
INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

AUTORIA: SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA

*PARTICIPANTES: MAURÍCIO HACHUL, MARCUS VINÍCIUS VERARDO DE MEDEIROS, RICARDO SIMOES,
WANDERLEY MARQUES BERNARDO.*

ELABORAÇÃO: 02 DE ABRIL DE 2019.

O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É APRESENTAR RECOMENDAÇÕES QUE POSSAM AUXILIAR NO DIAGNÓSTICO DE PACIENTES COM INFECÇÃO SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEL. PARA ISSO, FOI REALIZADA REVISÃO DA LITERATURA COM DESCRITORES APROPRIADOS E DE ACORDO COM A ESTRATÉGIA PICO (SÍFILIS, URETRITES, ÚLCERAS GENITAIS, HPV, TESTE DIAGNÓSTICO, TESTE RÁPIDO, MÉTODOS LABORATORIAIS, AGENTES ETIOLÓGICOS). A BUSCA NA LITERATURA FOI CONDUZIDA SEM RESTRIÇÕES QUANTO AO ANO DE PUBLICAÇÃO OU IDIOMA, NA BASE DE DADOS MEDLINE, RESULTANDO EM 52 ESTUDOS PARA RESPONDER AS DÚVIDAS CLÍNICAS. DETALHE DA METODOLOGIA ENCONTRA-SE EXPOSTO NO ANEXO I.

RESULTADOS

QUAIS SÃO OS TESTES UTILIZADOS PARA O DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS?

A escolha do teste para o diagnóstico da sífilis depende do estágio no qual a doença se encontra, além da apresentação clínica. Nos indivíduos com lesões ulceradas, lesões bolhosas, condilomas ou lesões relacionadas à sífilis congênita, metodologias específicas que permitam a detecção direta do *Treponema pallidum* na amostra coletada da lesão são preferíveis por serem considerados testes definitivos. No entanto, tais exames não são facilmente acessíveis, pois além de dependerem de microscopista experiente dependem da quantidade de treponemas existentes na amostra, não sendo, portanto, teste factível após cura das lesões da sífilis primária e/ou secundária. A microscopia de campo escuro, tradicionalmente empregada na detecção do *T. pallidum*, apresenta valores de sensibilidade que variam de 70% a 85% e especificidade que pode alcançar 96%. Alternativas incluem ainda microscopia após coloração pelos métodos de Fontana-Tribondeaux, Giemsa ou Levaditi além do emprego da imunofluorescência direta (DFA-TP - *Direct Fluorescent Antibody Treponema pallidum*) e PCR – (*Polymerase Chain Reaction*)¹ (A)² (C)³ (B). Na DFA-TP os treponemas presentes na amostra são identificados por meio da utilização de anticorpos anti-*Treponema pallidum*, marcados por isotiocianato de fluoresceína. Esta técnica tem a vantagem de apresentar maiores valores de sensibilidade e especificidade em comparação a microscopia de campo escuro. Dos métodos de biologia molecular existentes, o que tem sido mais utilizado para o diagnóstico laboratorial de uma IST é o da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR). Revisão sistemática que incluiu 46 estudos verificou que o uso do PCR para o diagnóstico da sífilis apresentou maiores valores de sensibilidade na identificação do *T. pallidum* nas lesões ulceradas da sífilis primária e lesões anais (78,4% e 95%, respectivamente). Também foi possível verificar que a detecção do *T. pallidum* em amostras de sangue apresentou maiores valores de sensibilidade na sífilis congênita (83,0%) e na sífilis secundária (52,2%)⁴ (A). Além da sua elevada

acurácia, pode ser utilizada em diversos materiais biológicos como soro, sangue, líquido, líquido amniótico e tecidos. No entanto, não é técnica utilizada de rotina em virtude do elevado custo e dificuldades metodológicas.

Testes sorológicos são os mais comumente utilizados no rastreamento, diagnóstico indireto e monitoramento do tratamento sendo a acurácia variável de acordo com a proposta de utilização. Dois tipos diferentes de testes são empregados, de maneira geral em sequência, um para identificação de indivíduos com possível infecção, conhecidos como testes não treponêmicos, seguidos por um segundo teste, confirmatório, conhecidos como testes treponêmicos. No entanto a ordem de realização dos exames pode ficar a critério do serviço de saúde. Os primeiros são direcionados aos anticorpos não treponêmicos que se ligam a estruturas micelares formadas a partir da suspensão contendo anticardiolipina, colesterol e lecitina. Os testes mais utilizados são o RPR - *Rapid Plasma Reagin*, VDRL - *Venereal Disease Research Laboratory*, USR - *Unheated Serum Reagin* e o TRUST - *Toluidine Red Unheated Serum Test*, que detectam os anticorpos de tipo imunoglobulinas M e G (IgM e IgG) anti-*T. pallidum* contra o material lipídico liberado pelas células danificadas pela infecção. São baseados na metodologia de floculação e os resultados liberados na forma de títulos, variáveis de acordo com a atividade da doença. Fornecendo desta maneira resultado quantitativo, possibilita controle sobre a resposta ao tratamento instituído ^{5,6} (B). A persistência de baixos títulos em indivíduos tratados de maneira correta é denominada cicatriz sorológica, podendo permanecer por muitos anos ⁷ (D). Resultado dos testes não treponêmicos podem não se tornar positivos nos casos da sífilis primária (de maneira geral, tornam-se positivos entre cinco e seis semanas após a infecção e entre duas e três semanas após o surgimento do cancro). Além do mais, redução gradual dos títulos pode ser verificada mesmo sem terapia, podendo até alguns pacientes tornar-se não reativos (resultados falso-negativos) ⁸ (B). Resultados falso-negativos podem ainda ocorrer quando da existência do excesso de anticorpo no soro testado, fenômeno este conhecido como efeito prozona. Outra desvantagem faz referência aos resultados falso-positivos que ocorrem em 2% a 5% dos casos, uma vez que a reação não é específica, podendo, portanto, ocorrer reação cruzada com outras doenças infecciosas, gravidez, doenças autoimunes e infecções crônicas ⁹ (C).

Após tratamento dos indivíduos imunocompetentes, os testes não treponêmicos tornam-se não reativos no período de seis meses, no entanto, aproximadamente 20% dos indivíduos infectados persistem com títulos positivos ¹⁰ (B).

Já os testes treponêmicos são específicos para a detecção dos anticorpos contra componentes celulares do *T. pallidum* e incluem o FTA-ABS - *Fluorescent Treponemal Antibody Adsorbed*, TPPA - *Treponema Pallidum Particle Agglutination*, MHA-TP - *Microhaemagglutination assay for antibodies to T. pallidum*, TPHA - *T. pallidum haemagglutination* e o EQI - Ensaio imunológico com revelação eletroquimioluminescente. Estes testes necessitam de pessoal treinado, são mais caros e tecnicamente mais complexos do que os testes não treponêmicos. Desta maneira, outras metodologias mais baratas, mais fáceis de executar e automatizadas, são representadas pelos testes de imunoensaios enzimáticos (EIA - enzyme immunoassay) e o *Western-blot* ^{11,12} (C). As técnicas imunoenzimáticas (EIA) utilizam placas revestidas com o antígeno (extrato do *T. pallidum* ou proteínas recombinantes). O soro é colocado em contato com esses componentes e a presença de anticorpos evidenciada pela utilização de um anticorpo anti-humano (anti IgG ou IgM) marcado. Esta técnica apresenta a vantagem de ser automatizada, permitindo o estudo de grande número de amostras simultaneamente, eliminando a leitura subjetiva das técnicas de hemaglutinação e de imunofluorescência, já que é realizada em espectrofotômetro. Independentemente do tipo de teste treponêmico, estes tendem a ser qualitativos e geralmente permanecem positivos por toda a vida apesar da terapia bem-sucedida, não podendo ser utilizados para distinção de infecção ativa de uma infecção anterior ou tratada anteriormente. Portanto, não ajudam na avaliação da resposta ao tratamento. Estes testes são utilizados como confirmatórios após verificação de positividade obtido em teste não treponêmico. Com o emprego de tecnologia mais recente, temos os testes diagnósticos rápidos para sífilis conhecidos como POC - *point-of-care*. São de fácil execução, não havendo a necessidade de uso de equipamentos, com apresentação de resultado em aproximadamente 10 a 15 minutos. Como outros testes treponêmicos apresenta limitações uma vez que são incapazes de distinguir infecção recente e previamente tratada.

2) COMO SÃO REALIZADOS OS TESTES RÁPIDOS PARA O DIAGNÓSTICO DA SÍFILIS?

Os testes diagnósticos rápidos para as infecções sexualmente transmissíveis, conhecidos como POC – *point of care*, têm como objetivo a detecção de anticorpos ou de antígenos ¹³ (D). Tais testes possibilitam a execução, obtenção e interpretação dos resultados de maneira rápida, fácil, custo efetiva e acurada com mínimo volume de sangue coletado através de punção venosa ou da polpa digital ^{14,15} (B) ¹⁶ (A). Podem ainda ser realizados com amostra de soro ou plasma. Vários testes foram avaliados em distintos contextos clínicos e comunitários sendo que no Brasil os testes rápidos liberados para o diagnóstico da sífilis utilizam o princípio metodológico da imunocromatografia de fluxo lateral e em plataforma de dupla migração ¹⁷ (B). Como os testes treponêmicos, apresentam como principal limitação a incapacidade de distinguir infecção ativa recente de uma infecção anterior ou tratada anteriormente, podendo levar desta maneira ao sobrediagnóstico e conseqüentemente ao sobretratamento. Estes testes desempenham papel importante em situações clínicas onde o atraso no diagnóstico torna-se um problema, como na gestação (atraso ou ausência de tratamento representa riscos significativos para o feto que superam em muito os riscos de sobretratamento para a mãe) ¹⁸ (A). Estudo analisando a acurácia do teste rápido para o *T. pallidum* verificou em um total de 1.323 pacientes resultados comparáveis àqueles obtidos com o teste treponêmico TPPA, sendo que para o teste realizado a partir de amostra coletada por punção digital os valores de sensibilidade e especificidade foram de 87,2% (IC95%: 84 a 89,9) e 94,4% (IC95%: 92,6 a 95,8), respectivamente ¹⁹ (B).

3) QUAIS SÃO OS MÉTODOS LABORATORIAIS DIAGNÓSTICOS PARA AS URETRITES?

As uretrites são caracterizadas por inflamação da uretra que podem ou não ter origem infecciosa. Eventualmente assintomáticas, quando manifestam sintomas pode-se verificar presença de corrimento uretral, disúria, ardor ou prurido uretral, estando estes, de maneira geral, associados ao agente causador, no entanto, não é considerado confiável a determinação da etiologia com base apenas nos sintomas ou exame físico. Apresentam forte associação com as infecções sexualmente transmissíveis, podendo ser classificadas em gonocócicas, quando causadas pela *Neisseria gonorrhoea*, e não gonocócicas quando associadas a *Chlamydia trachomatis* ou a outros agentes etiológicos, representados pelo *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria meningitidis*, herpes simples vírus, *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, adenovírus e *Cândida sp* ²⁰ (C). O trauma da uretra é causa menos comum de uretrite, mas pode ocorrer na vigência de cateterismo intermitente ou após instrumentação uretral ou inserção de corpo estranho. A suspeita clínica se faz quando qualquer indivíduo sexualmente ativo apresenta sintomas consistentes com uretrite incluindo o prurido, secreção uretral ou disúria. Mulheres com uretrite geralmente apresentam cervicite e podem manifestar sangramento uterino anormal, sinusorragia e alterações no conteúdo vaginal.

O diagnóstico de uretrite é principalmente clínico e baseado nos sinais e sintomas acessados por meio da anamnese e exame físico. Contudo, testes laboratoriais específicos encontram-se disponíveis. O diagnóstico pode ser feito com base em um dos seguintes sinais ou achados laboratoriais: presença de secreção uretral; bacterioscopia pela coloração de Gram da secreção purulenta obtida por meio do esfregaço uretral mostrando \geq dois leucócitos polimorfonucleares em lâmina de imersão; pesquisa de esterase leucocitária e/ou presença de ≥ 10 leucócitos por campo no sedimento urinário do primeiro jato. Se estes critérios não estiverem presentes, a pesquisa da *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* pode ser conduzida por meio da NAAT - *Nucleic Acid Amplification Testing* ²¹ (B) ²² (D). Em pacientes jovens sexualmente ativos que apresentam piúria sem bacteriúria, deve haver forte suspeita de uretrite causada por *C. trachomatis*. Nestes casos, o teste laboratorial de escolha é o NAAT com urina do primeiro jato. Nos casos onde se evidencia a presença de diplococo intracelular Gram-negativo na bacterioscopia, o paciente deve ser tratado para gonorreia e o teste de amplificação do ácido nucléico para a *C. trachomatis* deve ser realizado, uma vez que as duas infecções podem coexistir.

4) QUAIS SÃO OS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL PARA A PESQUISA DE AGENTES ETIOLÓGICOS DAS ÚLCERAS GENITAIS?

As lesões ulcerativas/erosivas genitais apesar de frequentemente associadas às infecções sexualmente transmissíveis na população sexualmente ativa podem ocorrer devido a diversas condições que incluem causas não infecciosas, doenças autoimunes, doenças inflamatórias, neoplasias ou ainda apresentar causa desconhecida. As causas que não estão associadas às infecções sexualmente transmissíveis incluem: infecção pelo vírus Epstein-Barr, tuberculose, leishmaniose, amebíase cutânea. Pode-se verificar ainda associação a reações medicamentosas, distúrbios imunobolhosos, aftose, doença de Behçet, doença inflamatória intestinal, formas erosivas do líquen plano e líquen escleroso e atrófico, condições pré-malignas e malignas, pioderma gangrenoso e hidradenite supurativa ²³ (D). Dentre os agentes infecciosos mais comumente relacionados às úlceras genitais podemos destacar a infecção pelo *T. pallidum*, herpes simples vírus dos tipos 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2), *Haemophilus ducreyi*, *Chlamydia trachomatis* e *Klebsiella granulomatis* que podem ocorrer isoladamente ou em associação em uma mesma lesão.

A seguir serão apresentados os métodos para o diagnóstico dos agentes etiológicos das úlceras genitais de causa infecciosa, com exceção daqueles direcionados para o diagnóstico da sífilis primária e secundária (já apresentados em item específico desta diretriz).

HERPES GENITAL

É infecção genital causada pelos herpes simples vírus (HSV) dos tipos 1 e 2 da família *Herpesviridae*. Embora ambos possam causar lesões em qualquer parte, verifica-se predomínio do tipo 2 nas lesões genitais. As manifestações clínicas da infecção pelo HSV dependem das características do paciente como idade, imunidade além da predisposição genética e podem ser divididas em primária (mais severa com aparecimento de lesões pápulo-eritematosas que evoluem para vesículas, ricas em partículas víricas infecciosas, geralmente dolorosas e de localização variável na região genital) e recorrentes (sintomas menos intensos, em geral na mesma localização da lesão inicial e que pode ser precedido de sintomas prodrômicos).

O diagnóstico da infecção é feito pelas características clínicas da lesão, mais especificamente pela identificação das vesículas características desta infecção, associada a confirmação laboratorial. O raspado da base da úlcera objetivando o isolamento viral com coloração pelo *Giemsa Wright* ou *Hematoxilina-eosina* (Método de Tzanck), é considerado o método padrão-ouro para diagnóstico do HSV - permite observação das inclusões virais, no entanto, requer material coletado a fresco, com a virose ainda viável além de necessitar de longo tempo para a identificação do vírus. Os testes sorológicos específicos para o HSV apresentam-se como segunda linha, quando os métodos de cultura e PCR não estão disponíveis. Estes testes sorológicos incluem a imunofluorescência, *imunoblot*, *western blot* e ensaio imunoenzimático (EIA) e podem detectar os anticorpos contra as glicoproteínas do HSV. Alguns destes testes apresentam como desvantagem o não fornecimento de resultados quantitativos além de impossibilitarem a distinção das infecções ocasionadas pelo HSV-1 e 2. Nos últimos anos vem aumentando a aplicação das técnicas moleculares, como o método de reação em cadeia da polimerase em tempo real, mais rápidas na execução e mais sensível para detecção do vírus, tanto em pacientes sintomáticos quanto em assintomáticos, constituindo-se em técnica de detecção e quantificação dos ácidos nucléicos, além de se mostrar método reprodutível ^{24,25} (D).

LINFOGRANULOMA VENÉREO (LGV)

O LGV é infecção sexualmente transmissível causada pelas sorovariantes L1, L2 ou L3 da *Chlamydia trachomatis* ²⁶ (D). Classicamente, após período de incubação, apresenta-se como pápula que pode ulcerar no local da inoculação. Muitas vezes esta etapa passa despercebida pelo paciente, cicatrizando espontaneamente. A adenomegalia inguinal desenvolve-se semanas (duas a seis semanas) após a lesão inicial sendo esta, a manifestação clínica mais comum. O comprometimento dos gânglios linfáticos pode evoluir para a formação de abscessos com supuração e fistulização por múltiplos orifícios (bubões). Pode também se manifestar como proctite ou comprometer a região anal, resultando em fístulas e estenoses ²⁷ (D). Nas mulheres, gânglios pélvicos podem ser comprometidos se as lesões primárias ocorrerem no colo do útero. Neste caso, a paciente pode apresentar sintomas relacionados à doença inflamatória pélvica ²⁷ (D).

O diagnóstico do LGV é conduzido com base nas manifestações clínicas associado à identificação da *Chlamydia trachomatis*, através do isolamento em cultura de células, sorologia ou testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT) no material coletado de urina e swab cervical e uretral. Alguns *guidelines* não recomendam o emprego da sorologia dadas as reações cruzadas com outras espécies de *C. trachomatis* além das dificuldades na interpretação de variações dos seus títulos ²⁸ (B) ²⁹ (D). Por outro lado, outros a recomendam como medida de apoio ao diagnóstico em alguns contextos, como por exemplo, na impossibilidade de se realizar a genotipagem da *C. trachomatis* ^{30,31} (D). A detecção do DNA por PCR em amostra de urina ou secreção vaginal apresenta-se como exame de elevada acurácia no diagnóstico com valores de sensibilidade e especificidade de 90% e 99%, respectivamente ³² (B). No entanto, apresenta acurácia limitada quando da pesquisa em sítios extragenitais.

CANCROIDE

É IST ocasionada pelo *Haemophilus ducreyi*. Também designada como cancro mole, apresenta-se sob forma de úlceras na genitália, frequentemente múltiplas, dolorosas, com exsudado purulento, podendo estar associada a linfadenopatia inguinal supurativa ³³ (D). O diagnóstico pode ser feito com uso da microscopia de luz após coloração de Gram com visibilização de pequenos bacilos Gram negativos. Uma vez que microscopia direta apresenta baixa acurácia, o diagnóstico definitivo é realizado através do isolamento em cultura do microorganismo a partir da úlcera ou do aspirado ganglionar. Métodos moleculares apresentam elevados valores de sensibilidade e especificidade na detecção do *H. ducreyi* em detrimento a cultura, que na melhor das hipóteses, apresenta sensibilidade de 75% ³⁴ (B). No entanto, até o momento não existe NAAT comercialmente disponível ³⁵ (D). A resposta imune humoral à infecção pelo *H. ducreyi* apenas começa a se desenvolver à medida que a doença progride através da fase de ulceração. Desta forma, devido a sua baixa sensibilidade, técnicas sorológicas não tem lugar no diagnóstico do cancro mole entre indivíduos que apresentem úlceras genitais ³⁶ (B).

DONOVANOSE

Trata-se de IST crônica causada pela bactéria Gram negativa *Klebsiella granulomatis*. Conhecida também como granuloma inguinal, inicia-se como nódulo subcutâneo ou pápula no local da inoculação levando a formação de úlcera com borda bem definida ^{37,38} (D). A ulceração evolui progressivamente, podendo se tornar vegetante. Novas lesões podem se formar por autoinoculação. Por vezes a disseminação também resulta em lesões cutâneas em locais extragenitais. O diagnóstico é realizado por meio da pesquisa dos corpúsculos de Donovan, obtido através de esfregaço de biopsia da ulceração.

5) QUAIS SÃO OS TESTES LABORATORIAIS QUE IDENTIFICAM OS VÁRIOS TIPOS DE HPV E QUAL É A SUA IMPORTÂNCIA NA PRÁTICA CLÍNICA?

Os papilomavírus humanos (HPV – *Human Papillomavirus*) são os vírus mais prevalentes envolvidos nas ISTs. São compostos por capsídeo não envelopado que engloba fita dupla e circular de DNA capazes de infectar células epiteliais de mucosa e epiderme, podendo causar lesões hiperplásicas e neoplásicas. Pertencem a família *Papillomaviridae* constituída por mais de 200 tipos de vírus com base na sequência de DNA; são numerados sequencialmente e classificados em tipos de baixo e alto risco de acordo com o seu potencial oncogênico ³⁹ (B). O genoma viral apresenta três regiões: região regulatória (LCR – *long control region*), constituída por genes que codificam proteínas envolvidas com a replicação, transcrição do DNA e transformação celular; região precoce (E – *early*) e região tardia (L – *late*) formada por dois genes L1 e L2. O potencial oncogênico envolve principalmente os genes precoces (E2, E6 e E7), cujas proteínas promovem, dentre outras atividades, a inativação de genes supressores tumorais. O conhecimento da história natural desta infecção é de fundamental importância para a compreensão e utilização dos testes diagnósticos na prática clínica. Outro ponto de grande relevância recai sobre a compreensão de que o risco da ocorrência de uma infecção ocasionada por vírus de baixo potencial oncogênico, por exemplo, não é o mesmo do que quando esta infecção decorre de HPV de alto risco ⁴⁰ (B).

A infecção pelo HPV é extremamente frequente, ocorrendo nas primeiras décadas após início da vida sexual, com prevalência elevada entre mulheres jovens, sendo em muitos casos transitória (a prevalência diminui com a idade - nas mulheres entre 20 a 24 anos e entre 24 a 29 anos, apresenta prevalência de 13% e 17% respectivamente declinando para 4,3% após os 30 anos) ^{41,42} (B). Na maioria dos casos, esta infecção não apresenta qualquer manifestação clínica, ocorrendo o clareamento viral. Por outro lado, em alguns casos a infecção torna-se persistente, promovendo proliferação celular induzida por alguns tipos de HPV específicos, podendo ocasionar, quando da concomitância de outros fatores importantes para o processo

carcinogênico, o surgimento de neoplasias. A colpocitologia oncológica pode eventualmente identificar alterações celulares associadas à infecção pelo HPV, porém, a sua reduzida sensibilidade indica a necessidade de exames complementares para a pesquisa da infecção viral. Os testes moleculares para identificação do HPV estão sendo rapidamente introduzidos no rastreamento do câncer do colo do útero, uma vez que podem fornecer tanto informação diagnóstica quanto prognóstica. Avanços técnicos direcionados para a identificação do DNA do HPV estão em constante desenvolvimento uma vez que vários desses testes ainda se encontram em processo de validação clínica. De maneira geral a infecção pode ser confirmada através de testes moleculares que detectam o HPV-DNA tais como captura híbrida, hibridização *in situ* e PCR, sendo este último o mais utilizado na pesquisa e tipagem do HPV. O PCR apresenta elevados valores de sensibilidade e especificidade, e quando associado à análise de polimorfismo de extensão de fragmentos de DNA, pode detectar mais de um tipo de HPV. Este método pode ser utilizado na triagem primária de mulheres que apresentam infecção ocasionada por tipos virais de alto risco. Contudo, não deve ser utilizado no rastreamento do câncer cervical em mulheres jovens (abaixo dos 25-30 anos) em virtude do baixo valor preditivo positivo (elevada prevalência da infecção nesta população) ⁴³ (B). Inúmeros estudos têm fornecido evidências apoiando sua aplicação como teste de rastreamento, na avaliação de achados indeterminados na citologia, acompanhamento após rastreamento positivo, mas sem resultado anatomopatológico alterado e como teste para avaliação de seguimento. É importante ressaltar ainda que os dados obtidos a partir dos estudos clínicos variam de acordo com o teste de HPV utilizado, além de existir variabilidade entre os laboratórios. Em outras palavras, cada teste apresenta seus próprios valores de acurácia para a identificação de lesões intraepiteliais de alto grau. A seguir serão apresentados aspectos relacionados ao rastreamento do câncer do colo do útero.

RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

As principais diretrizes para programas de rastreamento do câncer do colo do útero variam em todo o mundo devido a diferenças na disponibilidade de recursos para financiar medidas adequadas de saúde pública. Inúmeros países utilizam programa de rastreamento do câncer do colo do útero baseado na colpocitologia oncológica. No entanto, novas recomendações têm encorajado a introdução do teste HPV-DNA no rastreamento, com estimativas de redução do câncer do colo do útero superior a 30% entre mulheres com idade entre 25-64 anos ⁴⁴ **(B)**. Pontos fortes na utilização dos testes HPV-DNA são suportados pela obtenção de resultados objetivos qualitativos e/ou quantitativos, reprodutibilidade e elevada capacidade preditiva negativa ^{45,46} **(B)**. Revisão sistemática com metanálise verificou elevada sensibilidade, porém menor especificidade do teste HPV-DNA em detrimento ao exame de colpocitologia oncológica ⁴⁷ **(A)**. Nesta revisão, apesar da elevada heterogeneidade entre os estudos, os valores de sensibilidade para identificação das lesões intraepiteliais de alto grau (NIC2 e NIC3) foram de 1,37 (IC95%: 1,22 a 1,54) e 1,43 (IC95%: 1,15 a 1,77) respectivamente.

O alto valor preditivo negativo dos testes de HPV-DNA permite um melhor acompanhamento das mulheres negativas para a presença do HPV uma vez que é improvável o desenvolvimento do câncer cervical nos próximos cinco a 10 anos, possibilitando desta forma, intervalos maiores entre os rastreamentos ⁴⁸ **(B)**. Além disso, o teste negativo de HPV também permite retorno ao rastreamento com a colpocitologia oncológica mesmo após resultados anormais do exame ou após tratamento.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

- O diagnóstico laboratorial da infecção pelo *T. pallidum* baseia-se na avaliação clínica, detecção e identificação do agente etiológico. Os diferentes tipos de testes sorológicos são geralmente agrupados consoante a sua aplicação em teste de rastreamento, confirmação e de monitorização do tratamento. Esta forma de agrupamento é resultado dos diferentes anticorpos pesquisados, acurácia, início e duração da sua reatividade bem como manutenção ou não dessa reatividade após instituição da terapia.
- As uretrites infecciosas são causadas por patógenos sexualmente transmissíveis. A suspeita clínica deve ser feita nos casos de indivíduos sexualmente ativos e que apresentem queixa de disúria, prurido uretral e/ou corrimento uretral. O diagnóstico pode ser confirmado na presença de um dos seguintes achados: secreção uretral; bacterioscopia pela coloração de Gram da secreção purulenta obtida por meio do esfregaço uretral mostrando \geq dois leucócitos polimorfonucleares em lâmina de imersão; pesquisa de esterase leucocitária e/ou presença de \geq 10 leucócitos por campo no sedimento urinário do primeiro jato.
- As úlceras genitais podem ser determinadas por ISTs e não ISTs. Dentre as causadas pelas ISTs podem-se citar: sífilis, cancroide, linfogranuloma venéreo, donovanose e herpes genital. A sífilis apresenta-se classicamente como o cancro, uma úlcera única, indolor, endurecida, de fundo limpo, e é causada pelo *Treponema pallidum*. O diagnóstico é realizado pela visualização do *T. pallidum* em microscopia de campo escuro e por testes sorológicos não treponêmicos e treponêmicos. O cancroide é causado pelo *Haemophilus ducreyi*, tendo como característica a presença de úlceras de fundo sujo, bordas irregulares, muito dolorosas e acompanhadas ou não por linfadenopatias. Como teste diagnóstico, tenta-se a visualização dos pequenos bacilos Gram negativos a partir

da cultura. Clinicamente o linfogranuloma venéreo se apresenta como pápula que evolui para pústula e posteriormente se ulcera. A doença pode se manifestar em outras áreas como o reto, causando proctite. O diagnóstico é geralmente clínico e confirmado pela imunofluorescência direta e antígenos monoclonais para a *Chlamydia trachomatis*. A donovanose causada pela *Klebsiella granulomatis* caracteriza-se pela presença de úlceras vegetantes. O diagnóstico é realizado pela clínica, apoiada na visibilização de bacilos no interior de histiócitos quando corados pelo *Giemsa*. A maioria das pessoas infectadas pelos HSV-1 e 2 nunca apresentará sinais clínicos, porém algumas podem apresentar lesões genitais recorrentes. O diagnóstico é eminentemente clínico, mas pode também ser feito o citodiagnóstico. Existem testes com anticorpos monoclonais para diferenciar HSV-1 e HSV-2, com resultados em até dois dias da infecção, bem como técnicas de PCR.

- A estratégia de rastreamento para o câncer do colo do útero inclui a colpocitologia oncológica, o teste HPV-DNA e diferentes combinações entre colpocitologia oncológica e HPV-DNA. A escolha do tipo de teste vai depender dos recursos disponíveis, idade e fatores de risco do indivíduo. O teste HPV-DNA apresenta elevados valores de sensibilidade em comparação à colpocitologia oncológica para as lesões intraepiteliais de alto grau.

REFERÊNCIAS

1. Gayet-Ageron A, Lautenschlager S, Ninet B, Perneger TV, Combescure C. Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2013;89(3):251-6. PubMed PMID: 23024223.
2. Buffet M, Grange PA, Gerhardt P, Carlotti A, Calvez V, Bianchi A, Dupin N. Diagnosing *Treponema pallidum* in secondary syphilis by PCR and immunohistochemistry. *J Invest Dermatol.* 2007;127(10):2345-50. PubMed PMID: 17554371.
3. Romanowski B, Forsey E, Prasad E, Lukehart S, Tam M, Hook EW 3rd. Detection of *Treponema pallidum* by a fluorescent monoclonal antibody test. *Sex Transm Dis.* 1987;14(3):156-9. PubMed PMID: 3310278.
4. Gayet-Ageron A, Lautenschlager S, Ninet B, Perneger TV, Combescure C. Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2013;89(3):251-6. PubMed PMID: 23024223.
5. Brown ST, Zaidi A, Larsen SA, Reynolds GH. Serological response to syphilis treatment. A new analysis of old data. *JAMA.* 1985;253(9):1296-9. PubMed PMID: 3155812.
6. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ. Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med.* 1991;114(12):1005-9. PubMed PMID: 2029095.
7. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8(1):1-21. Review. PubMed PMID: 7704889.
8. Creegan L, Bauer HM, Samuel MC, Klausner J, Liska S, Bolan G. An evaluation of the relative sensitivities of the venereal disease research laboratory test and the *Treponema pallidum* particle agglutination test among patients diagnosed with primary syphilis. *Sex Transm Dis.* 2007;34(12):1016-1018. PubMed PMID: 18080352.
9. Fiumara NJ. Posttreatment serological response of biologic false-positive reactors. *JAMA.* 1982;247(6):817-8. PubMed PMID: 7057562.
10. Pastuszczak M, Gozdzińska A, Jakiela B, Obtulowicz A, Jaskiewicz J, Wojas-Pelc A. Robust pro-inflammatory immune response is associated with serological cure in patients with syphilis: an observational study. *Sex Transm Infect.* 2017;93(1):11-14. PubMed PMID: 27356549.
11. Sambri V, Marangoni A, Eyer C, Reichhuber C, Soutschek E, Negosanti M, D'Antuono A, Cevenini R. Western immunoblotting with five *Treponema pallidum* recombinant antigens for serologic diagnosis of syphilis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8(3):534-9. PubMed PMID: 11329453.
12. Wong EH, Klausner JD, Caguin-Grygiel G, Madayag C, Barber KO, Qiu JS, Liska S, Pandori MW. Evaluation of an IgM/IgG sensitive enzyme immunoassay and the utility of index values for the screening of syphilis infection in a high-risk population. *Sex Transm Dis.* 2011;38(6):528-32. PubMed PMID: 21233789.
13. Peeling RW, Holmes KK, Mabey D, Ronald A. Rapid tests for sexually transmitted infections (STIs): the way forward. *Sex Transm Infect.* 2006;82 Suppl 5:v1-6. PubMed PMID: 17151023.

14. Bronzan RN, Mwesigwa-Kayongo DC, Narkunas D, Schmid GP, Neilsen GA, Ballard RC, Karuhije P, Ddamba J, Nombekela E, Hoyi G, Dlali P, Makwedini N, Fehler HG, Blandford JM, Ryan C. On-site rapid antenatal syphilis screening with na immunochromatographic strip improves case detection and treatment in rural South African clinics. *Sex Transm Dis.* 2007;34(7 Suppl):S55-60. PubMed PMID: 17139234.
15. Rydzak CE, Goldie SJ. Cost-effectiveness of rapid point-of-care prenatal syphilis screening in sub-Saharan Africa. *Sex Transm Dis.* 2008;35(9):775-84. PubMed PMID: 18607319.
16. Phang Romero Casas C, Martyn-St James M, Hamilton J, Marinho DS, Castro R, Harnan S. Rapid diagnostic test for antenatal syphilis screening in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8(2):e018132. PubMed PMID: 29467132.
17. Causer LM, Kaldor JM, Fairley CK, Donovan B, Karapanagiotidis T, Leslie DE, Robertson PW, McNulty AM, Anderson D, Wand H, Conway DP, Denham I, Ryan C, Guy RJ. A laboratory-based evaluation of four rapid point-of-care tests for syphilis. *PLoS One.* 2014;9(3):e91504. PubMed PMID: 24618681.
18. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2013;91(3):217-26. PubMed PMID: 23476094.
19. Yin YP, Chen XS, Wei WH, Gong KL, Cao WL, Yong G, Feng L, Huang SJ, Wang DM, Han Y, Chen SC, Mabey D, Peeling RW. A dual point-of-care test shows good performance in simultaneously detecting nontreponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis: a multisite evaluation study in China. *Clin Infect Dis.* 2013;56(5):659-65. PubMed PMID: 23132172.
20. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Read TR, Garland SM, Hopkins CA, Moss LM, Fairley CK. Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. *J Infect Dis.* 2006;193(3):336-45. PubMed PMID: 16388480.
21. Geisler WM, Yu S, Hook EW 3rd. Chlamydial and gonococcal infection in men without polymorphonuclear leukocytes on gram stain: implications for diagnostic approach and management. *Sex Transm Dis.* 2005;32(10):630-4. PubMed PMID: 16205305.
22. Workowski KA. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis.* 2015;61 Suppl 8:S759-62. PubMed PMID: 26602614.
23. Bohl TG. Vulvar ulcers and erosions--a dermatologist's viewpoint. *Dermatol Ther.* 2004;17(1):55-67. Review. PubMed PMID: 14756892.
24. Ratnam S, Severini A, Zahariadis G, Petric M, Romanowski B. The diagnosis of genital herpes - beyond culture: An evidence-based guide for the utilization of polymerase chain reaction and herpes simplex virus type-specific serology. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2007;18(4):233-40. PubMed PMID: 18923735.
25. Kawada J, Kimura H, Ito Y, Hoshino Y, Tanaka-Kitajima N, Ando Y, Futamura M, Morishima T. Comparison of real-time and nested PCR assays for detection of herpes simplex virus DNA. *Microbiol Immunol.* 2004;48(5):411-5. PubMed PMID: 15215628.
26. Piñeiro L, Galán JC, Vall-Mayans M. Infections caused by *Chlamydia trachomatis* (including lymphogranuloma venereum) and *Mycoplasma genitalium*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019. pii: S0213-005X(19)30131-4. PubMed PMID: 30878312.
27. Rawla P, Limaiem F. Lymphogranuloma Venereum. 2019 Feb 13. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537362/> PubMed PMID: 30726047.
28. Schachter J. Confirmatory serodiagnosis of lymphogranuloma venereum proctitis may yield false-positive results due to other chlamydial infections of the rectum. *Sex Transm Dis.* 1981;8(1):26-8. PubMed PMID: 7221807.

29. Public Health Agency of Canada. Supplementary statement concerning the laboratory diagnosis of lymphogranuloma venereum (LGV) Ottawa, ON: Public Health Agency of Canada; 2014. Available from: www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/cgsti-ldcits/assets/pdf/appendix-supp-lgv-eng.pdf. Acessado em 27 de maio de 2019.
30. White J, O'Farrell N, Daniels D; British Association for Sexual Health and HIV. 2013 UK National Guideline for the management of lymphogranuloma venereum: Clinical Effectiveness Group of the British Association for Sexual Health and HIV (CEG/BASHH) Guideline development group. *Int J STD AIDS*. 2013;24(8):593-601. PubMed PMID: 23970591.
31. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1-137. PubMed PMID: 26042815.
32. Pasternack R, Vuorinen P, Pitkääjärvi T, Koskela M, Miettinen A. Comparison of manual Amplicor PCR, Cobas Amplicor PCR, and LCx assays for detection of Chlamydia trachomatis infection in women by using urine specimens. *J Clin Microbiol*. 1997;35(2):402-5. PubMed PMID: 9003605.
33. Lewis DA. Epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of Haemophilus ducreyi - a disappearing pathogen? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(6):687-96. PubMed PMID: 24597521.
34. Morse SA, Trees DL, Htun Y, Radebe F, Orle KA, Dangor Y, Beck-Sague CM, Schmid S, Fehler G, Weiss JB, Ballard RC. Comparison of clinical diagnosis and standard laboratory and molecular methods for the diagnosis of genital ulcer disease in Lesotho: association with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1997;175(3):583-9. PubMed PMID: 9041329.
35. Alfa M. The laboratory diagnosis of Haemophilus ducreyi. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16(1):31-4. PubMed PMID: 18159525.
36. Totten PA, Kuypers JM, Chen CY, Alfa MJ, Parsons LM, Dutro SM, Morse SA, Kiviat NB. Etiology of genital ulcer disease in Dakar, Senegal, and comparison of PCR and serologic assays for detection of Haemophilus ducreyi. *J Clin Microbiol*. 2000;38(1):268-73. PubMed PMID: 10618099.
37. O'Farrell N. Donovanosis. *Sex Transm Infect*. 2002;78(6):452-7. Review. PubMed PMID: 12473810.
38. O'Farrell N, Hoosen A, Kingston M. 2018 UK national guideline for the management of donovanosis. *Int J STD AIDS*. 2018;29(10):946-948. PubMed PMID: 29743002.
39. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-27. PubMed PMID: 12571259.
40. Prétet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, Soubeyrand B, Leocmach Y, Mouglin C, Riethmuller D; EDITH study group. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer*. 2008;122(2):428-32. PubMed PMID: 17893882.
41. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis*. 2008;197(2):279-82. PubMed PMID: 18179386.
42. Jacobs MV, Walboomers JM, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Verheijen RH, Fransen-Daalmeijer N, Meijer CJ. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer*. 2000;87(2):221-7. PubMed PMID: 10861478.

43. Wright TC Jr, Stoler MH, Sharma A, Zhang G, Behrens C, Wright TL; ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) Study Group. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology-negative results. *Am J Clin Pathol*. 2011;136(4):578-86. PubMed PMID: 21917680.
44. Castanon A, Landy R, Sasieni P. By how much could screening by primary human papillomavirus testing reduce cervical cancer incidence in England? *J Med Screen*. 2017;24(2):110-112. PubMed PMID: 27363972.
45. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C, Desai M, Mather J, Turner A, Moss S, Peto J. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer*. 2011;47(6):864-71. PubMed PMID: 21334200.
46. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Rådberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Hagmar B, Johansson B, Rylander E, Dillner J. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(2):88-99. PubMed PMID: 19141778.
47. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, Koliopoulos G, Naucler P, Sankaranarayanan R, Peto J. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F88-99. PubMed PMID: 23199969.
48. Mesher D, Szarewski A, Cadman L, Cubie H, Kitchener H, Luesley D, Menon U, Hulman G, Desai M, Ho L, Terry G, Williams A, Sasieni P, Cuzick J. Long-term follow-up of cervical disease in women screened by cytology and HPV testing: results from the HART study. *Br J Cancer*. 2010;102(9):1405-10. PubMed PMID: 20354519.
49. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm
50. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
51. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med*. 2013;6:50-54. PMID: 23557528.
52. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, et al. (2011) The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis. Available at: www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (Accessed 04 March 2019).
53. Ball C, Sackett D, Phillips B, Haynes B, Straus S. Levels of evidence and grades of recommendations. In: EBM (Web site of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine). Available at: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> (Accessed 04 March 2019).

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

- 1.1. Quais são os testes utilizados para o diagnóstico da Sífilis?
- 1.2. Como são realizados os testes rápidos para o diagnóstico da Sífilis?
- 1.3. Quais são os métodos laboratoriais diagnósticos para as Uretrites?
- 1.4. Quais são os métodos de diagnóstico laboratorial para a pesquisa de agentes etiológicos das Úlceras Genitais?
- 1.5. Quais são os testes laboratoriais que identificam os vários tipos de HPV e qual é a sua importância na prática clínica?

2. Dúvida Clínica Estruturada

P – Syphilis OR Urethritis OR Ulcer OR Chlamydia Infections OR Lymphogranuloma Venereum OR Herpes Simplex OR Genital Herpes Simplex OR Haemophilus ducreyi OR Granuloma Inguinale OR Donovanosis OR Calymmatobacterium OR Papillomavirus Infections OR HPV Infections OR Human Papillomavirus Infection

I - Serologic Tests OR Serodiagnoses OR Syphilis Serodiagnosis OR Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption Test OR FTA ABS Test OR Treponema Immobilization Test OR Treponema Immobilization Tests OR Immobilization Test, Treponema OR Fluorescent Antibody Technique OR Human Papillomavirus DNA Tests OR HPV DNA Tests OR Molecular Diagnostic Techniques OR Cytological Techniques

C – não se aplica

O – Diagnóstico

3. Critérios de inclusão dos trabalhos selecionados

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca na base de informação consultada foi conduzida por dois pesquisadores de forma independente e cegada, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos e descritos nos componentes do PICO, separando-se os trabalhos com potencial relevância.

3.1. Segundo os desenhos de estudo

Foram incluídos na avaliação revisões sistemáticas com metanálise, ensaios clínicos randomizados e estudos antes e depois.

3.2. Idioma

Foram incluídos estudos disponíveis sem restrição ao idioma.

3.3. Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

4. Busca de Artigos

4.1. Bases de Dados

A base de informação científica consultada foi Medline (via PubMed) e busca manual.

4.2. Estratégia de Pesquisa

- (Syphilis OR Urethritis OR Ulcer OR Chlamydia Infections OR Lymphogranuloma Venereum OR Herpes Simplex OR Genital Herpes Simplex OR Haemophilus ducreyi OR Granuloma Inguinale OR Donovanosis OR Calymmatobacterium OR Papillomavirus Infections OR HPV Infections OR Human Papillomavirus Infection) AND (Serologic Tests OR Serodiagnoses OR Syphilis Serodiagnosis OR Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption Test OR FTA ABS Test OR Treponema Immobilization Test OR Treponema Immobilization Tests OR Immobilization Test, Treponema OR Fluorescent Antibody Technique OR Human Papillomavirus DNA Tests OR HPV DNA Tests OR Molecular Diagnostic Techniques OR Cytological Techniques).
- Busca manual – Referência das referências, revisões e guidelines.

5. Avaliação Crítica

5.1. Relevância – importância clínica

Essa diretriz foi preparada por meio de uma pergunta clinicamente relevante a fim de reunir informações em medicina para padronizar a conduta e ajudar na tomada de decisões.

5.2. Confiabilidade – Validade interna

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão, separando-se por fim os trabalhos com potencial relevância. Quando o título e o resumo não fossem esclarecedores, buscou-se o artigo na íntegra. Somente os trabalhos cujos textos completos encontravam-se disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

5.3. Aplicação dos resultados – Validade externa

O nível de Evidência Científica foi classificado por tipo de estudo segundo Oxford⁴⁹ (**tabela 01**).

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos / estudos não controlados.
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Tabela 01: Grau de recomendação e força de evidência

A evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (**Tabela 2**). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD⁵⁰, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE⁵¹ (evidência forte ou moderada).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (**Tabela 3**), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE⁵², considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

Dados do estudo Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Cálculo da amostra Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes Critérios de inclusão e exclusão	Pacientes Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização Descrição e alocação vendada	Seguimento dos pacientes Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento Intervenção, controle e cegamento	Análise Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	Resultado Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

Tabela 2 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

Representatividade dos expostos e seleção dos não expostos (máx. 2 pontos)	Definição da exposição (máx. 1 ponto)	Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo (máx. 1 ponto)	Comparabilidade na base do desenho ou da análise (máx. 2 pontos)	Avaliação do desfecho (máx. 1 ponto)	Tempo apropriado de seguimento (máx. 2 pontos)	Score e nível da evidência
---	--	---	---	---	---	-----------------------------------

Tabela 3 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

6. Método de Extração e Análise dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (**tabela 4**)

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

Tabela 4 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

7. Aplicação da evidência – Recomendação

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

A síntese global será elaborada considerando a evidência descrita. Terá a sua força estimada (Oxford⁴⁹/GRADE⁵¹) em 1b e 1c (graus A) ou forte e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca.

8. Conflito de interesse

Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.

9. Declaração final

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira em conjunto com as Sociedades de Especialidades, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

APOIO:



E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES