfatase Alcalina e Cromógeno NBT-BCIP). A reação substrato-cromógeno gera um precipitado de coloração roxo escuro na posição em que o fragmento amplificado de PCR hibridiza com a sonda específica e este sinal é automaticamente capturado e analisado pelo software do equipamento Hybrispot® (Mobius Life Science, Paraná, Brasil).

O kit utilizado permite a detecção de 35 diferentes tipos do Papiloma Vírus Humano, de alto risco (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 e 82) e baixo risco (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 62, 67, 69, 70, 71, 72, 81 e 84).

O protocolo do processo de hibridização foi realizado de acordo com a metodologia descrita pelo fabricante. Para a hibridização, foi selecionado o protocolo HPV_v2.0 no aparelho Hybrispot.

Primeiramente, foi selecionado a quantidade de amostras e foram colocados os chips no aparelho. O aparelho aqueceu até 41°C e foram adicionados 300 µL da solução de hibridização, também a 41°C, e foi iniciado o processo de pré-hibridização por 2 minutos. Em seguida, foram adicionados 270 µL da solução de hibridização com 30 µL

do produto da PCR, hibridizando por 8 minutos. Após a hibridização, foram feitas três lavagens com 300 μ L da solução de hibridização e então foram adicionados 300 μ L da solução de parada, incubando por 5 minutos. Em seguida, o aparelho ajusta a temperatura para 29°C e então foram adicionados 300 μ L da solução contendo estreptovidina e fosfatase alcalina, incubando por 5 minutos. Posteriormente, foi realizada a lavagem pós enzima, adicionando quatro vezes o tampão de lavagem I. A temperatura foi ajustada para 36°C e então foi adicionado 300 μ L do Cromógeno NBT-BCIP, que foi incubado por 10 minutos. Por fim, foi realizada a lavagem após cromógeno, adicionando duas vezes o tampão de lavagem II. Os chips foram retirados e analisados pelo software do equipamento Hybrispot®.

Teste para detecção de outros agentes de ISTs

Amostras foram coletadas do colo do útero com escova e fixadas em meio líquido. Este método envolveu a amplificação simultaneamente do DNA de bactérias, vírus e protozoários por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR).

Em seguida, ocorre a hibridização reversa (dot blot) com sondas específicas imobilizadas em um chip que é composto por uma membrana de nylon (tecnologia Flow Chip). Os seguintes agentes foram pesquisados: *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, Vírus Herpes simplex 1 e Vírus Herpes simplex 2.

A amplificação do DNA contido nas amostras e a hibridização reversa deu-se através da utilização do kit comercial XGEN MULTIPLEX IST CHIP (Mobius Life Science, Paraná, Brasil).

Para a amplificação, foram adicionados 400 μ L da amostra em meio líquido em um tubo de reação, que foi centrifugado a 12.000 rpm por 3 minutos. Após a centrifugação o sobrenadante foi retirado com cuidado. Em seguida, foram adicionados 400 μ L de água miliQ ao precipitado e foi feita a homogeneização. A amostra foi centrifugada a 12.000 rpm por 3 minutos e o sobrenadante foi removido com cuidado. Por fim, foram adicionados 300 μ L de água miliQ ao precipitado e foi feita a homogeneização. Para a PCR, foram adicionados 30 μ L da suspensão em microtubos contendo os componentes

da reação (fornecidos no kit). Os microtubos foram colocados no termociclador Veriti® Thermal Cycler (Applied Biosystems) e incubados utilizando o ciclo padrão **Tabela 2**.

Tabela 2 – Configurações de temperatura, tempo e ciclos do termociclador para o teste de IST.

PASSO	TEMPERATURA	TEMPO	QUANTIDADE DE CICLOS
Passo 1	25 graus	10 minutos	1 ciclo
	95 graus	3 minutos	
Passo 2	95 graus	30 segundos	40 ciclos
	55 graus	45 segundos	
	72 graus	30 segundos	
Passo 3	72 graus	5 minutos	1 ciclo
Passo 4	8 graus	infinito	

Após a amplificação do material genético, foi realizado o processo de hibridização, que permite a ligação dos produtos de PCR biotinilados às sondas complementares presentes no chip e o sinal de hibridização é desenvolvido por uma reação colorimétrica imunoenzimática (Estreptavidina-Fosfatase Alcalina e Cromógeno NBT-BCIP). A reação substrato-cromógeno gera um precipitado de coloração roxo escuro na posição em que o fragmento amplificado de PCR hibridiza com a sonda específica e este sinal é automaticamente capturado e analisado pelo software do equipamento Hybrispot® (Mobius Life Science, Paraná, Brasil).

O protocolo do processo de hibridização foi realizado de acordo com a metodologia descrita pelo fabricante. Para a hibridização, foi selecionado o protocolo STD_v2.0 no aparelho Hybrispot 12. Primeiramente, foi selecionado a quantidade de amostras e foram colocados os chips no aparelho. O aparelho aqueceu até 41°C e foram adicionados 300 µL da solução de hibridização, também a 41°C, e foi iniciado o processo de pré-hibridização por 2 minutos. Em seguida, foram adicionados 270 µL da solução de hibridização com 30 µL do produto da PCR, hibridizando por 8 minutos. Após a hibridização, foram feitas três lavagens com 300 µL da solução de hibridização e então foram adicionados 300 µL da solução de parada, incubando por 5 minutos. Em seguida, o aparelho ajusta a temperatura para 29°C e então foram adicionados 300 µL da solução contendo estreptovidiva e fosfatase alcalina, incubando por 5 minutos. Posteriormente,

foi realizada a lavagem pós enzima, adicionando quatro vezes o tampão de lavagem I. A temperatura foi ajustada para 36°C e então foi adicionado 300 µL do Cromógeno NBT-BCIP, que foi incubado por 10 minutos. Por fim, foi realizada a lavagem pós cromógeno, adicionando duas vezes o tampão de lavagem II. Os chips foram retirados e analisados pelo software do equipamento Hybrispot®.

Análise da anamnese e do exame clínico

Os dados dos sinais e sintomas foram obtidos pelo questionário de anamnese e exame físico (apêndice A) do total de 259 pacientes que foram categorizadas como:

- Sem sinais e sintomas;
- Com sinais e sintomas inespecíficos (sem de sinais e sintomas sugestivos para ISTs): corrimento vaginal, sangramento pós-coito, dor abdominal, dispareunia, disúria e prurido vaginal;
- Com sinais e sintomas sugestivos de ISTs: verruga/condiloma; úlcera herpética e cervicite (colo com muco turvo/amarelado e friável/sangrante).

Posteriormente, foi realizada a análise de frequência dos sinais e sintomas em pacientes com teste molecular negativo para qualquer microrganismo e positivo, incluindo HPV, outros tipos de IST e micoplasmas.

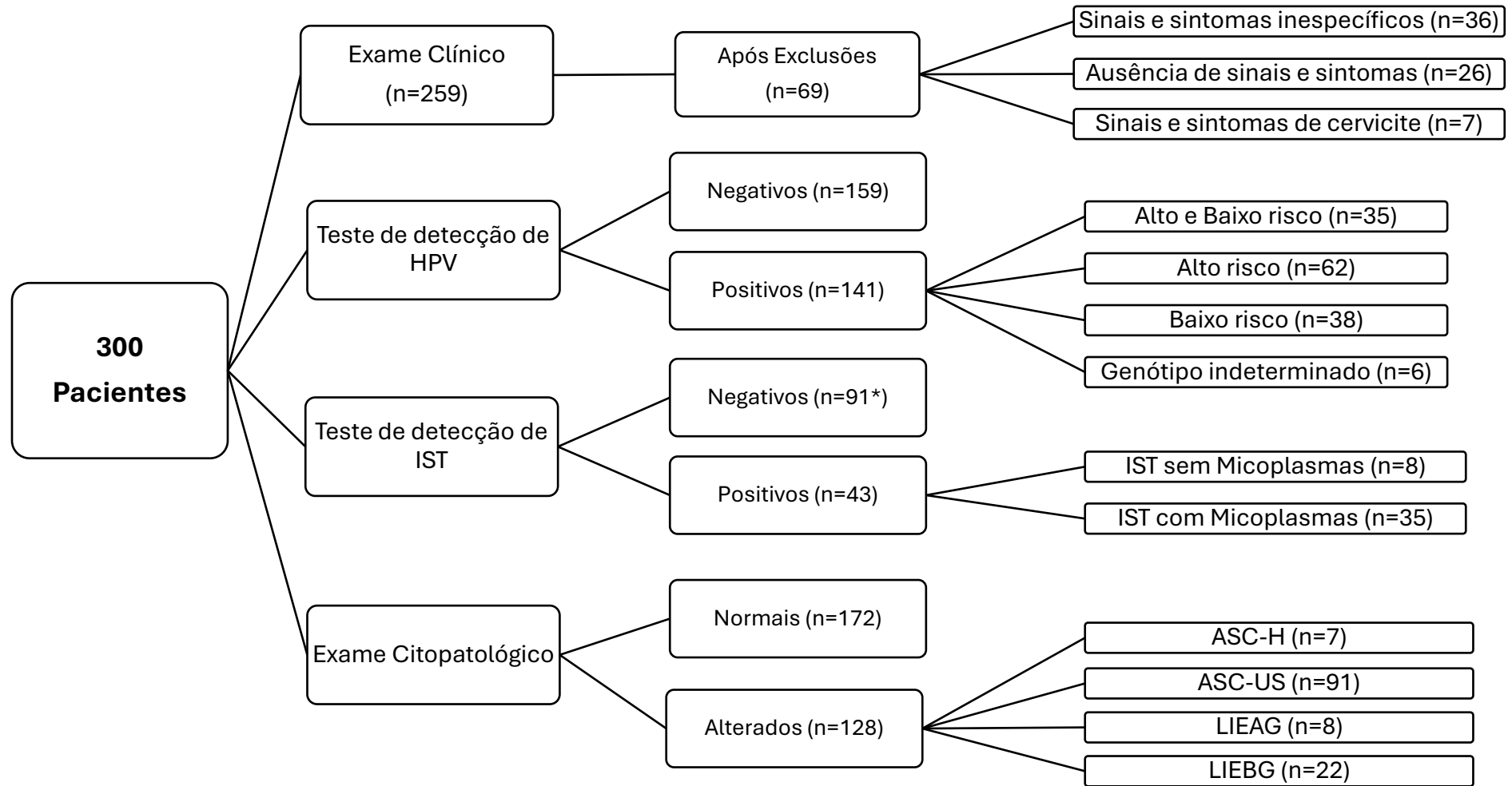
Por fim, foi verificada a comparação da frequência de pacientes com teste positivo para outros tipos de IST e com teste de IST negativo (nenhum micro-organismo detectado no teste de IST) com relação à presença de sinais e sintomas categorizados conforme descrito acima, baseado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis de 2022.

Para a análise de comparação de frequência de sinais e sintomas foram excluídas as pacientes com alteração na microbiologia do exame citopatológico (bacilos supracitoplasmáticos e *Candida sp*) e as pacientes com teste positivo para *Mycoplasma hominis* e ureaplasmas.

Análise estatística dos dados

As comparações das frequências dos achados clínicos, achados citológicos em pacientes com e sem ISTs foram avaliadas pelo teste Fisher. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando a probabilidade de ocorrência devida ao acaso foi menor do que 5% ($p < 0,05$). Os dados foram analisados pelo programa Graphpad Prism para Windows (GraphPad Software – San Diego, USA).

O fluxograma abaixo, representado pela **Figura 10**, apresenta de forma resumida os resultados obtidos no presente trabalho:



*Negativo para todos os 11 micro-organismos detectados no teste

Figura 10: Fluxograma com os resultados obtidos

5 RESULTADOS

População do estudo

No presente estudo, foram coletadas 300 amostras citológicas cervicais de pacientes com média de idade de 20,48 anos, desvio padrão de 1,51 e mediana de 21 anos com idade mínima de 18 e máxima de 24 anos.

A maioria (52,67%, 158) das pacientes apresentou pelo menos um tipo de IST (infecção por HPV e/ou por outro tipo de agente de IST). Do total das pacientes (300), 38,33% (115) apresentou apenas infecção por HPV, 5,67% (17) apenas infecção por outros tipos de IST, 8,67% (26) por HPV e por outros agentes de IST **Figura 11**.

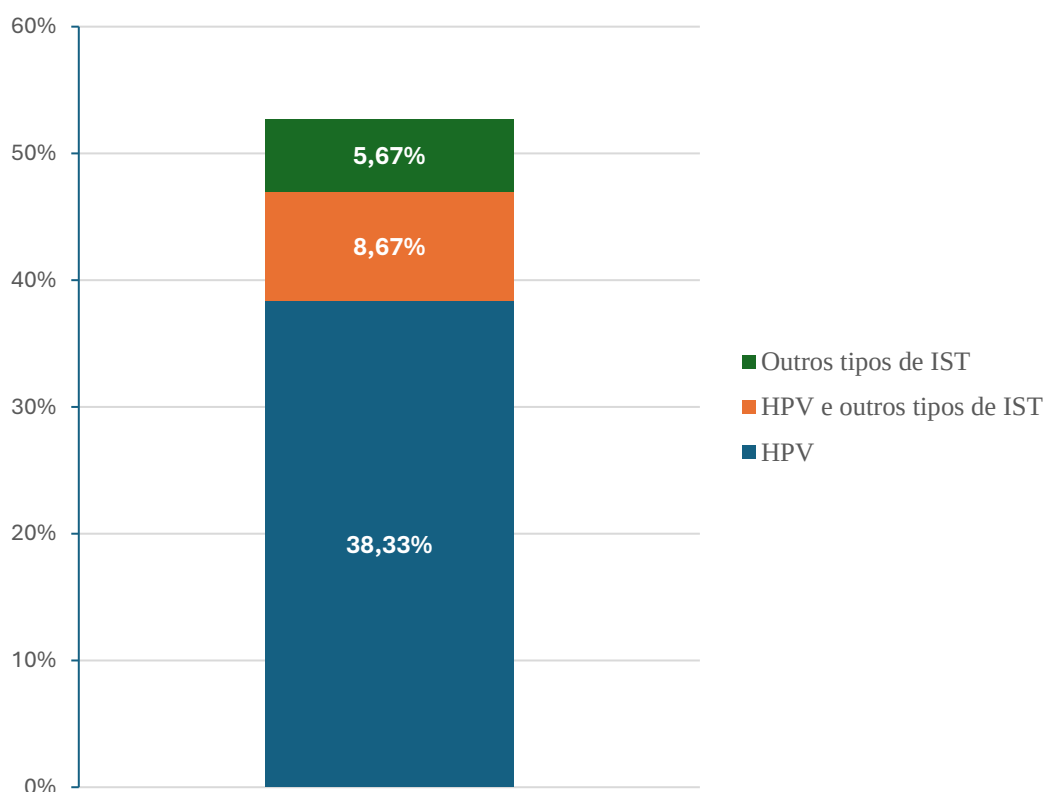


Figura 11: Frequência de pacientes com IST (infecção por HPV e/ou por outro tipo de agentes de IST)

Pacientes com infecção por HPV

Infecção por pelo menos 1 tipo de HPV foi detectada em 47% (141) do total de pacientes, sendo que, em 32,33% (97) das pacientes pelo menos 1 tipo de HPV de alto risco foi detectado **Figura 12**. Do total de pacientes, 20,67% (62) apresentou infecção por

apenas HPV de alto risco, 12,67% (38) apenas HPV de baixo risco, 11,67% (35) por ambos os tipos e 2% (6) por genótipos não determinados **Figura 13**. Infecção por múltiplos tipos de HPV foi detectada em 18,67% (56) do total de pacientes, sendo que múltiplos tipos de HPV de alto risco foram detectados em 10% (30) **Figura 14**.

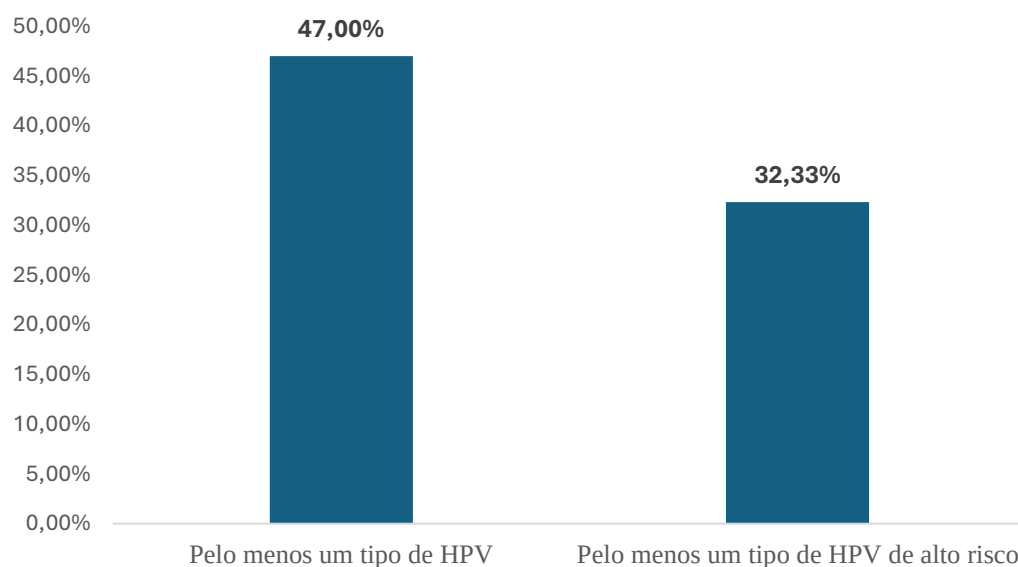


Figura 12: Frequência de pacientes com pelo menos 1 tipo HPV e com pelo menos 1 tipo de alto risco

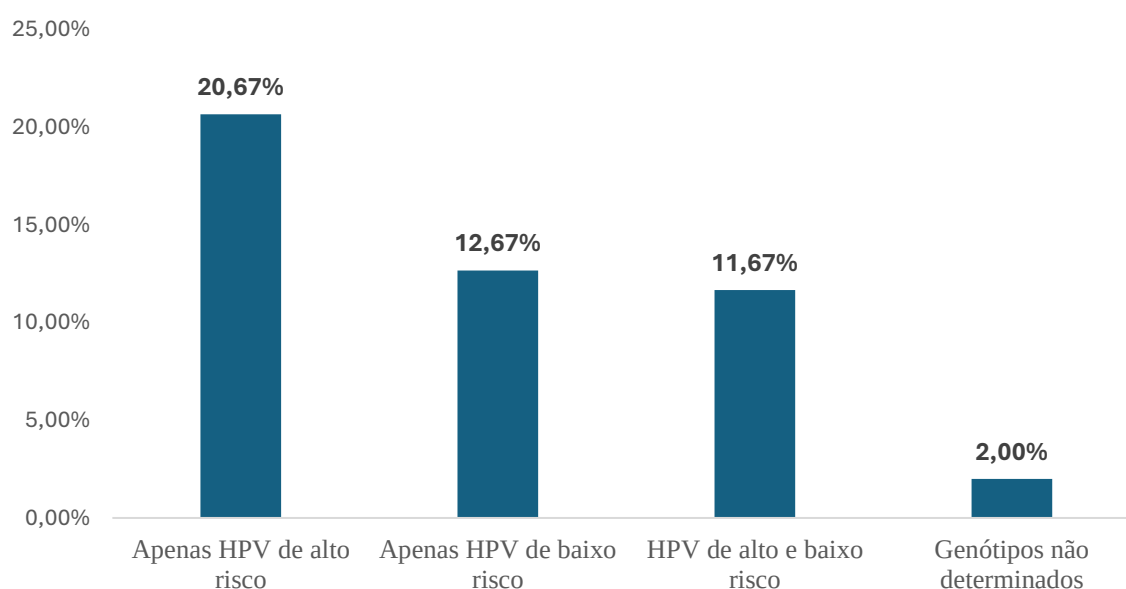


Figura 13: Frequência de pacientes com HPV de acordo com o tipo (alto, baixo risco e genótipo não determinado)

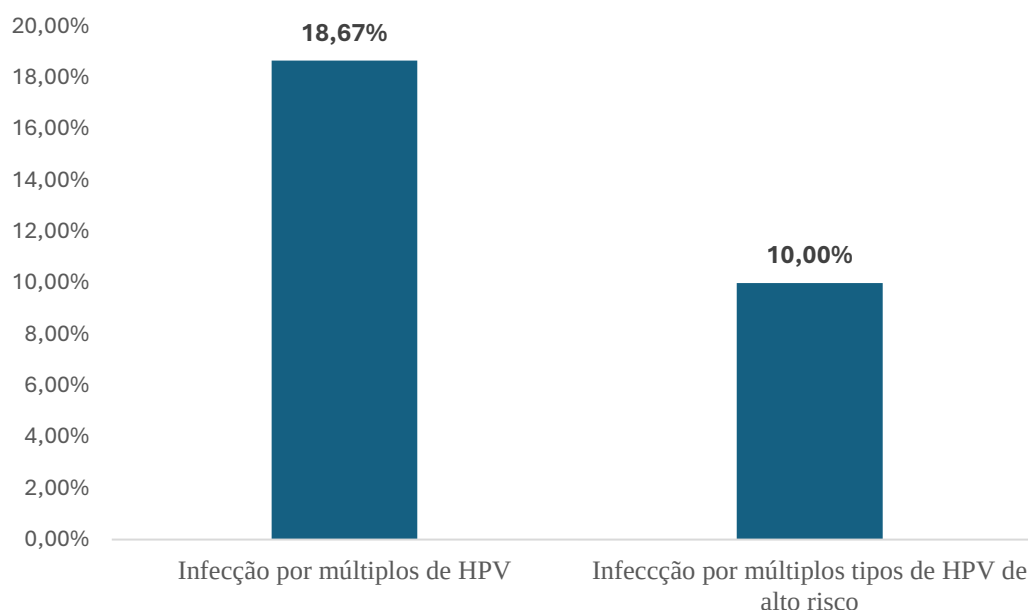


Figura 14: Frequência de pacientes de acordo com o número de infecções por HPV (1 ou mais tipos)

Pacientes com infecção por outros tipos de ISTs

Pelo menos um dos outros tipos de agentes de ISTs foi detectado em 14,33% (43) das pacientes. A frequência de outros tipos de agentes de IST, detectados no total de pacientes, foi a seguinte: *Chlamydia trachomatis* em 10,67% (32), *Mycoplasma genitalium* em 3% (9); Vírus Herpes simplex virus 2 em 1% (3); *Trichomonas vaginalis* 0,67% (2); *Neisseria gonorrhoeae* em 0,33% (1) **Figura 15.**

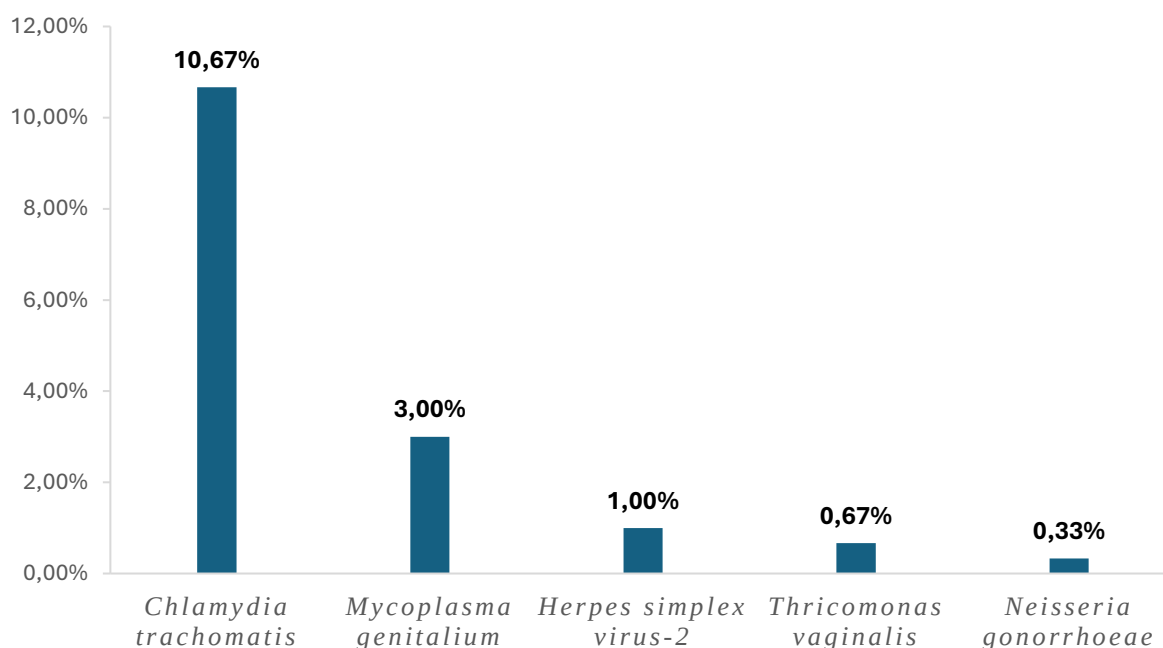


Figura 15: Frequência de outros tipos de agentes de IST

Dentre as pacientes que apresentaram outros agentes de IST (43), em 9,31% (4) foi constatada infecções múltiplas (por mais de 1 tipo de agente de IST, desconsiderando o HPV) **Figura 16.**

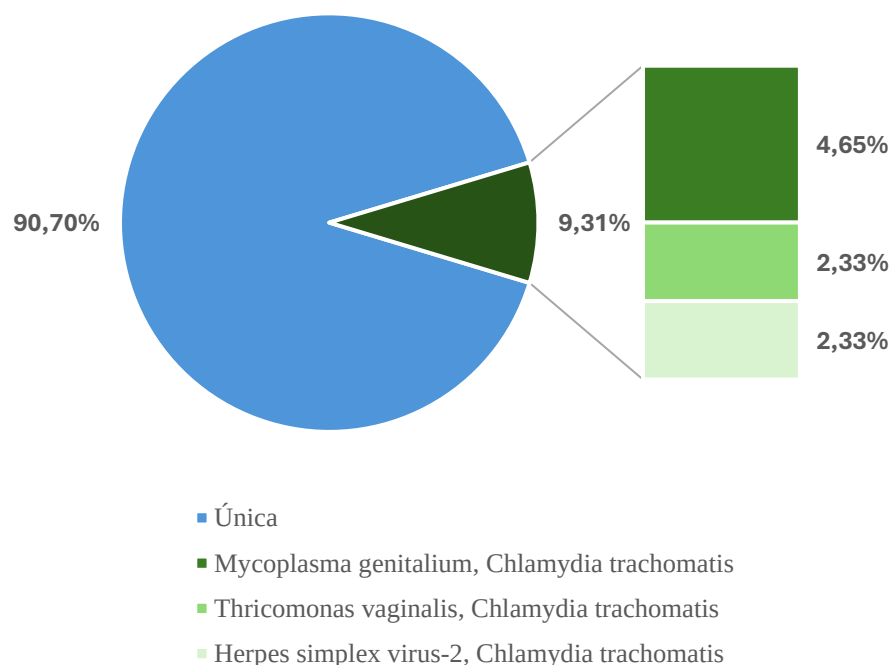


Figura 16: Frequência de pacientes com IST de acordo com número de infecções (1 ou mais agente)

Os agentes *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum* e Vírus Herpes simplex 1 não foram detectados.

ISTs curáveis e incuráveis

Do total de pacientes, 38,67% (116) apresentavam apenas infecções incuráveis (por HPV e Herpes simplex vírus 2); 5,33% (16) apenas infecções curáveis (por *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* e *Neisseria gonorrhoeae*); e 8,67% (26) infecções incuráveis e curáveis **Figura 17.**

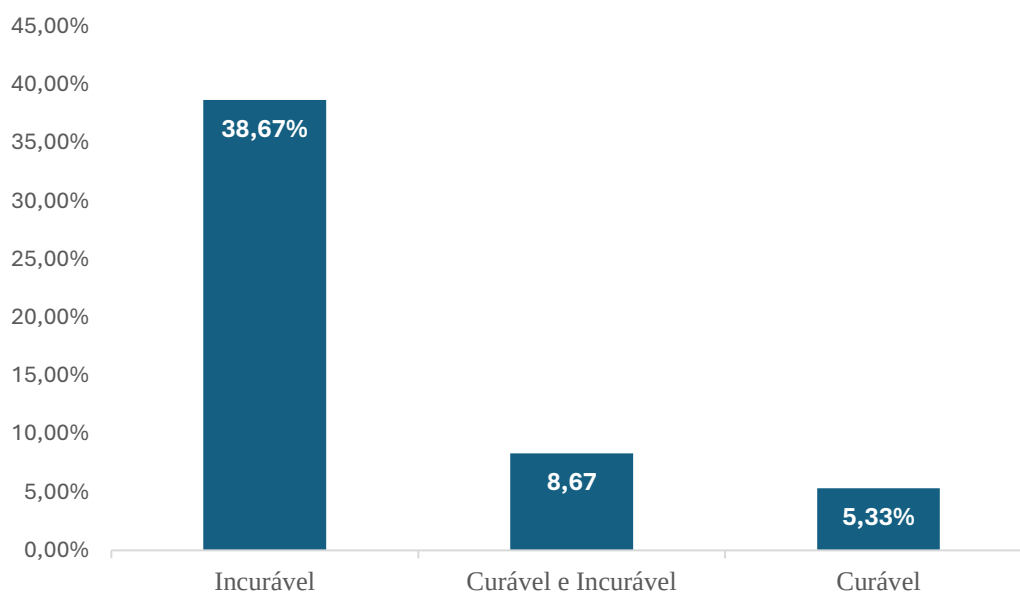


Figura 17: Frequência de pacientes com IST curáveis e incuráveis

Pacientes com micoplasmas endógenos (*ureaplasmas* e *mycoplamas hominis*)

Infecção por micro-organismos do tipo *Mycoplasma hominis* e/ou *Ureaplasmas* (*parvum* e/ou *urealyticum*) foi observada em 66,67% (200) das pacientes, incluindo pacientes que apresentavam apenas estes micro-organismos e pacientes que apresentavam estes micro-organismos mais outros tipos de IST **Figura 18**.

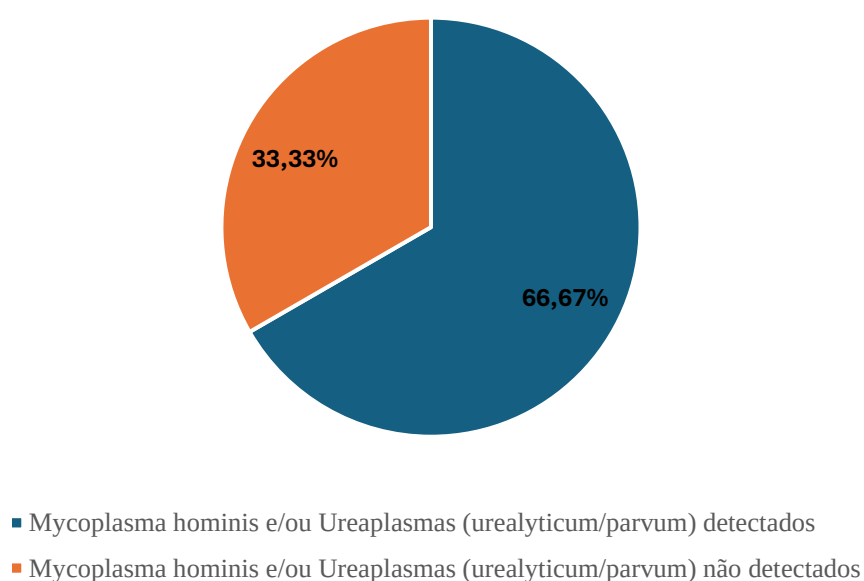


Figura 18: Frequência de pacientes infectadas ou não por *Mycoplasma hominis* e/ou *Ureaplasmas* (*parvum* e/ou *urealyticum*)

Em 55,33% (166/300) do total de pacientes, foram detectados apenas os micro-organismos *Mycoplasma hominis* e/ou Ureaplasmas (*parvum* e/ou *urealyticum*): 27,67% (83) Ureaplasmas (*parvum* e/ou *urealyticum*), 7,33% (22) *Mycoplasma Hominis* e 20,33% (61) *Mycoplasma hominis* e Ureaplasmas (*parvum* e/ou *urealyticum*).

Em 30,33% (91) do total de pacientes, o teste para detecção de IST foi negativo (nenhum tipo de micro-organismo foi detectado no teste). Dentre as 14,33% (43) das pacientes com a presença de pelo menos um dos outros tipos de ISTs, 11,33% (34/43) apresentaram também *Mycoplasma hominis* e/ou Ureaplasmas, e 3% (9/43) apenas outros agentes de IST **Figura 19**.

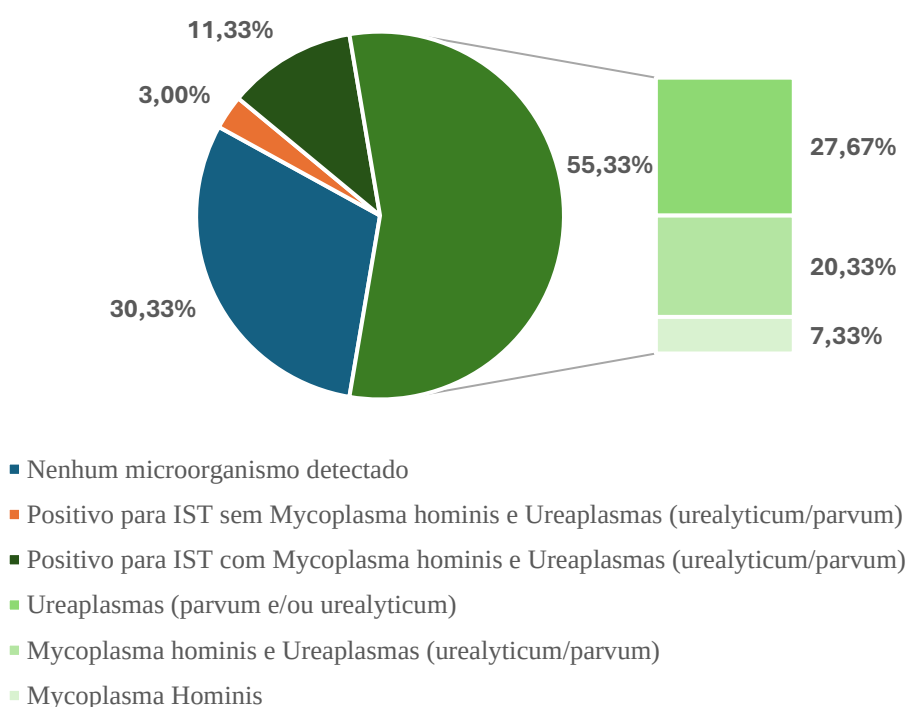


Figura 19: Frequência de pacientes infectadas por *Mycoplasma hominis* e/ou Ureaplasmas (*parvum* e/ou *urealyticum*); com nenhum micro-organismo detectado; com *Mycoplasma hominis* e/ou Ureaplasmas (*parvum* e/ou *urealyticum*) mais outros agentes de IST; e apenas outros agentes de IST

Pacientes com alterações no exame citopatológico

No total de pacientes (300), o exame citopatológico estava alterado (com atipias celulares) em 42,66% (128), com a seguinte ordem decrescente de frequência das categorias diagnósticas: Células atípicas de significado indeterminado escamosas possivelmente não neoplásica (ASC-US) em 30,33 % (91), Lesão intraepitelial escamosa

de baixo grau (LIEBG) em 7,33% (22), Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (LIEAG) em 2,67% (8) e não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H) em 2,33% (7) **Figura 20** .

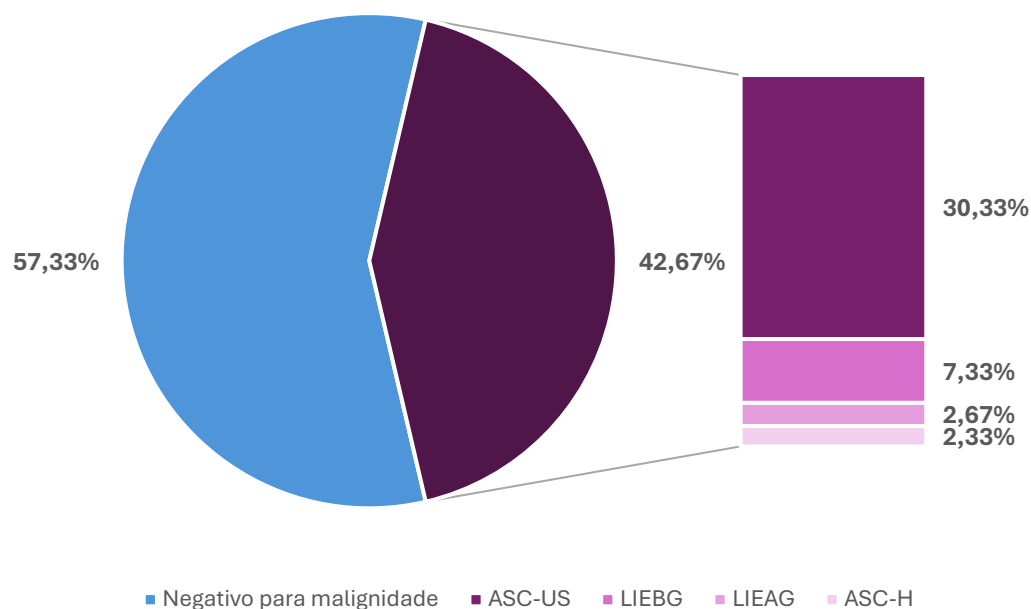


Figura 20: Frequência das pacientes com alterações no exame citopatológico

Exame clínico genital nas pacientes

Do total de pacientes (259) que realizaram o exame clínico, foram avaliadas as frequências dos seguintes sinais e sintomas: corrimento vaginal, dispaurenia, friabilidade do colo do útero, sangramento pós-coito, dor abdominal, prurido vaginal, verruga, úlcera herpética, cervicite (colo com muco turvo/amarelado e friável/sangrante) das pacientes com teste negativo e positivo, incluindo HPV e/ou outros tipos de IST e/ou micoplasmas

Tabela 3.

Tabela 3 - Frequência de sinais e sintomas de pacientes com teste negativo e positivo, incluindo HPV e/ou outros tipos de IST e/ou micoplasmas

Sinais e Sintomas	Negativo para IST	Positivo
Ausência de sinais e sintomas	46,91% (38/81)	38,76% (69/178)
Corrimento vaginal	32,09% (26/81)	39,88% (71/178)
Dispaurenia	27,16% (22/81)	20,78% (37/178)
Friabilidade do colo do útero	25,92% (21/81)	22,47% (40/178)
Sangramento pós-coito	14,81% (12/81)	15,16% (27/178)
Dor pélvica	9,87% (8/81)	8,98% (16/178)
Prurido Vaginal	3,70% (3/81)	5,05% (9/178)
Verruga	0% (0/81)	0,56% (1/178)
Úlcera herpética	0% (0/81)	0,56% (1/178)
Cervicite (colo com muco turvo/amarelado e friável/sangrante)	9,87% (8/81)	10,67% (19/178)

No total de pacientes em que se obteve informações clínicas (n=259), 41,31% não apresentaram nenhum sinal ou sintoma. O sinal/sintoma mais frequente foi o corrimento (37,45%). Os sinais sugestivos de IST dos tipos verruga, úlcera herpética e cervicite (colo com muco turvo/amarelado e friável/sangrante) foram observados respectivamente em 0,38%, 0,38% e 10,42%. As pacientes com úlcera herpética e com verruga apresentaram teste positivo para HPV e negativo para herpes.

Associação entre infecção por HPV e infecção por outros agentes de IST

A infecção por HPV de baixo e/ou de alto risco foi mais frequente em pacientes com outros tipos de IST do que em pacientes com teste para IST negativo (nenhum micro-organismo foi detectado no teste). Contudo, a diferença foi significativamente maior apenas quando se comparou a frequência de infecção por HPV de alto risco em pacientes com teste positivo e negativo para outras IST **Tabela 4**.

A infecção por HPV foi mais frequente em pacientes com *Chlamydia trachomatis* e em pacientes com *Mycoplasma genitalium* em relação à pacientes com teste negativo para IST **Tabela 5**, contudo, a diferença foi significativa apenas para *Mycoplasma genitalium* e quando se considera HPV de alto risco **Tabela 6**.

Tabela 4 - Comparação da frequência de pacientes com teste positivo para outros tipos de IST e com teste de IST negativo (nenhum micro-organismo detectado no teste de IST) com relação à presença de HPV de baixo e/ou alto risco

	Outros tipos de IST	Negativo	Diferenças	p
HPV (total de infecções)	60,46 % (26/43)	41,75 % (38/91)	+ 44,81%	0,06
HPV de alto risco (com ou sem baixo risco)	54,05% (20/37)	30,26 % (23/76)	+78,61%	0,02
HPV de alto risco (apenas)	45,16% (14/31)	24,28% (17/70)	+85,99%	0,05
HPV de baixo risco (apenas)	26,08% (6/23)	19,69% (13/66)	+32,45%	0,56

Tabela 5 - Comparação da frequência de pacientes com *Chlamydia trachomatis* e com teste de IST negativo (nenhum micro-organismo detectado no teste de IST) com relação à presença de HPV de baixo e/ou alto risco

	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Negativo	Diferenças	p
HPV (total de infecções)	59,37 % (19/32)	41,75 % (38/91)	+42,20%	0,1
HPV de alto risco (com ou sem baixo risco)	51,85% (14/27)	30,26 % (23/76)	+71,34%	0,05
HPV de alto risco (apenas)	42,81% (9/21)	24,28% (17/70)	+76,31%	0,17
HPV de baixo risco (apenas)	27,77% (5/18)	19,69% (13/66)	+41,03%	0,52

Tabela 6 - Comparação da frequência de pacientes com *Mycoplasma genitalium* e com teste de IST negativo (nenhum micro-organismo detectado no teste de IST) com relação à presença de HPV de baixo e/ou alto risco

	<i>Mycoplasma genitalium</i>	Negativo	Diferenças	p
HPV (total de infecções)	77,77% (7/9)	41,75 % (38/91)	+86,27 %	0,07
HPV de alto risco (com ou sem baixo risco)	75% (6/8)	30,26 % (23/76)	+147,78%	0,01
HPV de alto risco (apenas)	71,42% (5/7)	24,28% (17/70)	+194,15%	0,01
HPV de baixo risco (apenas)	33,33% (1/3)	19,69% (13/66)	+69,27%	0,49

Associação entre exame citopatológico de colo de útero alterado e IST

O exame citopatológico de colo de útero alterado (com atipias celulares) foi significativamente mais frequente em pacientes com IST (incluindo HPV e outros tipos), em paciente com HPV e em paciente com outros tipos de IST em relação às pacientes sem estas infecções **Tabela 7**.

A frequência de exame alterado em pacientes com outros tipos de IST e HPV é de 92,3% enquanto e em pacientes com outros tipos de IST sem HPV é de 7,69%.

Tabela 7 - Comparação da frequência de pacientes com exame citopatológico de colo de útero alterado e negativo com relação à presença de IST, incluindo HPV (de baixo e/ou alto risco) e outros tipos de IST

	Alterado	Negativo	Diferenças	p
IST (HPV e/ou outros tipos)	88,28% (113/128)	26,16 % (45/172)	+ 237,46%	<0,0001
HPV	86,71% (111/128)	17,44 % (30/172)	+397,19%	<0,0001
HPV de alto risco (com ou sem baixo risco)	81,91% (77/94)	12,34% (20/162)	+563,77%	<0,0001
HPV de alto risco (apenas)	75,71% (53/70)	5,96% (9/151)	+1170,3%	<0,0001
HPV de baixo risco (apenas)	63,04% (29/46)	5,33% (8/150)	+1082,73%	<0,0001
Outros tipos de IST	45,61% (26/57)	22,07 % (17/77)	+106,660%	0,005
Outros tipos de IST com HPV	92,3% (24/26)	11,76% (2/17)	+68486%	<0,0001
Outros tipos de IST sem HPV	7,69% (2/26)	88,23% (15/17)	-	<0,0001
<i>Chlamydia trachomatis</i>	38% (19/50)	17,80% (13/73)	+113,48%	0,02
<i>Mycoplasma genitalium</i>	18,42% (7/38)	3,22% (2/62)	+472,04%	0,02

No exame citopatológico de colo de útero, apenas 1 das 2 infecções por *Trichomonas vaginalis* detectadas no teste molecular de IST foi observada e nenhuma das 3 infecções por Vírus Herpes simplex 2 detectadas no teste molecular para IST, resultou em efeito citopático pelo vírus Herpes no exame citopatológico, o que corresponde a uma sensibilidade de 20% do exame citopatológico em relação ao teste molecular para detecção destas ISTs.

Associação de sinais e sintomas nas pacientes com IST

Para a análise de comparação de frequência de sinais e sintomas foram excluídas as pacientes com alteração na microbiologia do exame citopatológico e as pacientes com teste positivo para *Mycoplasma hominis* e *ureaplasmas*. A frequência de pacientes com sinais e/ou sintomas de cervicite e a frequência de pacientes com apenas sinais e/ou sintomas ginecológicos inespecíficos foram maiores em pacientes com teste positivo para outros tipos de IST quando se compara com pacientes com teste de IST negativo (nenhum micro-organismo detectado no teste de IST), mas a diferença não foi significativa **Tabela 8**. Quando se compara pacientes com *Chlamydia trachomatis* e com *Mycoplasma genitalium* com pacientes com teste de IST negativo (nenhum micro-organismo detectado no teste de IST), a frequência de sinais e sintomas sugestivos ou inespecíficos também é maior, mas a diferença não foi significativa **Tabelas 9 e 10**.

A maioria (85%, 17/20) das pacientes com teste positivo para outros tipos de IST não apresentaram sinais e sintomas ou apresentaram sinais e sintomas inespecíficos. Dentre as pacientes com teste de IST negativo (nenhum micro-organismo detectado no teste de IST), 7,14% (1/14) apresentaram sinais e/ou sintomas de cervicite.

Tabela 8 - Comparação da frequência de pacientes com teste positivo para outros tipos de IST e com teste de IST negativo (nenhum micro-organismo detectado no teste de IST) com relação à presença de sinais e sintomas

	Outros tipos de IST	Negativo	Diferenças	p
sinais e/ou sintomas de cervicite	15% (3/20)	7,14%(1/14)	+110,08%	0,56
sinais e/ou sintomas ginecológicos inespecíficos (apenas)	60% (12/20)	42,85%(6/14)	+40,02%	0,26
sem sinais e sintomas	25%(5/20)	50%(7/14)	-50%	-

Tabela 9 - Comparação da frequência de pacientes com *Chlamydia trachomatis* e com teste de IST negativo (nenhum micro-organismo detectado no teste de IST) com relação à presença de sinais e sintomas

	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Negativo	Diferenças	p
sinais e/ou sintomas sugestivos de IST	11,11%(2/18)	7,14%(1/14)	+55,6%	0,56
sinais e/ou sintomas ginecológicos inespecíficos (apenas)	61,11% (11/18)	42,87%(6/14)	+42,54%	0,27
sem sinais e sintomas	27,77%(5/18)	50% (7/14)	- 44,46%	-

Tabela 10 - Comparação da frequência de pacientes com *Mycoplasma genitalium* e com teste de IST negativo (nenhum micro-organismo detectado no teste de IST) com relação à presença de sinais e sintomas

	<i>Mycoplasma genitalium</i>	Negativo	Diferenças	p
sinais e/ou sintomas sugestivos de IST	33,33%(2/6)	7,14%(1/14)	+366,80%	0,06
sinais e/ou sintomas ginecológicos inespecíficos (apenas)	66,66%(4/6)	42,87%(6/14)	+55,49%	0,1
sem sinais e sintomas	(0/6)	50%(7/14)	-100%	-

6 DISCUSSÃO

As análises de frequência de IST dependem de vários fatores, dentre eles, a população de estudo, o tipo de amostra, o método de diagnóstico e o local onde se realiza o estudo.

Com relação à população de estudo, foram incluídas mulheres jovens entre 18 e 25 anos, com data de nascimento a partir do ano 2000, por se tratar de população sexualmente ativa com as maiores taxas de infecção de IST [5,16] e, com um colo do útero menos maduro que permite uma entrada mais fácil de patógenos [57]. Além disso, as pacientes deste estudo foram público-alvo, na infância ou na adolescência, para vacinação contra HPV, que teve início em 2013 no Distrito Federal. Dessa forma, a frequência de HPV observada neste estudo condiz com a esperada em uma população que foi elegível para a vacinação contra HPV.

As ISTs podem ser detectadas em diferentes tipos de amostra tais como secreção endocervical, secreção vaginal e urina em mulheres; e secreção uretral e urina em homens. As maiores taxas de infecção foram observadas em urina, tanto em homens quanto em mulheres em estudo prévio que analisou a frequência de *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* no Brasil [58]. No presente estudo, a amostra utilizada foi a secreção endocervical por ser o tipo de amostra recomendado para o rastreamento de câncer de colo de útero, no qual se realiza a detecção molecular de HPV e o exame citopatológico de colo de útero [54]. Dessa forma, este tipo de amostra é frequentemente utilizado na prática clínica para detecção molecular de agentes de outros tipos de IST, principalmente de *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* e *Neisseria gonorrhoeae*.

O método de diagnóstico utilizado neste estudo foi o teste molecular que é considerado padrão-ouro devido à elevada sensibilidade e especificidade e o recomendado no SUS apesar de não ser amplamente utilizado [16].

A maioria (52,67%) das pacientes apresentou pelo menos um tipo de IST (infecção por HPV e/ou por outro tipo de agente de IST), sendo que 38,33% apresentaram apenas infecção por HPV, 5,67% apenas infecção por outros tipos de IST e 8,67% por HPV e por outros agentes de IST. A frequência elevada de IST em pacientes jovens também foi observada em estudos prévios em pacientes jovens e que utilizaram testes moleculares para sua detecção [59,60].

A IST mais frequente foi a causada por HPV. Em 47% das pacientes pelo menos 1 tipo de HPV (alto e/ou baixo) foi detectado. Infecção por pelo menos 1 tipo de HPV de alto risco foi detectada em 32,33% e por múltiplos tipos de HPV de alto risco em 10% das pacientes. Os tipos de HPV de alto risco foram os mais frequentes e isto se deve à persistência das infecções por tipos de alto risco, diferentemente do que se observa para os tipos de baixo risco, cujas infecções tendem a ser transitórias.

Infecção por pelo menos um dos outros tipos de agentes de ISTs foi detectada em 14,33% das pacientes. Dentre estes tipos de agentes de IST, o agente mais comum foi *Chlamydia trachomatis* que foi detectado em 10,67% das pacientes seguida pela infecção por *Mycoplasma genitalium* em 3%, Vírus Herpes simplex 2 em 1%, *Trichomonas vaginalis* em 0,67% e *Neisseria gonorrhoeae* em 0,33%. A frequência do total de IST e a ordem de frequência dos agentes está em concordância com os resultados observados em um projeto de implementação de testes moleculares para detecção de ISTs em mulheres gestantes no Brasil. Neste estudo, a prevalência de infecção de IST na região centro-oeste foi de 15,4% e a prevalência de infecção de cada agente de IST em ordem decrescente de frequência foi a seguinte: *Chlamydia trachomatis* 9,9%; *Mycoplasma genitalium* 7,8%, *Trichomonas vaginalis* 6,7% e *Neisseria gonorrhoeae* em 0,6% [59].

Em um outro projeto piloto para implementação de testes moleculares para detecção de IST no SUS, que teve como público-alvo pessoas mais vulnerabilizadas às infecções sexualmente transmissíveis, foram utilizados apenas testes para detecção de *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* [58]. Neste estudo prévio as frequências de infecção em amostra endocervical e vaginal foram, respectivamente, 3,59% e 9,16% para *Chlamydia trachomatis*; e 1,64% e 1,64% para *Neisseria gonorrhoeae* [58].

A frequência de pacientes com *Chlamydia trachomatis* e com idade menor ou igual a 25 anos em outro estudo prévio foi de 6% e, portanto, similar à observada no presente estudo [60]. A frequência baixa de pacientes com *Neisseria gonorrhoeae* observada no presente estudo está em concordância com outro estudo brasileiro, que também utilizou teste molecular e obteve uma frequência de *Neisseria gonorrhoeae* em 0,6% das pacientes com idade menor ou igual a 25 anos [61].

Dessa forma, os resultados do presente estudo e do estudo prévio em gestantes mencionado acima mostram que testes moleculares para detecção de *Mycoplasma*

genitalium também deveriam ser introduzidos no SUS, por ser um micro-organismo mais frequente que *Neisseria gonorrhoeae*.

Herpes *simplex* vírus 2 foi detectado em 1% (3) das pacientes as quais não apresentavam úlceras no momento da coleta e o efeito citopático viral também não foi observado no exame citopatológico destas pacientes. *Trichomonas vaginalis* foi detectado em 0,67% (2) das pacientes e em apenas 1 paciente o micro-organismo foi detectado no exame citopatológico. Estes resultados mostram que o exame citopatológico é muito menos sensível que o teste molecular para detecção destes micro-organismos.

Os agentes de IST *Haemophilus ducreyi* e Vírus Herpes *simplex* 1 não foram detectados no presente estudo e também em estudo prévio que utilizou o mesmo tipo de teste molecular, o mesmo tipo de amostra (secreção cervical) e pacientes predominantemente jovens [62]. Contudo, diferentemente do presente estudo, neste estudo prévio houve detecção de *Treponema pallidum* em 17% das pacientes.

Considerando o total de infecções, 38,67% das pacientes apresentavam apenas infecções incuráveis (por HPV e Herpes *simplex* vírus 2), 5,33% apenas infecções curáveis (por *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* e *Neisseria gonorrhoeae*), e 8,67% infecções incuráveis e curáveis. O diagnóstico por teste molecular das ISTs permite o diagnóstico das ISTs, independentemente da presença de manifestações clínicas. Dessa forma, as pacientes com infecções curáveis podem ser tratadas para evitar as complicações agudas e crônicas destas ISTs, e as pacientes com ISTs incuráveis, principalmente as com HPV de alto risco, podem ser acompanhadas para detecção do câncer na fase pré-invasiva. Além disso, a implementação de diagnóstico molecular tende a diminuir a transmissão destas ISTs, que ocorre principalmente através de pacientes sem sinais e sintomas, e, consequentemente, diminuir o custo com os tratamentos, principalmente o das complicações, dentre elas o câncer de colo de útero.

Além de agentes de IST, o teste para detecção de IST utilizado nesse estudo também detecta *Mycoplasma hominis* e Ureaplasmas (*parvum* e/ou *urealyticum*), os quais foram detectados na maioria das pacientes. Estes micro-organismos são considerados endógenos, mas podem ser transmitidos sexualmente, o que justifica a elevada frequência deste micro-organismos.

A infecção por HPV de baixo e/ou de alto risco foi mais frequente em pacientes com teste positivo para outros agentes de IST do que em pacientes com teste para IST

negativo (nenhum micro-organismo foi detectado no teste). Contudo, a diferença foi significativamente maior apenas quando se comparou a frequência de infecção por HPV de alto risco em pacientes com teste positivo e negativo para IST. A infecção por HPV foi mais frequente em pacientes com *Chlamydia trachomatis* e em pacientes com *Mycoplasma genitalium* do que em pacientes com teste negativo para IST, porém, a diferença foi significativa apenas para *Mycoplasma genitalium*. A associação positiva e significativa de HPV de alto risco com outros tipos de agentes de IST já era esperada por apresentarem o mesmo mecanismo de transmissão. Além disso, as alterações na mucosa cervical provocadas por esses outros tipos de agentes de IST, facilitam a infecção pelo HPV.

O exame citopatológico estava alterado (com atipias celulares) em 42,66% das pacientes e as categorias diagnósticas mais frequentes foram ASC-US e Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau. A maior parte destas alterações citopatológicas desaparecem se a infecção por HPV não persistir. O exame citopatológico de colo de útero alterado (com atipias celulares) foi significativamente mais frequente em pacientes com IST (incluindo HPV e outros tipos), infecção por HPV (independentemente do tipo, alto ou baixo), infecção por outros tipos de IST, infecção por *Chlamydia trachomatis* e infecção por *Mycoplasma genitalium* em relação às pacientes sem estas infecções. A associação entre exame citopatológico alterado e a infecção por outros tipos de IST se deve à associação de outros tipos de agentes de IST com HPV, já que a frequência de exame alterado em pacientes com outros tipos de IST e HPV é significativamente maior (92,3%) do que em pacientes com outros tipos de IST sem HPV (7,69%).

Os sinais e sintomas sugestivos de IST dos tipos verruga, úlcera herpética e cervicite (colo com muco turvo/amarelado e friável/sangrante) não foram frequentes, sendo observados, respectivamente, em 0,38%, 0,38% e 10,42% do total de pacientes. Verruga foi observada em 0,7% das pacientes com infecção por HPV e nenhuma das 3 pacientes com teste molecular positivo para Herpes *simplex* virus 2 apresentou úlcera. A cervicite é a manifestação clínica mais sugestiva de infecções por *Chlamydia trachomatis* e *Mycoplasma genitalium*, mas não é específica e por isso na análise de comparação das frequências foram excluídas as amostras com alteração na microbiologia detectadas no exame citopatológico (bacilos supracitoplasmáticos e *Candida sp*) e as amostras com os micro-organismos endógenos detectados no teste molecular (*Mycoplasma hominis* e Ureaplasmas). A frequência de pacientes com sinais e/ou sintomas de cervicite e a

frequência de pacientes com apenas sinais e/ou sintomas ginecológicos inespecíficos não foram significativamente diferentes entre as pacientes com teste positivo e negativo para IST. A maioria das pacientes com teste positivo para outros tipos de IST não apresentou ou apresentou sinais e sintomas inespecíficos, ou seja, a frequência de diagnóstico falso-negativo é elevada, quando se considera apenas o diagnóstico clínico. Além disso, dentre as pacientes com teste de IST negativo, 8,16% das pacientes apresentaram sinais e/ou sintomas de cervicite, ou seja, diagnóstico clínico falso-positivo para IST.

Dentre as limitações deste estudo deve-se mencionar o número reduzido de amostras para a definição da frequência de agentes de IST que não são comuns em secreção endocervical como *Haemophilus ducreyi* e Vírus Herpes *simplex* 1. Apesar de não ter sido objetivo deste estudo, a realização de teste rápido para detecção de HIV, sífilis e hepatite teria permitido uma avaliação de associação destas infecções, que são mais frequentemente detectadas no sangue, com aquelas que são mais frequentemente detectadas em amostra cervical.

7 CONCLUSÃO

A maioria das pacientes jovens atendidas no SUS apresentam pelo menos um tipo de IST (por HPV ou outro tipo de agente de IST) no colo de útero diagnosticada por teste molecular. A infecção por HPV é a IST mais frequente e predominam os tipos de alto risco. As outras ISTs detectadas em ordem decrescente de frequência foram as infecções por *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, Vírus Herpes simplex 2, *Trichomonas vaginalis* e *Neisseria gonorrhoeae*. A frequência desses micro-organismos deve ser considerada na implementação de testes moleculares para detecção de ISTs no SUS.

Há uma associação positiva e significativa entre infecção por HPV de alto risco e infecção por outros agentes de IST, que pode ser explicada pelo mecanismo de transmissão similar destas infecções, persistência destas infecções e pelas alterações na mucosa provocadas por outros agentes de IST que facilitam a infecção por HPV. O exame citopatológico de colo de útero alterado está associado a infecção por HPV e por outros agentes de IST quando estes estão associados à infecção por HPV. Diante do diagnóstico de uma IST, outros tipos devem ser investigados e o exame citopatológico de colo de útero deve ser realizado.

A maioria das pacientes com teste positivo para outros tipos de IST não apresenta sinais e sintomas ou apresenta sinais e sintomas inespecíficos, ou seja, a frequência de diagnóstico falso-negativo é elevada, quando se considera apenas o diagnóstico clínico. Os sinais e sintomas de cervicite não são significativamente mais frequentes em pacientes com teste positivo para IST. A verruga acometeu menos de 1% das pacientes com teste positivo para HPV e a úlcera herpética não esteve presente em pacientes com teste positivo para Vírus Herpes simplex 2. A ausência de associação positiva significativa com sinais e sintomas sugestivos ressaltam a importância do teste molecular na identificação das ISTs.

Dessa forma, este estudo dispõe de dados essenciais para a implementação de estratégias de controle de ISTs no sistema público de saúde que resultam em quebra da cadeia de transmissão dessas infecções e melhoria da qualidade de vida das pessoas.

REFERÊNCIAS

- [1] Cohen MS, Council OD, Chen JS. **Sexually transmitted infections and HIV in the era of antiretroviral treatment and prevention: the biologic basis for epidemiologic synergy.** J Int AIDS Soc. 2019; 22 Suppl 6: e25355.
- [2] Joseph Davey DL, Shull HI, Billings JD, Wang D, Adachi K, Klausner JD. **Prevalence of Curable Sexually Transmitted Infections in Pregnant Women in Low- and Middle-Income Countries from 2010 to 2015: A Systematic Review.** Sex Transm Dis. 2016; 43(7):450-8.
- [3] BRASIL. Ministério da Saúde. **Infecções Sexualmente Transmissíveis.** 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/i/ist>
- [4] BRASIL. BBC NEWS. **O que são ISTs, quais os sintomas, como se prevenir e outras 3 perguntas-chave.** 2024. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/articles>
- [5] World Health Organization. **Sexually transmitted infections (STIs).** 2024. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections\(stis\)?gad_source=1&gclid=Cj0KCQjw9Km3BhDjARIsAGUb4nyC18vU4hr55ACpjB-sUbYTrYPWMdL9wcyefohbud9_R2WZ9T5QyToaAoMqEALw_wcB](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections(stis)?gad_source=1&gclid=Cj0KCQjw9Km3BhDjARIsAGUb4nyC18vU4hr55ACpjB-sUbYTrYPWMdL9wcyefohbud9_R2WZ9T5QyToaAoMqEALw_wcB)
- [6] Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, Chico RM, Smolak A, Newman L, Gottlieb S, Thwin SS, Broutet N, Taylor MM. **Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016.** Bull World Health Organ. 2019; 97(8):548-562P.
- [7] Gottlieb SL, Spielman E, Abu-Raddad L, Aderoba AK, Bachmann LH, Blondeel K, Chen XS, Crucitti T, Camacho GG, Godbole S, de Leon RGP, Gupta S, Hermez J, Ishikawa N, Klausner JD, Kurbonov F, Maatouk I, Mandil A, Mello MB, Miranda AE, Mosha FS, Okeibunor JC, Ong JJ, Peters RPH, Pérez F, Seguy N, Seib KL, Sharma M, Sladden T, Van Der Pol B, White PJ, Wi T, Broutet N. **WHO Global Research Priorities for Sexually Transmitted Infections.** Lancet Glob Health. September 2024; 12(9):e1544-e1551. DOI: 10.1016/S2214-109X(24)00266-3. Epub 2024 July 20.
- [8] McCormack D, Koons K. **Sexually Transmitted Infections.** Emerg Med Clin North Am. 2019; 37(4):725-738.
- [9] Unemo M, Seifert HS, Hook EW 3rd, Hawkes S, Ndowa F, Dillon JR. **Gonorrhoea.** Nat Rev Dis Primers. 2019; 5(1):79.
- [10] Witkin SS, Minis E, Athanasiou A, Leizer J, Linhares IM. **Chlamydia trachomatis: the Persistent Pathogen.** Clin Vaccine Immunol. 2017; 24(10):e00203-17.
- [11] Barnett R. **Syphilis.** Lancet. 2018; 391(10129):1471.
- [12] Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, et al. **Sexually transmitted diseases.** 4th Ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.

- [13] Sinka K. **The global burden of sexually transmitted infections**. Clin Dermatol. 2024 March-April; 42(2):110-118. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2023.12.002. Epub 2023 December 23. PMID: 38142791.
- [14] Barrow RY, Ahmed F, Bolan GA, Workowski KA. **Recommendations for Providing Quality Sexually Transmitted Diseases Clinical Services**, 2020. MMWR Recomm Rep. 2020; 68(5):1-20.
- [15] Levy SB, Gunta J, Edemekong P. **Screening for Sexually Transmitted Diseases**. Prim Care. 2019; 46(1):157-173.
- [16] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- [17] Tien V, Punjabi C, Holubar MK. **Antimicrobial resistance in sexually transmitted infections**. J Travel Med. 2020;27(1):taz101.
- [18] Kopkin R, Grenvik JM, Chiweza C, Iwuh I, Wilkinson J. **Syndromic treatment of STDs in low-income countries is inadequate: current threats and future directions**. Clin Obstet Gynecol. 2022 December 1; 65(4):717-732. DOI:10.1097/GRF.00000000000000714. Epub 2022 May 23. PMID: 36260010.
- [19] Rodrigues LLS, Hardick J, Nicol AF, Morgado MG, Martinelli KG, de Paula VS, Pilotto JH, Gaydos CA. **Sexually transmitted infections among HIV-infected and HIV-uninfected women in the Tapajós region, Amazon, Brazil: Self-collected vs. clinician-collected samples**. PLoS One. 2019;14(4): e0215001.
- [20] Azevedo MJN, Nunes SDS, Oliveira FG, Rocha DAP. **High prevalence of Chlamydia trachomatis in pregnant women attended at Primary Health Care services in Amazon, Brazil**. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2019;61: e6.
- [21] Dos Santos LM, Vieira MRMDs, Oliveira JFG, Trindade JQ, Brasiense DM, Ferrari SF, Tsutsumi MY, Fuzii HT, Sousa Junior EC, Ishikawa EAY, Ishak R, de Sousa MS. **High prevalence of sexual Chlamydia trachomatis infection in young women from Marajó Island, in the Brazilian Amazon**. PLoS One. 2018;13(11): e0207853.
- [22] Ap Rocha D, Moraes CO, Araújo AF, Dos Santos Beltrão Ê, Castelo Dos Santos L, Menezes da Mata L, Nn Xavier A, Dos Santos Reis R, Cc Soares S, L Torres K, Levi JE, M Mariño J. **Chlamydia trachomatis infection in women living in remote áreas in Amazonas, Brazil-a self-collection screening experience**. Int J STD AIDS. 2019;30(4):336-343.
- [23] Lima LM, Hoelzle CR, Simões RT, Lima MIM, Fradico JRB, Mateo ECC, Zauli DAG, Melo VH. **Sexually Transmitted Infections Detected by Multiplex Real Time PCR in Asymptomatic Women and Association with Cervical Intraepithelial Neoplasia**. Rev Bras Ginecol Obstet. 2018;40(9):540-546.

- [24] Miranda AE, Silveira MF, Travassos AG, Tenório T, Val ICCD, Lannoy L, Junior HSM, Carvalho NS. **Prevalence of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhea and associated factors among women living with Human Immunodeficiency Virus in Brazil: a multicenter study.** Braz J Infect Dis. 2017;21(4):402-407.
- [25] Silveira MF, Sclowitz IK, Entiauspe LG, Mesenburg MA, Stauffert D, Bicca GL, Pieniz C, Manta AB. **Chlamydia trachomatis infection in young pregnant women in Southern Brazil: a cross-sectional study.** Cad Saude Publica. 2017 13; 33(1):e00067415.
- [26] Travassos AG, Xavier-Souza E, Netto E, Dantas EV, Timbó M, Nóbrega I, Haguihara T, Neumeyer J, Lisboa N, Soidan MA, Ferreira F, Brites C. **Anogenital infection by Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in HIV-infected men and women in Salvador, Brazil.** Braz J Infect Dis. 2016;20(6):569-575.
- [27] Pinto VM, Tancredi MV, Silva RJ, Khoury Z, Buchalla CM. **Prevalence and factors associated with Chlamydia trachomatis infection among women with HIV in São Paulo.** Rev Soc Bras Med Trop. 2016;49(3):312-8.
- [28] Schmidt R, Muniz RR, Cola E, Stauffert D, Silveira MF, Miranda AE. **Maternal Chlamydia trachomatis Infections and Preterm Births in a University Hospital in Vitoria, Brazil.** PLoS One. 2015; 10(10):e0141367.
- [29] Christofolini DM, Leuzzi L, Mafra FA, Rodart I, Kayaki EA, Bianco B, Barbosa CP. **Prevalence of cases of Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum and Chlamydia trachomatis in women with no gynecologic complaints.** Reprod Med Biol. 2012 Jul 11;11(4):201-205.
- [30] Garcês AX, de Martinez AMB, Gonçalves CV, Germano FN, Barral MFM, Vieira VC. **Prevalence of Chlamydia trachomatis and risk factors associated with infection detected in endocervical sample.** Brazilian Journal of Gynecology and Obstetrics 2013; 35:379– 83.
- [31] Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. **European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections.** Int J STD AIDS. 2016; 27(5):333–348.
- [32] Robinet S, Parisot F. **Accreditation of a multiplex real time PCR assay for detection and semi-quantitative determination of pathogens responsible of sexually-transmitted infections.** Ann Biol Clin (Paris). 2018;76(4):459-005A476.
- [33] Hawkins SF, Guest PC. **Multiplex Analyses Using Real-Time Quantitative PCR.** Methods Mol Biol. 2017; 1546:125–133.
- [34] Kriesel JD, Bhatia AS, Barrus C, Vaughn M, Gardner J, Crisp RJ. **Multiplex PCR testing for nine different sexually transmitted infections.** Int J STD AIDS. 2016; 27(14):1275-1282.

- [35] Kim Y, Kim J, Lee KA. **Analytical Performance of Multiplex Real-Time PCR for Six Sexually Transmitted Pathogens.** Clin Lab. 2015; 61(11):1749-1754.
- [36] Acquah R, Winter AJ, Jackson C, Gunson RN. **A combined multiplex PCR test for herpes simplex-1/2 and Treponema pallidum: a review of 5-year routine use.** Sex Transm Infect. 2017; 93(5):326.
- [37] Carneiro FP, Darós AC, Darós ACM, de Castro TMML, de Vasconcelos Carneiro M, Fidelis CR, Vilioni MV, da Costa Matsunaga ME, Sidou JMO, Chaves MALD, Pereira LC, de Resende CN, de Castro Moreira Dos Santos A, Ferreira VM, Motoyama AB. **Cervical Cytology of Samples with Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis, Mycoplasma hominis, and Neisseria gonorrhoeae Detected by Multiplex PCR.** Biomed Res Int. 2020;2020:7045217.
- [38] Rozeira, C. H. B., Silva, M. F. da, Carneiro , P. E. C., Conzatti , L. A., Bolwerk , M. B. de C., Moura , B. de L., Narde , M. de F. N. D., Silva, F. de B., Marques, D. V. C., Rozeira , C. F. B., & Rocha , S. A. M. (2024). **Major Sexual Disorders and Infections Affecting Men and Women.** Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, 6(4), 357–400.
- [39] Carvalho,N.S., Silva, R.J. C., Val, I.C., Bazzo, M.L., Silveira, M.F. **Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: human papillomavirus (HPV) infection.** Revista do SUS. Epidemiologia e Serviços de Saúde 30. 2021. <https://doi.org/10.1590/S1679-4974202100014>.
- [40] Passos LG, Terraciano P, Wolf N, Oliveira FDS, Almeida I, Passos EP. **The correlation between Chlamydia Trachomatis and female infertility: a systematic review.** Rev Bras Ginecol Obstet. 2022 Jun; 44(6):614-620. DOI: 10.1055/s-0042-1748023. Epub 2022 May 16 PMID: 35576969; PMCID: PMC9948125.
- [41] Mahnart, Lisa E. **Mycoplasma genitalium: An emergent sexually transmitted disease?** Infectious Disease Clinics of North America. Volume 27, Edição 4 ,Dezembro de 2013, Páginas 779-792.
- [42] Wood GE, Bradshaw CS, Manhart LE. **Update on Epidemiology and Management of Mycoplasma genitalium Infections.** Infect Dis Clin North Am. 2023 Jun; 37(2):311-333. DOI: 10.1016/j.idc.2023.02.009. PMID: 37105645.
- [43] Yu J, Zhou Y, Luo H, Su X, Gan T, Wang J, Ye Z, Deng Z, He J. **Mycoplasma genitalium infection in the female reproductive system: Diseases and treatment.** Frontal microbiol. 21 Feb 2023;14:1098276. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1098276. PMID: 36896431; PMCID: PMC9989269.
- [44] Gupta, R.,Warren, T., Wald, A., **Genital Herpes,** The Lancet, Seminar Volume 370, Issue 9605 p 2127-2137 December 22, 2007.
- [45] Meira, L.; Gaglian, L. **The Pathogenesis of Gonorrhea and its Dissemination throughout the World.** UNILUS Teaching and Research Journal, v. 12, n. 26, jan./mar. 2015, ISSN 2318.

[46] Nogueira, L. F. F.; Schottz, R. da S.; Barbosa, J. A.; Oliveira, M. L. C.; Andriani, P. H.; Andrade, P. F.; Silva, T. de O.; Lima, I. F. G.; Borges, R. P. B. S.; Barros, B. P.; Aleves, W. J. P.; Guimarães, V. R.; Da Silva, I. A.; Marçal, F.; Lana, E. S. B.; Santiago, A. C. F.; Soares, B. Q.; Zandoni, R. D. **Vaccine as a treatment for Gonorrhea and its main impasses**. Brazilian Journal of Health Review, [S. l.], v. 6, n. 5, p. 19632–19640, 2023.

[47] World Health Organization (WHO). **Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus**, 2013.

[48] Bong, C.; Bauer, M.; Spinola, S. **Haemophilus ducreyi: clinical features, epidemiology, and prospects for disease control**. Microbes Infect. 2002 Sep;4(11):1141-8. doi: 10.1016/s1286-4579(02)01639-8.

[49] Pâmela, C. G., Álisson B., José B., Alonso N., Esdras D. S. P., Maria L. B. **Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: diagnostic tests for syphilis**. Consensus • Epidemiol. Serv. Health 30 (spe1) • 2021.

[50] Fuertes de Vega L, de la Torre García JM, Suarez Farfante JM, Ceballos Rodríguez MC. **Expert consensus on AEDV for the management of syphilis**. Actas Dermosifiliogr. October 2024; 115(9):T896-T905. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.ad.2024.08.006. Epub 2024 August 5. PMID: 39111574.

[51] Njunda AL, Nsagha DS, Assob JC, Palle JN, Kamga HL, Nde PF, Ntube MN, Weledji PE. **Genital mycoplasmas in women treated at the University of Yaoundé University Hospital, Cameroon**. J Public Health Afr. 2011 March 3; 2(1):e16. DOI: 10.4081/jphia.2011.e16. PMID: 28299057; PMCID: PMC5345475.

[52] Leli C, Mencacci A, Latino MA, Clerici P, Rassu M, Perito S, Castronari R, Pistoni E, Luciano E, De Maria D, Morazzoni C, Pascarella M, Bozza S, Sensini A. **Prevalence of cervical colonization by Ureaplasma parvum, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis and Mycoplasma genitalium in women of childbearing potential by a commercially available real-time multiplex PCR: an Italian observational multicenter study**. J Microbiol Immunol Infect. April 2018; 51(2):220-225. DOI: 10.1016/j.jmii.2017.05.004. Epub 2017 June 28. PMID: 28711440.

[53] Muralidhar S. **Molecular methods in the laboratory diagnosis of sexually transmitted infections**. Indian J Sex Transm Dis AIDS. 2015 Jan-Jun;36(1):9-17. doi: 10.4103/0253-7184.156686. PMID: 26392648; PMCID: PMC4555911.

[54] BRASIL. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. – 2. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2016.

[55] Coelho, A et al. **Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas: recomendações para profissionais de saúde (2006)**. Jornal Brasileiro De Patologia E Medicina Laboratorial, 42(5), 351–373. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442006000500008>.

[56] MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) **Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais**. Rio de Janeiro, RJ INCA 2012.

[57] Cowley G, Milne G, Teixeira da Silva E, Nakutum J, Rodrigues A, Vasileva H, Mabey D, Versteeg B, Last A. **Prevalence and risk factors for curable sexually transmitted infections on Bubaque Island, Guinea-Bissau**. *Transm.* February 2021; 97(1):51-55. DOI: 10.1136/sextrans-2019-054351. Epub 2020 April 28. PMID: 32345631; PMCID: PMC7841470.

[58] Gaspar PC, Miranda AE, Bigolin A, Morais AAC, Aragón MG, Morais JAV, Alonso Neto JB, Lannoy LH, Sanchez MN, Cravo Neto DB, Bermúdez XPCD, Benzaken AS. **Rede nacional de testes moleculares para detecção de Chlamydia trachomatis e Neisseria gonorrhoeae: experiência de implantação-piloto no Brasil**. *Cad Saude Publica*. 29 de julho de 2024; 40(7):e00123023. Português. DOI: 10.1590/0102-311XPT123023. PMID: 39082498; PMCID: PMC11290829.

[59] Miranda AE, Gaspar PC, Schörner MA, Barazzetti FH, Dias GB, Bigolin A, Pascom ARP, Barreira D, Bazzo ML; **Brazilian Surveillance for STIs in Pregnant Women Group. Prevalence of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, and Mycoplasma genitalium and risk factors among pregnant women in Brazil: Results from the national molecular diagnosis implementation project**. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024 Jul;166(1):71-79.

[60] Campaner AB, de Castro MA, Lucarelli AP. **Chlamydia trachomatis prevalence in females in São Paulo, Brazil: 11 years' surveillance of the infection**. *Braz J Microbiol*. 2023 Mar;54(1):151-15.

[61] Campaner AB, Matuoka ML. **Neisseria gonorrhoeae prevalence in females in São Paulo, Brazil: surveillance of the infection over a 11-year period**. *Braz J Microbiol*. 2023 Sep;54(3):1835-1840.

[62] Maueia C, Murahwa A, Manjate A, Sacarlal J, Kenga D, Unemo M, Andersson S, Mussá T, Williamson AL. **The relationship between selected sexually transmitted pathogens, HPV and HIV infection status in women presenting with gynaecological symptoms in Maputo City, Mozambique**. *PLoS One*. 2024 Sep 6;19(9):e0307781.

[63] Wendland EM, Kops NL, Bessel M, Comerlato J, Maranhão AGK, Souza FMA, Villa LL, Pereira GFM. **Effectiveness of a universal vaccination program with an HPV quadrivalent vaccine in young Brazilian women**. *Vaccine*. 2021 Mar 26;39(13):1840-1845. doi: 10.1016/j.vaccine.

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO APLICADO AOS PACIENTES

Questionário

Anamnese e exame físico:

- ☐ corrimento vaginal especificar o tipo
- ☐ prurido
- ☐ sangramento pós-coito
- ☐ dispaurenia
- ☐ disúria
- ☐ aumento da frequência urinária
- ☐ dor abdominal e pélvica
- ☐ lesão vulvar (verruga ou úlcera)
- ☐ lesão em vagina especificar
- ☐ lesão em colo especificar
- ☐ história atual ou prévia de DST ou infecção pelo HIV
- ☐ cartão de vacina contra HPV especificar as doses
- ☐ DIU

ANEXO A – TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

A Senhora está sendo convidada a participar do projeto “Prevalência dos tipos de HPV e citologia cervical em mulheres atendidas pelo SUS no Distrito federal na era pós-vacinação contra HPV, sob a responsabilidade da pesquisadora Fabiana Pirani Carneiro.

A senhora receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não será divulgado, sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-la.

O nosso objetivo é definir o impacto da vacinação contra o vírus, identificando a presença do vírus HPV e a presença das doenças e outras infecções associadas a ele. A infecção pelo vírus HPV no útero geralmente não provoca lesão. Mas, dependendo do tipo de vírus do HPV, algumas lesões podem surgir, inclusive o câncer de colo de útero. Essas lesões são identificadas pelo rastreamento do câncer usando exame preventivo. No exame preventivo, amostras do colo são coletadas para estudo microscópico.

O pesquisador responsável pela pesquisa é um dos médicos que liberam os exames preventivos de câncer de colo de útero na secretaria de saúde e buscou o seu número de telefone pelo sistema onde os resultados destes exames são inseridos. A sua participação será a seguinte: você precisará ser submetida a exame ginecológico para coleta de amostra para exame preventivo de câncer de colo de útero e para teste de detecção do vírus. O tempo e o incômodo para as coletas são os mesmos de uma consulta ginecológica habitual, um tempo estimado de 30 minutos. Você também responderá um questionário com perguntas semelhantes àquelas que são feitas durante a consulta ginecológica.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são equivalentes aos da coleta da amostra. Nestes casos, podem ocorrer dor e sangramento local leve. A senhora receberá assistência integral e imediata, de forma gratuita pelo tempo que for necessário e tem direito a indenização em caso de danos decorrentes da pesquisa. Como benefício para sua participação na pesquisa, você terá o resultado dos exames que será revelado em uma consulta de retorno para te dar todas as informações sobre os resultados dos seus exames e a conduta. As despesas relacionadas aos exames serão absorvidas pelo orçamento da pesquisa. Não há compensação financeira relacionada à sua participação,

que será voluntária. A Senhora pode se recusar a responder, ou participar de qualquer procedimento e de qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento em nenhum prejuízo para a senhora.

As lâminas e respectivos laudos do exame preventivo ficarão sob a guarda do pesquisador e poderão ser entregues para a Senhora se for do seu desejo. Sua amostra será usada para o diagnóstico e não será armazenada para estudos futuros. Se a Senhora tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor, telefone para: Fabiana Pirani Carneiro, na sala do núcleo central de citopatologia do HMIB no telefone 981199587, no horário comercial, disponível inclusive para ligação a cobrar. Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS-SES/DF. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 2017-2132 ramal 6878 ou e-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com. Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com a Senhora.

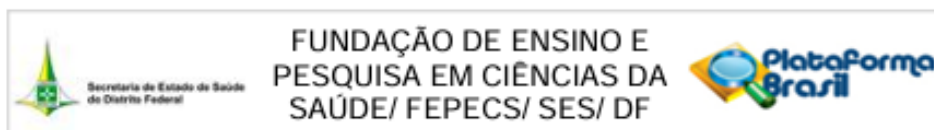
Nome / assinatura

Pesquisador Responsável

Nome e assinatura

Brasília,

ANEXO B - PARECER PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FEPECS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DOS TIPOS DE HPV E CITOLOGIA CERVICAL EM MULHERES ATENDIDAS PELO SUS NO DISTRITO FEDERAL NA ERA PÓS-VACINAÇÃO CONTRA HPV

Pesquisador: FABIANA PIRANI CARNEIRO

Área Temática:

Versão: 7

CAAE: 95272718.8.0000.5553

Instituição Proponente: Hospital Materno Infantil de Brasília - HMIB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.980.306

Apresentação do Projeto:

Trata-se de avaliação de recurso referente a emenda nº 1, indeferida conforme parecer consubstanciado nº 4.897.519, em 10 de agosto de 2021, referente a pedido de inclusão de objetivo, projeto já aprovado há mais de 6 meses.

Objetivo da Pesquisa:

Apresentar recurso referente ao indeferimento parecer consubstanciado nº 4.897.519, o qual solicitava "1. A alteração consiste em adicionar um objetivo específico que será a avaliação da associação do HPV com a presença de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) que serão detectadas por testes de detecção de DNA. Os agentes de ISTs a serem detectados estão listados a seguir: Chlamydia trachomatis, Haemophilus ducreyi, Herpes Simplex Virus (Types I and II), Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Neisseria gonorrhoeae, Treponema pallidum, Trichomonas vaginalis, and Ureaplasma."

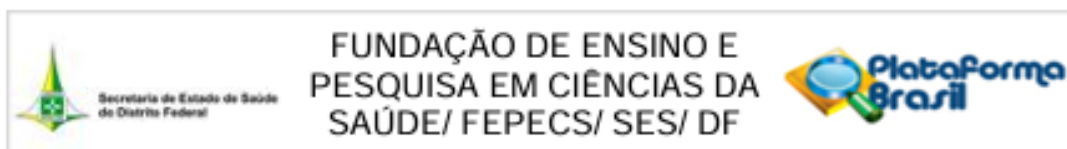
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O parecer anterior apontou as seguintes questões que levaram ao indeferimento da emenda e

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-907
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)2017-1145 **E-mail:** cep@fepecs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.980.306

foram contra argumentadas:

1 - A pesquisadora não apresentou o relatório parcial em forma de Notificação, tendo em vista a pesquisa ter sido aprovada há mais de 6 meses.

2 - A solicitação do acréscimo do objetivo, por meio da referida emenda- : "avaliação da associação do HPV com a presença de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) ...A mesma amostra que será usada para detecção de HPV poderá ser utilizada para detecção de outros agentes de ISTs. No sistema público, estes testes ainda não estão disponíveis e o tratamento é empírico, baseado em achados clínicos". Tendo em vista que os testes não são feitos na SES conforme informado, segundo Resolução CNS/MS nº 466/2012 item

III - Dos Aspectos éticos da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, subitem III.2, as pesquisas, em qualquer área do conhecimento envolvendo seres humanos, deverão observar as seguintes exigências: h) contar com os recursos humanos e materiais necessários que garantam o bem estar do participante da pesquisa, devendo o(s) pesquisador(es) possuir(em) capacidade profissional adequada para desenvolver sua função no projeto proposto e conforme a mesma Resolução item XI - do pesquisador responsável - XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais. XI.2 - Cabe ao pesquisador: c) desenvolver o projeto conforme delineado. A adição do novo objetivo alteraria o desenho, metodologia, TCLE, planilha orçamentária, probabilidade de necessidade de biobanco do projeto, sendo portanto um novo projeto.

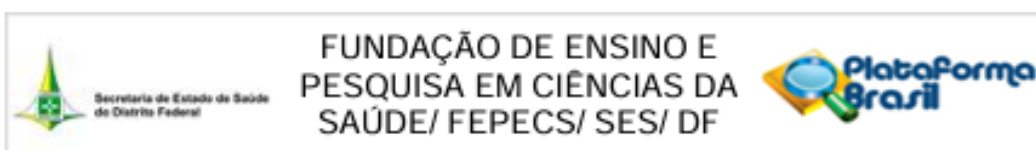
Após análise dos esclarecimentos apontados pela pesquisadora apresentados no recurso:

1 - Recurso aceito.

"O relatório parcial, em forma de notificação, foi inserido na Plataforma Brasil no mesmo dia (12/07/2021) em que a solicitação da emenda foi submetida." Apresentou os anexos de comprovante de submissão do relatório parcial (anexo 2 - recurso), o relatório parcial submetido (anexo 3 - recurso) e o parecer de aprovação do relatório parcial em (anexo 4 - recurso).

2 - Recurso parcialmente aceito.

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-907
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)2017-1145 **E-mail:** cep@fepecs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.980.306

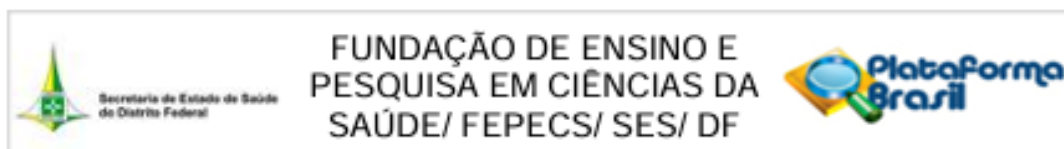
Referente a capacidade técnica o recurso foi aceito, conforme carta resposta apresentada pela pesquisadora: "Os testes moleculares para detecção de ISTs e de HPV não estão disponíveis no serviço público, apesar de serem amplamente utilizados no serviço privado no Brasil e mundialmente, porque ainda não há trabalhos que realmente mostrem o custo/benefício na aplicação destes testes no serviço público. Quando houver disponibilização de recurso público para a aquisição destes testes moleculares, o LACEN, aqui no distrito Federal, disponibiliza de equipamentos e de recursos humanos treinados para a realização dos mesmos. Em anexo 5, segue uma publicação em revista internacional classificada como QUALIS A pela CAPES cujos autores são a equipe deste projeto e um servidor do LACEN. Nesta publicação, consta a metodologia para aplicação do teste molecular para detecção de ISTs utilizando a tecnologia MULTIPLEX PCR, que permite a detecção de vários agentes simultaneamente utilizando o mesmo kit de detecção e, dessa forma, propicia uma diminuição nos custos. Este estudo prévio (anexo 5) foi aprovado pelo comitê de ética da FEPECS em 2015 (CAAE37194114.4.0000.5553), mas os resultados só foram publicados em 2020. Dessa forma, ressalto que a equipe do projeto apresenta capacidade profissional para a aplicação do teste de detecção de ISTs proposto na emenda."

Referente a solicitação original de inclusão do objetivo, foi aceito pois conforme argumentação da pesquisadora ele estava implícito na questão das alterações citológicas:"3) Associação dos resultados do teste de HPV com achados citológicos, com

infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), detectadas por teste molecular, e fatores de risco."

Esclarecimento da pesquisadora em recurso: "As alterações propostas na emenda alterariam minimamente o desenho, a metodologia, os objetivos e o TCLE e seguem destacadas em amarelo no projeto e TCLE originais(anexos 6 e 7). Ressalto que o estudo da associação entre ISTs e infecção pelo HPV já estava contemplado no estudo original, no qual um dos objetivos específicos era a análise de associação entre os achados do exame citopatológico e a presença de HPV. Entre as alterações da microbiota do exame citopatológico, consta a presença de microorganismos como *Trichomonas vaginalis*, por exemplo, e a presença de efeitos citopáticos como os causados pelo vírus herpes. Sendo assim, a introdução dos testes moleculares para detecção de ISTs, propostos na emenda, permitirá uma análise de associação com maior acurácia, baseada em métodos de detecção de elevada sensibilidade e especificidade. Com relação ao orçamento, segue planilha orçamentaria em anexo 8 e cotação do fabricante em anexo 9. Ressalto que os testes para detecção de ISTs só serão adquiridos se houver auxílio financeiro por órgão de fomento. Em anexo 10, segue a confirmação da inscrição no edital de fomento da FEPECS 2021 e, em anexo 11, o

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Torre, Sala CEP
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-907
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)2017-1145 **E-mail:** cep@fepecs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.980.306

formulário de inscrição. O projeto para aquisição dos testes de ISTs foi inscrito no edital da FEPECS 2021 como sendo parte do projeto original e, por isso, o comprovante de submissão da emenda foi inserido no formulário de inscrição. Os editais de fomento da FEPECS, diferentemente dos editais de fomento da FAPDF, exigem aprovação do comitê de ética para a assinatura do termo de outorga. Dessa forma, para aquisição dos testes moleculares para detecção de ISTs, a aprovação da emenda será necessária. O valor para aquisição dos testes de ISTs não foi solicitado quando o projeto original foi submetido ao edital de fomento porque, se somado ao valor dos testes de HPV, o valor total excederia o valor máximo permitido no edital. Com relação ao biobanco, será mantido o previsto para o projeto original. A amostra, que será inserida em frasco com um meio líquido (solução de preservação) e usada para o exame citopatológico e aplicação dos testes de HPV e ISTs, será desprezada logo após o uso pois o fabricante não garante a preservação do material*.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Recursoemendacom anexos.pdf 23/08/2021 11:22:37;
 Planilhaorçamentariacomalteracoesdaemenda.pdf 23/08/2021 11:00:45;
 TCLEcomalteracoesdaemenda.pdf 23/08/2021 10:59:29;
 PROJETOcomalteracoesdaemenda.pdf 23/08/2021 10:58:51;

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

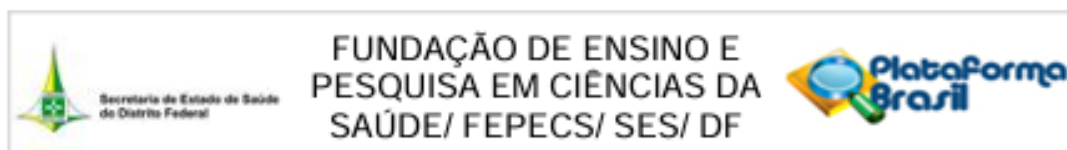
Projeto Aprovado.

***O pesquisador assume o compromisso de garantir o sigilo que assegure o anonimato e a privacidade dos participantes da pesquisa e a confidencialidade dos dados coletados. Os dados obtidos na pesquisa deverão ser utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo.

O pesquisador deverá encaminhar relatório parcial e final de acordo com o desenvolvimento do projeto da pesquisa, conforme Resolução CNS/MS n° 466 de 2012.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-907
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)2017-1145 **E-mail:** cep@fepecs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.980.306

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Recurso do Parecer	recurso.pdf	23/08/2021 11:24:37		Aceito
Outros	recursoemendacom anexos.pdf	23/08/2021 11:22:37	FABIANA PIRANI CARNEIRO	Aceito
Outros	planilhaorcamentariacomalteracoesdaemenda.pdf	23/08/2021 11:00:45	FABIANA PIRANI CARNEIRO	Aceito
Outros	TCLEcomalteracoesdaemenda.pdf	23/08/2021 10:59:29	FABIANA PIRANI CARNEIRO	Aceito
Outros	PROJETOcomalteracoesdaemenda.pdf	23/08/2021 10:58:51	FABIANA PIRANI CARNEIRO	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1791730_E1.pdf	12/07/2021 15:53:28		Aceito
Outros	emenda.pdf	12/07/2021 15:47:39	FABIANA PIRANI CARNEIRO	Aceito
Recurso do Parecer	recurso.pdf	17/12/2018 22:14:12		Aceito
Outros	termoanuenciaunb.pdf	17/12/2018 22:11:11	FABIANA PIRANI CARNEIRO	Aceito
Outros	CartaRespostaPendênciasCEPFEPECS17122018.pdf	17/12/2018 22:07:45	FABIANA PIRANI CARNEIRO	Aceito
Outros	termoanuenciases.pdf	17/12/2018 22:04:56	FABIANA PIRANI CARNEIRO	Aceito
Recurso do Parecer	recurso.pdf	11/11/2018 16:13:47		Aceito
Outros	CartaRespostaPendênciasCEPFEPECS031118.pdf	11/11/2018 16:09:58	FABIANA PIRANI CARNEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOcomitê 031118.pdf	11/11/2018 16:09:13	FABIANA PIRANI CARNEIRO	Aceito
Outros	questionariopsicossocial031118.pdf	11/11/2018 16:07:46	FABIANA PIRANI CARNEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE031118.pdf	11/11/2018 16:07:10	FABIANA PIRANI CARNEIRO	Aceito
Outros	CurricVitaeeGINECOLOGISTA031118.pdf	11/11/2018 16:06:25	FABIANA PIRANI CARNEIRO	Aceito
Recurso do Parecer	recurso.pdf	12/10/2018 14:46:23		Aceito
Outros	ResultadodaHabilitação.pdf	12/10/2018 14:43:15	FABIANA PIRANI CARNEIRO	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	RECURSO.pdf	12/10/2018 14:37:52	FABIANA PIRANI CARNEIRO	Aceito
Outros	ModCurricVitaeeANDREA.pdf	31/08/2018	FABIANA PIRANI	Aceito

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP

Bairro: ASA NORTE

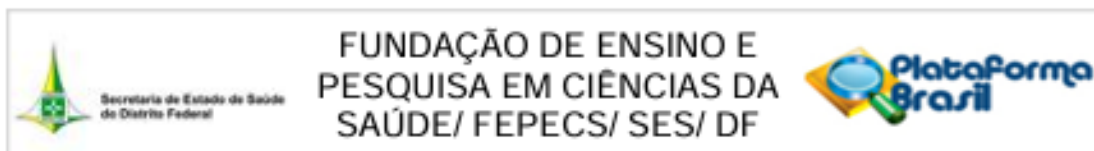
CEP: 70.710-907

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-1145

E-mail: cep@fepecs.edu.br



Continuação do Parecer: 4.980.306

Outros	ModCurricVitaeeANDREA.pdf	05:11:26	CARNEIRO	Aceito
Outros	termodecompromisso.pdf	30/07/2018 18:10:30	FABIANA PIRANI CARNEIRO	Aceito
Outros	cartadeencaminhamento.pdf	30/07/2018 18:09:36	FABIANA PIRANI CARNEIRO	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	23/07/2018 16:25:30	FABIANA PIRANI CARNEIRO	Aceito
Outros	ModCurricVitaepdf.pdf	23/07/2018 16:24:36	FABIANA PIRANI CARNEIRO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 16 de Setembro de 2021

Assinado por:
Maria Cristina de Paula Scanduzzi
 (Coordenador(a))

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-907

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-1145

E-mail: cep@fepecs.edu.br