

# Epidemiologia e Serviços de Saúde

REVISTA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO BRASIL

| Volume 30 - Número Especial - 2021 |

ISSN 1679-4974

ISSN online 2237-9622



# Epidemiologia e Serviços de Saúde

REVISTA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO BRASIL

## Volume 30 – Número Especial – 2021

ISSN 1679-4974

ISSN online 2237-9622

A revista Epidemiologia e Serviços de Saúde está disponível gratuitamente em  
[<www.gov.br/saude>](http://www.gov.br/saude)

### MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS)

Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde (DAEVS)

Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços (CGDEP)

SRTVN Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D, Edifício PO 700

CEP: 70719-040 – Brasília/DF

Site: [ress.iec.gov.br](http://ress.iec.gov.br)

Indexação:

Medline

Emerging Sources Citation Index – ESCI

Coleção SciELO Brasil

Coleção SciELO Saúde Pública

Scopus

Embase

Directory of Open Access Journals (DOAJ)

Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS)

Sistema Regional de Información em Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (Latindex)

Sumarios.org – Sumários de Revistas Brasileiras

Periódicos CAPES/MEC

AmeliCA



© 2003 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada sob Licença Creative Commons CC BY-NC 4.0.  
É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte. A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <<https://www.gov.br/saude>>.

ISSN 1679-4974  
ISSN online 2237-9622

A *Epidemiologia e Serviços de Saúde* – revista do Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS) – é uma publicação contínua de caráter científico e acesso livre, editada pela Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviço, do Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil.

#### **Corpo Editorial**

##### **Editora Geral**

Leila Posenato Garcia – IPEA/Brasília/DF/Brasil

##### **Editora Executiva**

Fátima Sonally Sousa Gondim -SVS/MS/Brasília/DF/Brasil

##### **Editora Científica**

Taís Freire Galvão – UNICAMP/Campinas/SP/Brasil

##### **Editor Científico Convidado**

Carlos Henrique Nery Costa – UFPI/Teresina/PI/Brasil

##### **Editores Associados**

Bárbara dos Reis Santos - SVS/MS/Brasília/DF/Brasil

Bruno Pereira Nunes - UFPel/Pelotas/RS/Brasil

Doroteia Aparecida Höfelmann - UFRJ/Curitiba/PR/Brasil

Isis Polianna Silva Ferreira de Carvalho - SVS/MS/Brasília/DF/Brasil

Luciana Guerra Gallo – UNB/Brasília/DF/Brasil

Maryane Oliveira Campos - SVS/MS/Brasília/DF/Brasil

Suele Manjourany Silva Duro - UFPel/Pelotas/RS/Brasil

Tatiana Mingote Ferreira de Ázara - SVS/MS/Brasília/DF/Brasil

Thayná Ramos Flores - UFPel/Pelotas/RS/Brasil

##### **Editora para métodos estatísticos**

Lúcia Rolim Santana de Freitas - SVS/MS/Brasília/DF/Brasil

##### **Comitê Editorial**

Alicia Matijasevich Manitto – USP/São Paulo/SP/Brasil

Ana Lúcia Escobar – UNIR/Porto Velho/RO/Brasil

Brendan Flannery – CDC/Atlanta/GA/EUA

Bruce Bartholow Duncan – UFRGS/Porto Alegre/RS/Brasil

Carlo Henrique Goretti Zanetti – UnB/Brasília/DF/Brasil

Carlos Castillo Salgado – JHU/Baltimore/MD/EUA

Carlos Machado de Freitas - Fiocruz/Rio de Janeiro/RJ/Brasil

Cláudia Medina Coeli – UFRJ/Rio de Janeiro/RJ/Brasil

Cor Jesus Fernandes Fontes – UFMG/Cuiabá/MT/Brasil

Eduardo Simões – UM/Columbia/EUA

Eliseu Alves Waldman – USP/São Paulo/SP/Brasil

Everton Nunes da Silva – UnB/ Brasília/DF/Brasil

Iná da Silva dos Santos – UFPel/Pelotas/RS/Brasil

Isabella Chagas Samico - IMIP/Recife/PE/Brasil

Guilherme Loureiro Werneck – UFRJ/Rio de Janeiro/RJ/Brasil

Jarbas Barbosa da Silva Júnior – OPAS/Washington/EUA

João Bosco Siqueira Júnior – UFG/Goiânia/GO/Brasil

José Cássio de Moraes – FCMSC/São Paulo/SP/Brasil

José Ueleres Braga – UERJ/Rio de Janeiro/RJ/Brasil

Luiz Augusto Faccinii – UFPel/Pelotas/RS/Brasil

Márcia Furquim de Almeida – USP/São Paulo/SP/Brasil

Maria Cecília de Souza Minayo – Fiocruz/Rio de Janeiro/RJ/Brasil

Maria da Glória Lima Cruz Teixeira – UFB/Salvador/BA/Brasil

Maria de Fátima Marinho de Souza – USP/São Paulo/SP/Brasil

Marilisa Berti de Azevedo Barros – Unicamp/Campinas/SP/Brasil

Maurício Gomes Pereira – UnB/Brasília/DF/Brasil

Moysés Szklar – JHU/ Baltimore/MD/EUA

Otaliba Libânia de Moraes Neto – UFG/Goiânia/GO/Brasil

Pedro Luiz Tauil – UnB/Brasília/DF/Brasil

Roseli La Corte dos Santos – UFSE/Aracaju/SE/Brasil

Vera Lúcia Guimarães Blank – UFSC/Florianópolis/SC/Brasil

#### **Produção Editorial**

##### **Secretaria Executiva**

Aline Vieira de Lima – SVS/MS/Brasília/DF/Brasil

Cássia Rebeca de Lima Souza – SVS/MS/Brasília/DF/Brasil

##### **Revisão de Texto (português)**

Angela Gasperin Martinazzo – SVS/MS/Brasília/DF/Brasil

Ermenegildo Munhoz Junior – SVS/MS/Brasília/DF/Brasil

Maria Irene Lima Mariano – SVS/MS/Brasília/DF/Brasil

##### **Tradução e Revisão de Texto (inglês)**

David Lan Harrad – SVS/MS/Brasília/DF/Brasil

People Traduções

##### **Tradução e Revisão de Texto (espanhol)**

Lota Moncada – SVS/MS/Brasília/DF/Brasil

##### **Projeto Gráfico**

Fabiano Camilo Silva

##### **Diagramação**

Librum Editora

##### **Normalização Bibliográfica**

Ana Flávia Lucas – SVS/MS/Brasília/DF/Brasil

Natália Roberta de S. Bento Fernandes Feitosa – SVS/MS/Brasília/DF/Brasil

##### **Editoração Eletrônica**

Alexandre Assunção da Costa – IEC/SVS/MS/PA/Brasil

Alexandre Sena – IEC/SVS/MS/PA/Brasil

Isabella Maria Almeida Mateus – IEC/SVS/MS/PA

Raimundo Edrjan Barreto da Silva – IEC/SVS/MS/PA/Brasil

Doris Angélica de Siqueira Corrêa – IEC/SVS/MS/PA/Brasil

Caboverde Editora

Librum Editora

##### **Tiragem**

#### **Ficha Catalográfica**

Epidemiologia e Serviços de Saúde / Secretaria de Vigilância em Saúde. – v. 12, n. 1 (jan./mar. 2003) – Brasília:

Ministério da Saúde, 2003–

Contínua

ISSN 1679-4974

ISSN online 2237-9622

Continuação de: Informe Epidemiológico do SUS

ISSN 0104-1673

1. Epidemiologia. 2. Serviços de Saúde. I. Secretaria de Vigilância em Saúde.

CDU 616-036.22

# | Sumário

## Editorial

### **7 Atenção integral às pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis**

*Comprehensive care for people with Sexually Transmitted Infections*  
*Atención integral a personas con Infecciones de Transmisión Sexual*

Taís Freire Galvão, Carlos Henrique Nery Costa e Leila Posenato Garcia

## Consenso

### **9 Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: vigilância epidemiológica**

*Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: epidemiological surveillance*  
*Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: vigilancia epidemiológica*

Carmen Silvia Bruniera Domingues, Leonor Henriette de Lannoy, Valeria Saraceni, Alessandro Ricardo Caruso da Cunha e Gerson Fernando Mendes Pereira

### **21 Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: abordagem às pessoas com vida sexual ativa**

*Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: approaching sexually active individuals*  
*Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: enfoque a las personas con vida sexual activa*

Maria Alix Leite Araujo, Juliana Uesonó, Nádia Maria da Silva Machado, Valdir Monteiro Pinto e Eliana Amaral

### **31 Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: sífilis adquirida**

*Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: acquired syphilis*  
*Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: sífilis adquirida*

Francisca Lidiane Sampaio Freitas, Adele Schwartz Benzaken, Mauro Romero Leal de Passos, Ivo Castelo Branco Coelho e Angélica Espinosa Miranda

### **43 Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: sífilis congênita e criança exposta à sífilis**

*Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: congenital syphilis and child exposed to syphilis*  
*Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: sífilis congénita y niño expuesto a la sífilis*

Carmen Silvia Bruniera Domingues, Geraldo Duarte, Mauro Romero Leal Passos, Denise Cardoso das Neves Sztajnbok e Maria Luiza Bezerra Menezes

### **57 Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: testes diagnósticos para sífilis**

*Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: syphilis diagnostic tests*  
*Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: pruebas de diagnóstico de sífilis*

Pâmela Cristina Gaspar, Álisson Bigolin, José Boulos Alonso Neto, Esdras Daniel dos Santos Pereira e Maria Luiza Bazzo

- 69 Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam corrimento vaginal**  
*Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: infections causing vaginal discharge*  
*Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: infecciones que causan flujo vaginal*  
Newton Sergio de Carvalho, José Eleutério Junior, Ana Gabriela Travassos, Lutigardes Bastos Santana e Angélica Espinosa Miranda
- 83 Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam cervicite**  
*Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: infections that cause cervicitis*  
*Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: infecciones que causan cervicitis*  
Angélica Espinosa Miranda, Mariângela Freitas da Silveira, Valdir Monteiro Pinto, Geralda Carolina Alves e Newton Sergio de Carvalho
- 95 Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam corrimento uretral**  
*Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: infections that cause urethral discharge*  
*Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: infecciones que causan secreción uretral*  
Leonor Henriette de Lannoy, Roberto José de Carvalho da Silva, Edilbert Pellegrini Nahn Júnior, Eduardo Campos de Oliveira e Pâmela Cristina Gaspar
- 109 Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam úlcera genital**  
*Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: infections that cause genital ulcers*  
*Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: infecciones que causan úlcera genital*  
Mauro Cunha Ramos, José Carlos Sardinha, Herculano Duarte Ramos de Alencar, Mayra Gonçalves Aragón e Leonor Henriette de Lannoy
- 121 Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: doença inflamatória pélvica**  
*Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: pelvic inflammatory disease*  
*Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: enfermedad inflamatoria pélvica*  
Maria Luiza Bezerra Menezes, Paulo Cesar Giraldo, Iara Moreno Linhares, Neide Aparecida Tosato Boldrini e Mayra Gonçalves Aragón
- 135 Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções entéricas sexualmente transmissíveis**  
*Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: sexually transmitted enteric infections*  
*Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: infecciones entéricas de transmisión sexual*  
Edilbert Pellegrini Nahn Junior, Eduardo Campos de Oliveira, Marcelo Joaquim Barbosa, Thereza Cristina de Souza Mareco e Helena Andrade Brígido
- 147 Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo HIV em adolescentes e adultos**  
*Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: HIV infection in adolescents and adults*  
*Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: infección por VIH en adolescentes y adultos*  
Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto, Filipe de Barros Perini, Mayra Gonçalves Aragón, Marcelo Araújo Freitas e Angélica Espinosa Miranda

- 161 Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV)**  
*Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: human papillomavirus (HPV) infection*  
*Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: infecciones por virus papiloma humano (VPH)*  
Newton Sergio de Carvalho, Roberto José de Carvalho da Silva, Isabel Cristina do Val, Maria Luiza Bazzo e Mariângela Freitas da Silveira
- 171 Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV)**  
*Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: human T cell lymphotropic virus (HTLV) infection*  
*Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: infección por virus linfotrópico de células T humanas (HTLV)*  
Carolina Rosadas, Carlos Brites, Denise Arakaki-Sánchez, Jorge Casseb e Ricardo Ishak
- 195 Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: hepatites virais**  
*Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: viral hepatitis*  
*Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: hepatitis virales*  
Geraldo Duarte, Paula Pezzuto, Tiago Dahrug Barros, Gláucio Mosimann Junior e Flor Ernestina Martinez-Espinosa
- 211 Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus Zika**  
*Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: Zika virus infection*  
*Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: infección por el virus Zika*  
Geraldo Duarte, Angélica Espinosa Miranda, Ximena Pamela Díaz Bermúdez, Valeria Saraceni e Flor Ernestina Martinez-Espinosa
- 223 Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: violência sexual**  
*Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: sexual violence*  
*Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: violencia sexual*  
Maria Luiza Bezerra Menezes, Maria Alix Leite Araújo, Adriano Santiago Dias dos Santos, Elucir Gir e Ximena Pamela Díaz Bermúdez

### **Artigo de Opinião**

- 235 Políticas públicas em infecções sexualmente transmissíveis no Brasil**  
*Public policies on sexually transmitted infections in Brazil*  
*Políticas públicas sobre infecciones de transmisión sexual en Brasil*  
Angélica Espinosa Miranda, Francisca Lidiane Sampaio Freitas, Mauro Romero Leal de Passos, Miguel Ángel Aragón López e Gerson Fernando Mendes Pereira



# Editorial

## Atenção integral às pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis

doi: 10.1590/S1679-4974202100001.especial

## Comprehensive care for people with Sexually Transmitted Infections

## Atención integral a personas con Infecciones de Transmisión Sexual

Este número especial dedica-se a divulgar artigos sobre o diagnóstico, tratamento e vigilância das infecções sexualmente transmissíveis (IST), baseados no Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para atenção integral às pessoas com IST de 2020.<sup>1</sup> Trata-se de publicação conjunta da *Epidemiologia e Serviços de Saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil* (RESS) e da *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* (RSBMT), no âmbito da parceria firmada entre as duas revistas, com publicação simultânea e em três idiomas – português, espanhol e inglês –, visando à divulgação do conteúdo para os profissionais da saúde envolvidos no cuidado às pessoas com IST.

O cuidado às pessoas com IST – assim como outras condições de saúde – deve refletir a melhor evidência científica disponível, aliada a fatores contextuais indissociáveis: a experiência do profissional, as características individuais e a potencialidade do sistema de saúde. A sistematização do diagnóstico e tratamento das pessoas com IST requer, portanto, que as recomendações estejam organizadas e acessíveis aos profissionais de saúde e que estes recebam capacitação e possuam condições de trabalho apropriadas, permitindo que pessoas cuidem de outras pessoas.

O Sistema Único de Saúde (SUS), que desde a sua origem é pautado no conhecimento científico e melhores práticas mundialmente reconhecidas, fomenta a elaboração de PCDT desde a instituição da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, em 2011. A elaboração de PCDT visa orientar as condutas clínicas para condições específicas a partir da definição de perguntas de pesquisa, busca e avaliação das evidências científicas, classificação da qualidade das evidências, graduação das recomendações, redação e consulta pública, sendo prevista também sua atualização periódica.<sup>2</sup> Vários documentos que orientam a conduta clínica no SUS precedem essa metodologia, e a adesão integral ao método depende de transição institucional, à medida que se reconhece que o procedimento contempla tanto o rigor científico quanto a *expertise* e experiência clínicas estabelecidas no país.

O processo de elaboração de recomendações baseadas em evidências científicas depende também de capital humano capacitado para localizar e interpretar as evidências, e de pesquisas científicas bem conduzidas, livres de conflitos de interesses, que respondam apropriadamente às questões que se apresentam na prática clínica.<sup>3</sup> A utilização destas evidências, por sua vez, demanda a sua disseminação entre os profissionais de saúde. A adesão às práticas recomendadas lança mão de iniciativas de educação e de supervisão em serviço, entre outras estratégias de implementação.<sup>4</sup> Desde a elaboração das recomendações baseadas em evidências científicas até a sua incorporação, existem barreiras que limitam a adesão integral. Sua adoção passa por mudança de cultura que valoriza a ciência e os profissionais para o cuidado. Situações que carecem de evidências podem ser priorizadas para pesquisas no âmbito do SUS, papel sinalizador que o PCDT assume nesses casos.<sup>2</sup> A prática de elaboração e implementação de recomendações baseadas em evidências possibilita que essa cultura seja estabelecida, com retroalimentação do processo em ciclo virtuoso de aprendizagem.



Os 18 artigos publicados neste número especial resultam da parceria bem-sucedida entre a RSBMT e a RESS, e da colaboração fundamental do grupo de especialistas envolvidos, que participaram na elaboração e revisão dos manuscritos. Com a presente publicação, a RESS e a RSBMT contribuem para a disseminação do PCDT para atenção integral às pessoas com IST, visando alcançar os diferentes atores do SUS, em toda a sua capilaridade.

**Taís Freire Galvão<sup>1</sup>** –  [orcid.org/0000-0003-2072-4834](https://orcid.org/0000-0003-2072-4834)

**Carlos Henrique Nery Costa<sup>2</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-7302-2006](https://orcid.org/0000-0001-7302-2006)

**Leila Posenato Garcia<sup>3</sup>** –  [orcid.org/0000-0003-1146-2641](https://orcid.org/0000-0003-1146-2641)

<sup>1</sup>Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Campinas, SP, Brasil

<sup>2</sup>Universidade Federal do Piauí, Centro de Inteligência em Agravos Tropicais Emergentes e Negligenciados (Ciaten), Teresina, PI, Brasil

<sup>3</sup>Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, Diretoria de Estudos e Políticas Sociais, Brasília, DF, Brasil

## Referências

1. Ministério da Saúde (BR). 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 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 nov 11]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>.
2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, 2016 [citado 2020 nov 11]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio\\_DiretrizesMetodologicas\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_DiretrizesMetodologicas_final.pdf).
3. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2020 Nov 10];66(7):719-25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.03.013>.
4. Pantoja T, Opiyo N, Lewin S, Paulsen E, Ciapponi A, Wiysonge CS, et al. Implementation strategies for health systems in low-income countries: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Sep [cited 2020 Nov 10];9(9):CD011086. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011086.pub2>.

# Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: vigilância epidemiológica

doi: 10.1590/S1679-4974202100002.esp1

Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: epidemiological surveillance

Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: vigilancia epidemiológica

Carmen Silvia Bruniera Domingues<sup>1</sup> –  orcid.org/0000-0003-2784-9592

Leonor Henriette de Lannoy<sup>2</sup> –  orcid.org/0000-0002-9520-8538

Valeria Saraceni<sup>3</sup> –  orcid.org/0000-0001-7360-6490

Alessandro Ricardo Caruso da Cunha<sup>2</sup> –  orcid.org/0000-0001-5441-1006

Gerson Fernando Mendes Pereira<sup>2</sup> –  orcid.org/0000-0001-8886-1662

<sup>1</sup>Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Centro de Referência e Treinamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids, São Paulo, SP, Brasil

<sup>2</sup>Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

<sup>3</sup>Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

## Resumo

O artigo sintetiza o capítulo sobre vigilância epidemiológica das infecções sexualmente transmissíveis (IST), que compõe o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PDCT) para Atenção Integral às Pessoas com IST 2020, publicado pela Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde do Brasil. São apresentadas algumas reflexões sobre as novas definições de caso, para vigilância da sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita. O PCDT-IST 2020 foi elaborado com base em evidências científicas e validado em discussões com especialistas. Também são abordados aspectos epidemiológicos e clínicos, bem como orientações para gestores no manejo programático e operacional desses agravos, e para profissionais de saúde na triagem, diagnóstico e tratamento das pessoas com IST e suas parcerias sexuais, além de estratégias de ação para a vigilância, prevenção e controle.

**Palavras-chave:** Vigilância em Saúde Pública; Sistemas de Informação em Saúde; Sífilis; Sífilis Congênita; Notificação de Doenças; Monitoramento Epidemiológico.

## Endereço para correspondência:

**Carmen Silvia Bruniera Domingues** – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Centro de Referência e Treinamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids, Programa Estadual de IST/Aids de São Paulo, Rua Santa Cruz, nº 81, 1º andar, Vila Mariana, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04121-000  
E-mail: carmen@crt.saude.sp.gov.br



## Apresentação

O artigo sintetiza o capítulo sobre vigilância epidemiológica das infecções sexualmente transmissíveis (IST), que compõe o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com IST, publicado pela Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde do Brasil. Para a elaboração do PCDT foram realizadas a seleção e a análise das evidências disponíveis na literatura, seguida de discussão, no formato de um painel de especialistas, para elaboração de recomendações. O PCDT foi aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)<sup>1</sup>, e atualizado pelo grupo de especialistas em IST do PCDT-IST 2020.<sup>2</sup>

*As infecções sexualmente transmissíveis estão entre as doenças mais comuns em todo o mundo. Afetam a saúde e a vida das pessoas, impactam a saúde reprodutiva e infantil, contribuem para a infertilidade, complicações durante a gravidez e o parto.*

## Introdução

As IST são causadas por vírus, bactérias ou outros microrganismos, transmitidas principalmente no contato sexual sem uso de preservativos.<sup>2</sup> Consideradas um problema de saúde pública, estão entre as doenças mais comuns em todo o mundo. Elas afetam a saúde e a vida das pessoas, causam um impacto importante sobre a saúde reprodutiva e infantil, contribuem para a infertilidade, complicações durante a gravidez e o parto, e facilitam a transmissão sexual do vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*, HIV); e, extremo caso, podem levar à morte fetal.<sup>3</sup>

No Brasil, as bases para prevenção, diagnóstico e tratamento das IST estão bem estabelecidas, bem como seu modelo de vigilância epidemiológica, composto por notificação compulsória, serviços sentinelas e estudos transversais em determinados grupos populacionais.<sup>4</sup>

As IST que fazem parte da lista nacional de notificação compulsória<sup>5,6</sup> incluem os casos de síndrome da imunodeficiência adquirida (*acquired immunodeficiency syndrome*, aids), HIV, HIV em gestantes, hepatites virais, sífilis em gestantes, sífilis adquirida e síndrome do corrimento uretral masculino<sup>7</sup> (Figura 1). Os protocolos de HIV e hepatites são específicos e tratados separadamente.<sup>8-11</sup> Em todo o território nacional, a notificação compulsória da sífilis congênita, da sífilis em gestantes e da sífilis adquirida teve início em 1986, 2005 e 2010, respectivamente (Figura 1).

Os casos suspeitos ou confirmados constantes da lista nacional de notificação compulsória são notificados por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e seguem um fluxo ascendente, iniciado nas vigilâncias municipais, passando pelas estaduais, até a nacional. Em cada etapa desse processo, os diversos atores envolvidos têm a responsabilidade de coletar, analisar e divulgar as informações geradas pelo Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica, contribuindo para a melhoria da situação de saúde, subsidiando o planejamento e a adoção das medidas de controle necessárias ao conjunto ou grupos específicos da população brasileira, como também o monitoramento e avaliação das políticas, planos e programas de saúde.<sup>12</sup>

Este artigo teve como objetivo apresentar algumas reflexões sobre as novas definições de caso para a vigilância da sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita, de acordo com o PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST 2020.<sup>2</sup>

## Aspectos epidemiológicos

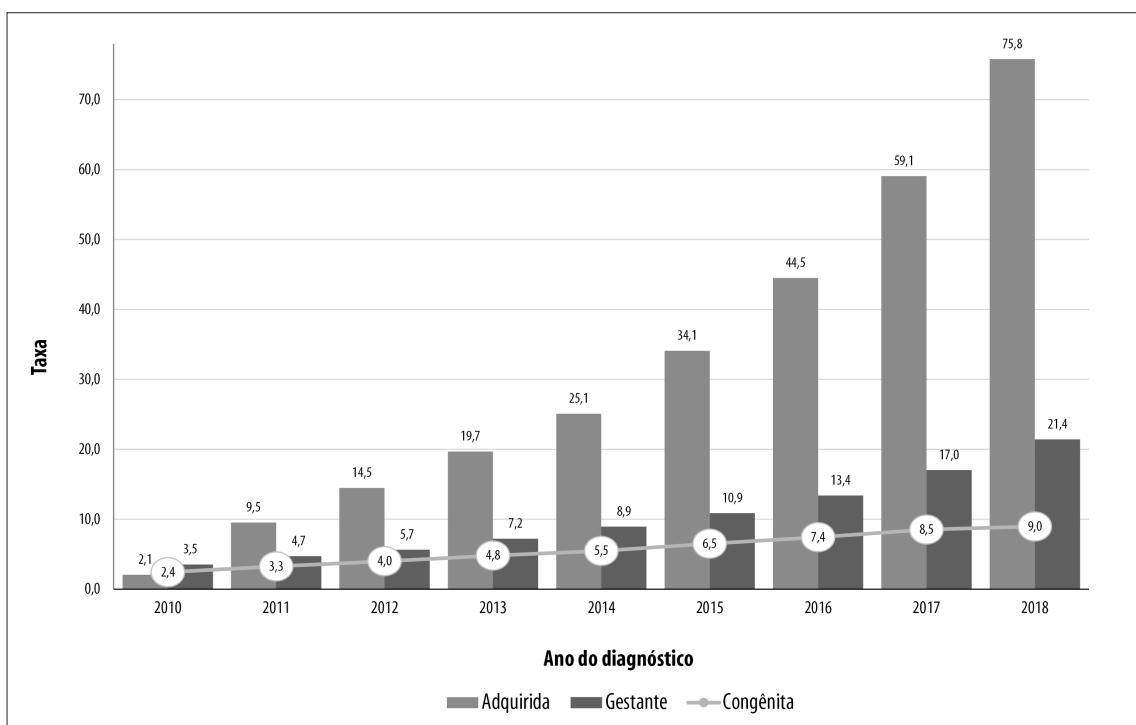
Com base nos dados de prevalência de 2009 a 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou um total de 376,4 milhões de casos incidentes de IST, considerados curáveis. Desse total, 127,2 milhões (IC<sub>95%</sub> 95,1;165,9) eram casos estimados de clamídia, 86,9 milhões (IC<sub>95%</sub> 58,6;123,4) de gonorreia, 156,0 milhões (IC<sub>95%</sub> 103,4;231,2) de tricomoníase e 6,3 milhões (IC<sub>95%</sub> 5,5;7,1) de sífilis. A prevalência global estimada de sífilis em homens e mulheres foi de 0,5% (IC<sub>95%</sub> 0,4;0,6), com valores regionais variando de 0,1 a 1,6%.<sup>13</sup>

No Brasil, a prevalência da sífilis pode ser estimada por meio de estudos transversais,

Agravos	Notificação instituída em:	Portaria
Aids <sup>a</sup>	1986	Portaria nº 542, de 22 de dezembro de 1986
Sífilis congênita	1986	Portaria nº 542, de 22 de dezembro de 1986
Hepatite B	1998	Portaria nº 4.052, de 23 de dezembro de 1998
Hepatite C	1999	Portaria nº 1.461, de 22 de dezembro de 1999
HIV <sup>b</sup> em gestante e criança exposta	2000	Portaria nº 993, de 4 de setembro de 2000
Hepatites virais (inclusão das hepatites A, D e E)	2003	Portaria nº 2.325, de 8 de dezembro de 2003
Sífilis em gestantes	2005	Portaria nº 33, de 14 de julho de 2005
Sífilis adquirida	2010	Portaria nº 2.472, de 31 de agosto de 2010
HIV <sup>b</sup>	2014	Portaria nº 1.271, de 6 de junho de 2014

Notas: a) Aids: síndrome da imunodeficiência adquirida; b) HIV: vírus da imunodeficiência humana.

**Figura 1 – Portarias que instituíram a notificação compulsória das infecções sexualmente transmissíveis e sífilis congênita, Brasil**



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

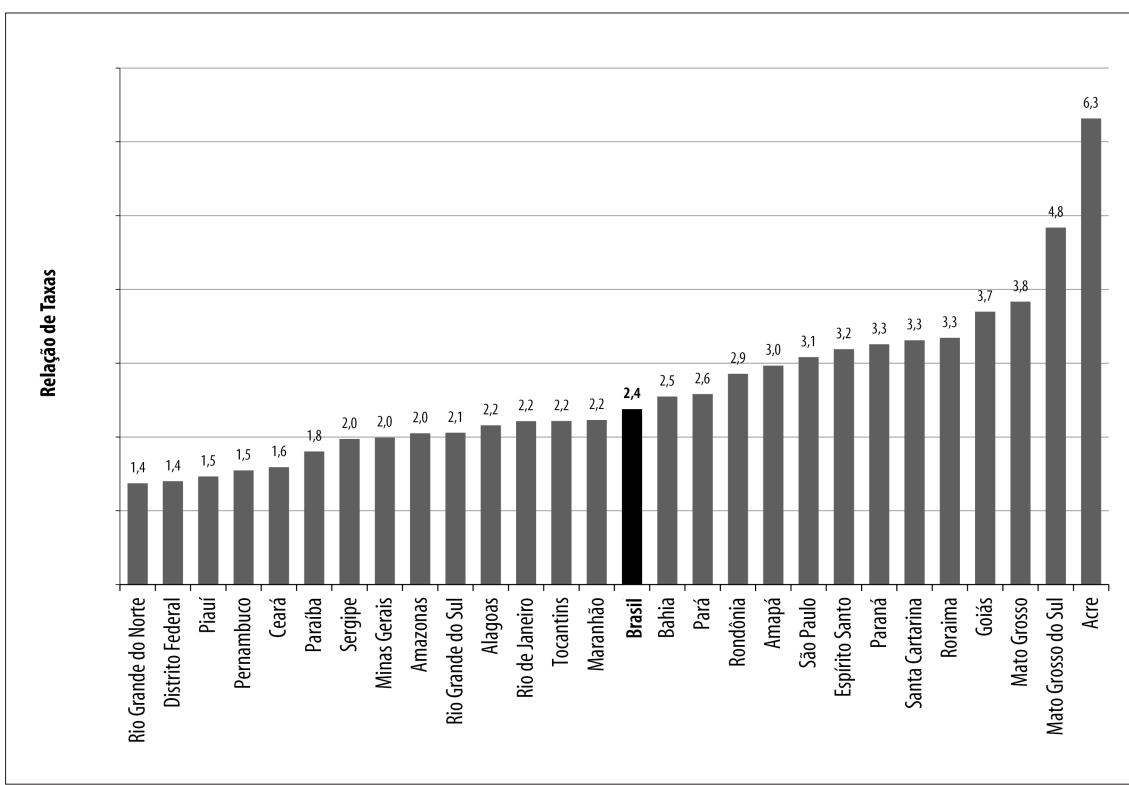
**Figura 2 – Taxa de detecção de sífilis adquirida (por 100 mil habitantes), taxa de detecção de sífilis em gestantes e taxa de incidência de sífilis congênita (por mil nascidos vivos) segundo ano de diagnóstico, Brasil, 2010-2018**

realizados em populações específicas.<sup>14-19</sup> O grupo de parturientes vinha sendo um dos alvos desses estudos, monitorado por apresentar prevalência semelhante à da população geral feminina. As estimativas nacionais variaram de 1,7% (IC<sub>95%</sub> 1,2;2,2), no ano 2000, a 1,02% (IC<sub>95%</sub> 0,84;1,25) em 2011-2012.<sup>14-17</sup> Entre jovens conscritos brasileiros, a prevalência de sífilis ativa foi estimada pela última vez em 2016, alcançando o valor de 1,1% (IC<sub>95%</sub> 0,85;1,40).<sup>18</sup> A estimativa de sífilis ativa em mulheres profissionais do sexo variou de 2,4% (IC<sub>95%</sub> 1,7;3,4) em 2009 a 8,5% (IC<sub>95%</sub> 7,3;9,7) em 2016.<sup>19</sup>

O crescente número de casos tem indicado a persistência desses agravos, os quais, apesar de evitáveis, continuam a desafiar os sistemas de saúde. O país registrou 650.258 casos de sífilis adquirida entre 2010 e 30/06/2019, 324.321 de sífilis em gestantes entre 2005 e 30/06/2019, e 214.891 de sífilis congênita entre 1998 e 30/06/2019.<sup>20</sup> No período de 2014 a 2018 (Figura 2), a taxa de detecção de sífilis adquirida elevou-se em três

vezes (passou de 25,1 para 75,8 casos por 100 mil habitantes); a de sífilis em gestantes, em 2,4 vezes (passou de 8,9 para 21,4 casos por mil nascidos vivos); e a taxa de incidência de sífilis congênita em 1,6 vez (passou de 5,5 para 9,0 casos por mil nascidos vivos). Em 2018, a relação das taxas de detecção de sífilis em gestantes e incidência de sífilis congênita foi de 2,4 gestantes com sífilis para uma criança com sífilis congênita, sendo que em 14 Unidades da Federação (UFs), essa relação encontra-se abaixo do patamar nacional (Figura 3). A incidência da sífilis congênita ainda apresenta valores muito acima dos estabelecidos pela OMS para eliminação desse agravo.<sup>21</sup>

Não obstante a elevada detecção de casos, é sabido que a sífilis é um agravo subnotificado,<sup>22,23</sup> com implicações para a resposta às IST no país, dado o número total de ocorrências e aspectos relacionados a comportamento e vulnerabilidade. A subestimação de casos pode comprometer o planejamento do sistema de saúde, no que concerne ao fornecimento contínuo



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

**Figura 3 – Relação da taxa de detecção de sífilis em gestantes e taxa de incidência de sífilis congênita segundo Unidades da Federação, Brasil, 2018**

de insumos e implementação de ações prioritárias, principalmente aquelas dirigidas às populações com maior vulnerabilidade.<sup>2</sup>

Em 2017, para se alinhar às recomendações da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), o Ministério da Saúde atualizou a definição de caso de

sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita, por meio da Nota Informativa nº 2 – SEI/2017 – DIAHV/SVS/MS.<sup>24</sup> Entretanto, o formato eletrônico do Sinan não foi adaptado às modificações promovidas nas fichas, trazendo algumas dificuldades para o alinhamento dos critérios no nível dos serviços de

<b>Critérios para definição de caso de sífilis congênita</b>	
<b>Situação 1</b>	<p>Todo recém-nascido, natimorto ou aborto de mulher com sífilis<sup>a</sup> não tratada ou tratada de forma não adequada.<sup>b,c</sup></p>
<b>Situação 2<sup>d</sup></b>	<p>Toda criança com menos de 13 anos de idade com pelo menos uma das seguintes situações:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Manifestação clínica, alteração líquorica ou radiológica de sífilis congênita e teste não treponêmico reagente.</li> <li>- Títulos de teste não treponêmicos do lactente maiores que os da mãe, em pelo menos duas diluições de amostras de sangue periférico, coletadas simultaneamente no momento do parto.</li> <li>- Títulos de testes não treponêmicos ascendentes em pelo menos duas diluições no seguimento da criança exposta.<sup>e</sup></li> <li>- Títulos de testes não treponêmicos ainda reagentes após 6 meses de idade, exceto em situação de seguimento terapêutico.</li> <li>- Testes treponêmicos reagentes após 18 meses de idade, sem diagnóstico prévio de sífilis congênita.</li> </ul>
<b>Situação 3</b>	<p>Evidência microbiológica<sup>f</sup> de infecção pelo <i>Treponema pallidum</i> em amostra de secreção nasal ou lesão cutânea, biópsia ou necropsia de criança, aborto ou natimorto.</p> <p>a) Ver definição de sífilis em gestantes.  b) Tratamento adequado: tratamento completo para estágio clínico de sífilis com benzilpenicilina benzatina, iniciado até 30 dias antes do parto. Gestantes que não se enquadram nesses critérios serão consideradas como tratadas de forma não adequada.  c) Para fins de definição de caso de sífilis congênita, não se considera o tratamento da parceria sexual da mãe.  d) Nessa situação, deve ser sempre afastada a possibilidade de sífilis adquirida em situação de violência sexual.  e) Seguimento da criança exposta: 1, 3, 6, 12 e 18 meses de idade.  f) Detecção do <i>Treponema pallidum</i> por meio de exames diretos por microscopia (de campo escuro ou com material corado).  Nota: a parceria sexual da gestante com sífilis NÃO faz parte da definição de caso de sífilis congênita, em relação ao tratamento materno, se adequado ou não adequado. Todavia, o risco de reinfeção por sífilis deve ser acompanhado em todo o período do atendimento pré-natal. Assim, recomenda-se que todas as parcerias sexuais de mulheres grávidas com infecções sexualmente transmissíveis sejam avaliadas e tratadas, para evitar reinfeções nas gestantes que foram tratadas adequadamente, especialmente para a sífilis.</p>
<b>Critérios para definição de caso de sífilis em gestantes</b>	
<b>Situação 1</b>	<p>Mulher assintomática para sífilis que, durante o pré-natal, parto ou puerpério, apresente pelo menos um teste reagente – treponêmico ou não treponêmico com qualquer titulação – e que não tenha registro de tratamento prévio.</p>
<b>Situação 2</b>	<p>Mulher sintomática<sup>a</sup> para sífilis que, durante o pré-natal, parto ou puerpério, apresente pelo menos um teste reagente – treponêmico ou não treponêmico – com qualquer titulação</p>
<b>Situação 3</b>	<p>Mulher que, durante o pré-natal, parto ou puerpério, apresente teste não treponêmico reagente com qualquer titulação e teste treponêmico reagente, independentemente de sintomatologia de sífilis e sem registro de tratamento prévio.</p> <p>a) Para mais informações sobre sífilis, consultar o Guia de Vigilância em Saúde<sup>8</sup> e os capítulos 5 e 6 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020.<sup>2</sup>  Nota: todos os casos de mulheres diagnosticadas com sífilis durante o atendimento pré-natal, parto ou puerpério devem ser notificados na ficha de sífilis em gestantes. Casos confirmados de “cicatriz sorológica” não devem ser notificados. Considera-se “cicatriz sorológica” um tratamento anterior para sífilis com documentação da queda da titulação em pelo menos duas diluições (ex.: uma titulação de 1:16 antes do tratamento que se torna menor ou igual a 1:4 após o tratamento).</p>

Continua

**Figura 4 – Critérios para definição de caso de sífilis congênita, sífilis em gestantes e sífilis adquirida, Brasil**

Continuação

<b>Critérios para definição de caso de sífilis adquirida</b>	
<b>Situação 1</b>	Indivíduo assintomático, com teste não treponêmico reagente com qualquer titulação e teste treponêmico reagente, sem registro de tratamento prévio.
<b>Situação 2</b>	Indivíduo sintomático <sup>a</sup> para sífilis, com pelo menos um teste reagente – treponêmico ou não treponêmico – com qualquer titulação. a) Para mais informações sobre sífilis, consultar o Guia de Vigilância em Saúde <sup>8</sup> e os capítulos 5 e 6 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020. <sup>2</sup> Nota: casos de mulheres diagnosticadas com sífilis durante o atendimento pré-natal, parto ou puerpério devem ser notificados na ficha de sífilis em gestantes. Casos confirmados de “cicatriz sorológica” não devem ser notificados. Considera-se “cicatriz sorológica” um tratamento anterior para sífilis com documentação da queda da titulação em pelo menos duas diluições (ex.: uma titulação de 1:16 antes do tratamento que se torna menor ou igual a 1:4 após o tratamento).

**Figura 4 – Critérios para definição de caso de sífilis congênita, sífilis em gestantes e sífilis adquirida, Brasil**

saúde. A definição de caso é fundamental, deve ser clara e objetiva, pois bem compreendida, estabelece uma padronização que permite a um conjunto de critérios decidir se uma pessoa apresenta ou não determinada doença ou agravo, tornando os casos comparáveis na entrada do sistema de vigilância.<sup>25,26</sup>

A seguir, são apresentadas as definições de caso de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita (Figura 4).

### Sífilis adquirida

Para fins de vigilância epidemiológica, foram estabelecidos dois critérios definidores de caso, denominados de Situação 1 e Situação 2, que permitem notificar a sífilis adquirida. A definição de caso é abrangente, possibilita a inclusão de indivíduos com sífilis em qualquer fase clínica da doença, especialmente quando classificados pelo primeiro critério ou Situação 1 (Figura 4).

A sífilis adquirida conta com uma ficha de notificação e investigação que pode ser utilizada pelas vigilâncias epidemiológicas municipais e estaduais. No Sinan, são inseridos apenas dados referentes à notificação do caso, ou seja, dados de identificação e demográficos da pessoa acometida. Espera-se que as variáveis correspondentes ao componente de investigação epidemiológica, como dados clínicos e laboratoriais, comportamento e vulnerabilidade, também sejam incluídas no sistema, para melhor compreensão do agravo.

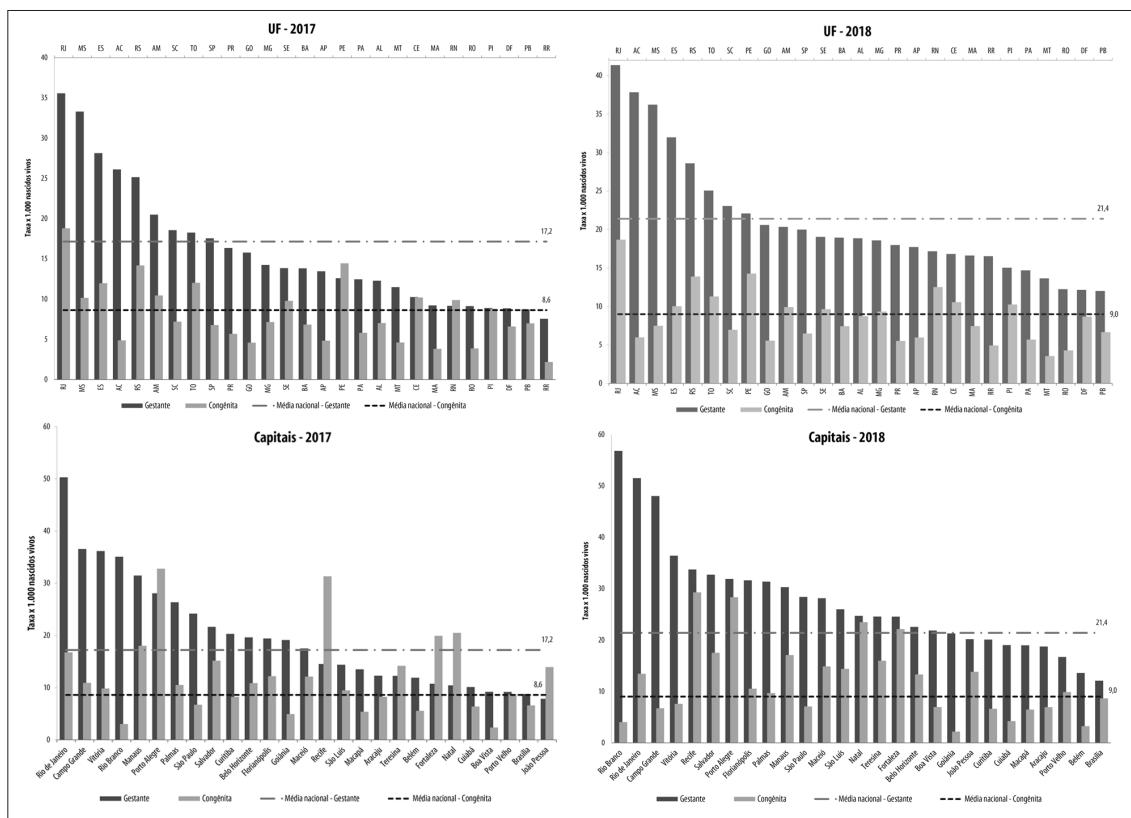
É importante a disponibilização de informações sobre a fase clínica da doença, tipo de teste diagnóstico

(teste treponêmico e/ou não treponêmico), tratamento realizado (benzilpenicilina benzatina ou outro medicamento) e outros elementos que possam contribuir para a análise epidemiológica, como também para a verificação do cumprimento da definição de caso estabelecida no país. Além disso, é fundamental a diferenciação entre duplicidades de caso e reinfecções – estas, quando o mesmo indivíduo foi notificado repetidas vezes.

Atualmente, no Brasil, o perfil da sífilis adquirida está vinculado à capacidade de detecção e notificação de casos pelos serviços de saúde, e às características demográficas das pessoas acometidas – sexo, idade, raça/cor da pele, escolaridade, residência, outras. Os dados podem se referir a casos prevalentes ou incidentes, haja vista não ser possível definir a fase clínica da doença. Seria importante identificar casos incidentes, classificados como sífilis recente, na forma clínica primária, secundária e latente recente (até um ano da infecção), período considerado de maior transmissibilidade do agente infeccioso, *Treponema pallidum*.<sup>2</sup>

### Sífilis em gestantes

A nova definição de caso de sífilis em gestantes, caracterizada por três situações, tornou-se mais sensível e abrangente ao incluir as mulheres diagnosticadas no momento do parto ou no puerpério, contribuindo para ampliar a detecção da doença no período gravídico-puerperal (Figura 4). No entanto, as notificações de parturientes e puérperas diagnosticadas com essa enfermidade devem ser realizadas utilizando-se a ficha de notificação de sífilis em gestante, cujas variáveis de



Nota: 2017 – Casos notificados de gestante com sífilis durante o atendimento pré-natal; 2018 – Casos notificados no pré-natal, parto ou puerpério.  
Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

**Figura 5 – Taxa de detecção de sífilis em gestantes e taxa de incidência de sífilis congênita (por mil nascidos vivos) segundo Unidade da Federação (UF) e capitais, Brasil, 2017-2018**

investigação estão vinculadas, em sua maioria, aos dados obtidos durante o atendimento pré-natal.

O aumento das notificações de gestantes com sífilis, especialmente quando a detecção é feita no momento do parto ou no puerpério, pode não se refletir em redução da sífilis congênita, devido a perdas de oportunidades no tratamento materno. Em 2017, quando a notificação da gestante era realizada exclusivamente no pré-natal, foi possível observar taxas de incidência de sífilis congênita superiores às taxas de detecção de sífilis em gestantes, em algumas UF e capitais brasileiras.<sup>20</sup> A partir de 2018, com a inserção de casos diagnosticados no parto ou puerpério, a taxa de detecção de sífilis em gestantes apresentou crescimento, embora sem grande impacto na redução da sífilis congênita (Figura 5).

Na classificação de caso pela Situação 1, existe a possibilidade de inclusão indevida de gestantes com resultados de testes discordantes, principalmente quando o teste não treponêmico é reagente e o teste treponêmico é não reagente. Muitas vezes, profissionais que realizam a notificação não se lembram de levar em consideração a possibilidade de resultado falso positivo do teste não treponêmico e por conseguinte, a necessidade de realizar outro teste treponêmico, com metodologia diferente.<sup>2</sup> Todavia, essa definição é bastante sensível e permite a inclusão de casos quando os serviços não dispõem os dois tipos de teste disponíveis.

Na Situação 3, apesar de a nota de rodapé ressaltar que casos confirmados de “cicatriz sorológico” não devem ser informados ao sistema de vigilância, ainda é possível ocorrer notificações indevidas ou subnotificações, a depender do entendimento dos profissionais.

O conceito de “cicatriz sorológica” encontra-se descrito no PCDT-IST 2020, de modo a melhor informar sobre o significado de ‘tratamento anterior para a sífilis’.<sup>2</sup>

Uma nova revisão nos critérios de definição de caso de sífilis em gestantes, com o cuidado de não perder em sensibilidade, poderia contribuir para a qualidade dos casos notificados. Possivelmente, uma definição de caso com apenas dois critérios, portanto mais simples, seria de fácil entendimento para as vigilâncias epidemiológicas.

### Sífilis congênita

Desde que adquiriu o *status* de notificação compulsória em 1986, a sífilis congênita tem sua definição de caso revisada periodicamente. Sua última atualização, publicada no final de 2017, estabeleceu três situações para a definição de caso (Figura 4). Uma das principais mudanças foi a exclusão do tratamento do parceiro sexual na descrição de tratamento materno adequado, contribuindo para que a definição de caso brasileira se tornasse mais específica e alinhada aos conceitos internacionais.

Em suas versões anteriores, os critérios de caso buscavam acentuar a sensibilidade, de modo a captar o maior número possível de ocorrências. Eles foram importantes, especialmente no momento quando o país ainda apresentava elevada subnotificação de casos e invisibilidade da sífilis congênita.<sup>27</sup> É provável que a retirada do parceiro sexual materno, atuando de forma indireta na definição de caso de sífilis congênita, tenha produzido impacto na desaceleração da taxa de incidência da infecção. Entre 2016 e 2017, observou-se elevação dessa taxa em 15%, de 7,4 para 8,5 casos por 1.000 nascidos vivos, respectivamente (Figura 2), ao passo que, entre 2017 e 2018, na vigência da nova definição de caso, o incremento na taxa de incidência foi de 6%, de 8,5 para 9,0 casos por 1.000 nascidos vivos.<sup>20</sup>

A maior parte dos casos de sífilis congênita é classificada pela Situação 1, e a menor pela Situação 3. A realização de necropsia de criança, aborto ou natimorto, assim como a coleta de material de lesão cutânea ou de secreção nasal para detecção do *Treponema pallidum* em exames diretos, por microscopia, são diagnósticos limitados nos serviços hospitalares ou ambulatoriais.<sup>20</sup>

Em relação à Situação 2, observa-se que os profissionais de vigilância apresentam maior dificuldade

para classificar os casos nos seguintes componentes: (i) títulos de testes não treponêmicos ascendentes em pelo menos duas diluições no seguimento da criança exposta; (ii) títulos de testes não treponêmicos ainda reagentes após seis meses de idade, exceto em situação de seguimento terapêutico; e (iii) testes treponêmicos reagentes após 18 meses de idade, sem diagnóstico prévio de sífilis congênita. Estes critérios são utilizados para definir caso de sífilis congênita na situação em que a criança for considerada como exposta a sífilis na maternidade e, durante o seguimento ambulatorial, apresentar alterações nos testes sorológicos. Eles também são utilizados para crianças maiores de 18 meses de idade, sem diagnóstico prévio de sífilis congênita ou de exposição à sífilis materna. Cumpre lembrar: deve ser afastada a possibilidade de sífilis adquirida por abuso sexual.<sup>2</sup>

A capacitação de profissionais da rede de Atenção Primária à Saúde é de suma importância na condução dos casos de sífilis congênita, assim como na vinculação das crianças expostas nos serviços ambulatoriais, procedimentos cuja atualização e aprimoramento são fundamentais para evitar perdas de oportunidades no diagnóstico, tratamento e subnotificação de casos de sífilis congênita detectados após alta da maternidade.<sup>28,29</sup>

É preciso envidar esforços para atingir a meta de eliminação de sífilis congênita proposta pela OPAS/OMS – 0,5 caso por mil nascidos vivos (incluídos os natimortos) –,<sup>21</sup> pois, apesar da mudança na definição de caso, tornando-a mais específica, o número de ocorrências mantém-se ascendente,<sup>20</sup> contribuindo para a elevação da taxa de incidência a valores muito acima do esperado para sua eliminação (Figura 2).

### Considerações sobre vigilância, prevenção e controle das IST

Refletindo sobre a vigilância de IST, nota-se que, em 2020, ainda não existem dados oficiais produzidos de forma sistemática, sobre gonorreia, clamídia, tricomoníase ou herpes genital no Brasil, uma vez que essas IST não fazem parte da lista nacional de notificação compulsória.<sup>6</sup> Entretanto, é possível estimar sua prevalência com o desenvolvimento de estudos sobre determinadas populações, assistidas em serviços específicos.

O Ministério da Saúde instituiu dois grandes projetos para as IST: ‘Resposta Rápida à Sífilis’, com a

finalidade de reduzir a ocorrência de sífilis adquirida e em gestantes, e eliminar a sífilis congênita;<sup>30</sup> e ‘Infeções de transmissão sexual: Vigilância no Brasil da Etiologia das Uretrites e das Úlceras Genitais e Análise da Resistência aos Antimicrobianos’, nomeado projeto SenGono, com o objetivo de monitorar a resistência antimicrobiana de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* circulantes no país, identificar os principais agentes causadores de corrimento uretral e de úlceras genitais, utilizando-se de testes moleculares em serviços específicos.<sup>30,31</sup>

Importantes fontes de informações, além do Sinan, podem ser acessadas de modo rotineiro, pelas vigilâncias epidemiológicas municipais, estaduais e federais, para a obtenção de informações complementares sobre IST, a exemplo do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), e os sistemas de realização de exames complementares.<sup>32</sup>

A prevenção das IST permanece como desafio. A falta de conhecimento ou de percepção da situação da sífilis no país e seus determinantes sociais, as fragilidades do sistema de saúde, especialmente no acesso e na qualidade do atendimento pré-natal, são condições que contribuem para a persistência da sífilis congênita.<sup>33,34</sup> É importante a manutenção do compromisso político com a saúde pública em todos os níveis de gestão, priorizando a prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno da sífilis, a estratégia mais efetiva para atingir a eliminação da sífilis congênita no Brasil.<sup>35</sup>

Os sistemas de informações em saúde, especialmente o Sinan, são importantes ferramentas para as

ações de vigilância.<sup>36</sup> É fundamental a atualização e o alinhamento entre as revisões de definição de caso, a ficha de notificação e investigação epidemiológica, além do sistema de informações destinado a receber e preservar a base desses dados. A qualidade da informação será aprimorada à medida que os dados forem sistematicamente coletados, inseridos e processados nos sistemas, em conformidade com os critérios estabelecidos para as definições de caso.

As definições de caso de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita, pautadas em critérios suficientemente sensíveis e mais específicos, possibilitam a comparação do perfil epidemiológico brasileiro com o de outros países. Outrossim, produzem informações para a vigilância monitorar o comportamento e tendências da doença, com a finalidade de recomendar medidas de prevenção e controle, além de intensificar ações na atenção pré-natal, visando interromper a cadeia de transmissão vertical da sífilis.

## Contribuição dos autores

Domingues CSB, de Lannoy LH, Saraceni V. Cunha ARC e Pereira GFM redigiram o manuscrito, aprovaram a versão final e são responsáveis por todos seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

## Agradecimento

Os autores agradecem a contribuição substancial, para a realização deste trabalho, dos membros do grupo técnico de especialistas responsáveis pela elaboração do PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST 2020.

## Referências

- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/SCTIE nº 42, de 05 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 out 08 [citado 2020 jul 31]; Seção 1:88. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/Portaria\\_SCTIE\\_N42\\_05\\_10\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/Portaria_SCTIE_N42_05_10_2018.pdf)
- Ministério da Saúde (BR). 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) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 ago 31]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infecoes>

3. World Health Organization - WHO. Global health sector strategy on sexually transmitted infections 2016-2021: towards ending STIs [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2020 Jun 08]. 64p. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250253/WHO-RHR-16.09-spa.pdf;jsessionid=50EC-035F2937217ED7E54D126CDF3784?sequence=1>
4. Pereira GFM, Pimenta MC, Giozza SP, Caruso AR, Bastos FI, Guimarães MDC. HIV/aids, hepatites virais e outras IST no Brasil: tendências epidemiológicas. *Rev Bras Epidemiol* [internet]. 2019 set [citedo 2020 jun 08];22(Suppl 1):e190001.suppl1. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720190001.suppl.1>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 1.984, de 12 de setembro de 2014. Define a lista nacional de doenças e agravos de notificação compulsória, na forma do Anexo, a serem monitorados por meio da estratégia de vigilância em unidades sentinelas e suas diretrizes [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2014 set 15 [citedo 2020 maio 31]; Seção 1:59. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1984\\_12\\_09\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1984_12_09_2014.html)
6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação MS/GM nº 4, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2017 out 03 [citedo 2020 jul 31];Suplemento:288. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004\\_03\\_10\\_2017.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html)
7. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 1.553, de 17 de junho de 2020. Altera a Portaria de Consolidação nº 5/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para instituir a Vigilância Sentinel da Síndrome do Corrimento Uretral Masculino (VS-CUM) [Internet]. Diário Oficial da União, Brasilia (DF), 2020 jun 18 [citedo 2020 jun 29]; Seção 1:61. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-1.553-de-17-de-junho-de-2020-262147771>
8. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de vigilância em saúde: volume único [internet]. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [citedo 2020 jul 31]. 740 p. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_3ed.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf)
9. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>
10. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite B e coinfeções [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [citedo 2020 ago 31]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-b-e-coinfeccoes>
11. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citedo 2020 ago 31]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Instrução Normativa nº 2, de 22 de novembro de 2005. Regulamenta as atividades da vigilância epidemiológica com relação à coleta, fluxo e a periodicidade de envio de dados da notificação compulsória de doenças por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2005 nov 22 [citedo 2020 jun 10]. Disponível em: [http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Legislacoes/IN\\_2\\_2005.pdf](http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Legislacoes/IN_2_2005.pdf)
13. Rowley J, Hoorn SV, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2019 Aug [citedo 2020 Jun 08];97(8):548-62. Available from: <https://dx.doi.org/10.2471%2FBLT.18.228486>
14. Rodrigues CS, Guimarães MDG, Grupo Nacional de Estudo sobre Sífilis Congênita. Positividade para sífilis em puérperas: ainda um desafio para o Brasil. *Rev Panam Salud Pública* [internet]. 2004 [citedo 2020 jun 09];16(3):168-75. Disponível em: <https://scielosp.org/pdf/rpsp/2004.v16n3/168-175/pt>
15. Szwarcwald CL, Barbosa Jr A, Miranda AE, Paz LC. Resultados do estudo sentinel-a-parturiente, 2006: desafios para o controle da sífilis congênita no Brasil.

- DST – J Bras Doenças Sex Transm [Internet]. 2007 nov [citado 2020 jun 09];19(3-4):128-33. Disponível em: <http://www.dst.uff.br/revista19-3-2007/3.pdf>
16. Domingues RM, Szwarcwald CL, Souza Junior PR, Leal MC. Prevalence of syphilis in pregnancy and prenatal syphilis testing in Brazil: birth in Brazil study. Rev Saúde Pública [internet]. 2014 out [citado 2020 jun 09];48(5):766-74. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2014048005114>
  17. Cunha ARC, Merchan-Hamann E. Sífilis em parturientes no Brasil: prevalência e fatores associados, 2010 a 2011. Rev Panam Salud Publica [internet]. 2015 [citado 2020 jun 09];38(6):479-86. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2015.v38n6/479-486/>
  18. Freitas FLS. Sífilis em jovens conscritos brasileiros: uma investigação descritiva [dissertação]. Brasília (DF): Universidade de Brasília; 2018. Disponível em: [https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/33017/1/2018\\_FranciscalidianeSampaioFreitas.pdf](https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/33017/1/2018_FranciscalidianeSampaioFreitas.pdf)
  19. Ferreira-Júnior O, Guimarães MDC, Damacena GN, Almeida WS, Souza-Júnior PRB, Szwarcwald CL. Prevalence estimates of HIV, syphilis, hepatitis B and C among female sex workers (FSW) in Brazil, 2016. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2018 May [citado 2020 jun 09];97(1Suppl):S3-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000009218>
  20. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Sífilis, 2019. BoletEpidemiol [Internet]. 2019 out [citado 2020 ago 31];5(1). Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-sifilis-2019>
  21. PanAmerican Health Organization - PAHO. New generations free of HIV, syphilis, hepatitis b, and chagas disease: EMTCT plus in the Americas, 2018 [Internet]. Washington, D.C.: PanAmerican Health Organization; 2019 [citaed 2020 Jun 25]. 42p. Available from: <https://www.paho.org/en/documents/new-generations-free-hiv-syphilis-hepatitis-b-and-chagas-disease-americas-emtct-plus-2018>
  22. Soeiro CMO, Miranda AE, Saraceni V, Santos MC, Talhari S, Ferreira LCL. Syphilis in pregnancy and congenital syphilis in Amazonas State, Brazil: an evaluation using database linkage. CadSaúde Pública [Internet]. 2014 Apr [cited 2020 Jul 30];30(4):715-23. Available from: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00156312>
  23. Lafeta KRG, Martelli Júnior H, Silveira MF, Paranaíba LMR. Sífilis materna e congênita, subnotificação e difícil controle. Rev Bras Epidemiol [Internet]. 2016 mar [citado 2020 jul 30];19(1):63-74. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201600010006>
  24. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do HIV/Aids e Hepatites Virais. Nota Informativa nº 2, de 19 de setembro de 2017. Altera os critérios de definições de casos para notificação de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 2020 jul 31]. (SEI/MS nº 0882971). Disponível em: [http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Avgravos/Sifilis-Ges/Nota\\_Informativa\\_Sifilis.pdf](http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Avgravos/Sifilis-Ges/Nota_Informativa_Sifilis.pdf)
  25. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Curso básico de vigilância epidemiológica em HIV e aids: caderno de aluno. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
  26. Waldman EA. Vigilância em saúde pública, volume 7 [Internet]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 1998 [citado 2020 ago 31]. (Série Saúde & Cidadania). 253 p. Disponível em: <http://ead.saude.riopreto.sp.gov.br/pluginfile.php/303/course/summary/Saude%20%20Cidadania%20Volume07.pdf>
  27. Tayra Â, Matida LH, Saraceni V, Paz LC, Ramos Júnior AN. Duas décadas de vigilância epidemiológica da sífilis congênita no Brasil: a propósito das definições de caso. DST - J Bras Doenças Sex Transm [Internet]. 2007 nov [citado 2020 ago 31];19(3-4):111-9. Disponível em: [http://www3.crt.saude.sp.gov.br/tvhivsifilis/artigos\\_manuais\\_textos/historia\\_ve\\_sifilis.pdf](http://www3.crt.saude.sp.gov.br/tvhivsifilis/artigos_manuais_textos/historia_ve_sifilis.pdf)
  28. Lago EG, Vaccari A, Fiori RM. Clinical features and follow-up of congenital syphilis. Sex Transm Dis [Internet]. 2013 Feb [cited 2020 Aug 31];40(2):85-94. Available from: <https://doi.org/10.1097/olq.0b013e31827bd688>
  29. Cavalcante ANM, Araújo MAL, Nobre MA, Almeida RLF. Fatores associados ao seguimento não adequado de crianças com sífilis congênita. Rev Saúde Pública [Internet]. 2019 out [citado 2020 jul 31];53:95. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2019053001284>
  30. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Vigilância das Infecções Sexualmente Transmissíveis. Vigilância epidemiológica das infecções sexualmente

- transmissíveis no Brasil. Bol Epidemiol [Internet]. 2020 fev [cited 2020 jun 9];51(8):11-5. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/21/Boletim-epidemiologico-SVS-08.pdf>
31. Bazzo ML, Goffetto L, Gaspar PC, Pires AF, Ramos MC, Franchini M, et al. First nationwide antimicrobial susceptibility surveillance for *Neisseria gonorrhoeae* in Brazil, 2015-16. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2018 Jul [cited 2020 Aug 31];73(7):1854-61. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dky090>
32. Benzaken AS, Pereira GFM, Cunha ARC, Souza FMA, Saraceni V. Adequacy of prenatal care, diagnosis and treatment of syphilis in pregnancy: a study with open data from Brazilian state capitals. Cad Saúde Pública [Internet]. 2020 Dec [cited 2020 Aug 01]; 36(1):e00057219. Available from: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00057219>
33. Nonato SM, Melo APS, Guimarães MDC. Sífilis na gestação e fatores associados à sífilis congênita em Belo Horizonte-MG, 2010-2013. Epidemiol Serv Saúde [Internet]. 2015 out-dez [cited 2020 ago 31];24(4):681-94. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000400010>
34. Sanine PR, Castanheira ERL, Nunes LO, Andrade MC, Nasser MA, Nemes MIB. Sífilis congênita: avaliação em serviços de Atenção primária do estado de São Paulo, Brasil. BIS Bol Inst Saúde (impr) [Internet]. 2016 dez [cited 2020 ago 31];17(2):128-37. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/10/1021661/bis-v17n2-saude-e-direitos-sexuais-128-137.pdf>
35. Domingues CSB, Pinto VM. Congenital syphilis in the 21st century: how to overcome the challenges? DST - J Bras Doenças Sex Transm [internet]. 2019 [cited 2020 Aug 31];31(3):77-8. Available from: <https://doi.org/10.5327/DST-2177-8264-201931301>
36. Saraceni V, Pereira GFM, Silveira MF, Araujo MAL, Miranda AE. Vigilância epidemiológica da transmissão vertical da sífilis: dados de seis unidades federativas no Brasil. Rev Panam Salud Pública [Internet]. 2017 abr [cited 2020 ago 01]; 41:e44. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.26633%2FRPSP.2017.44>

## Abstract

This article summarizes the chapter on epidemiological surveillance of sexually transmitted infections (STI) that forms part of the Clinical Protocol and Treatment Guidelines (PDCT) for Comprehensive Care for People with STI 2020, published by the Health Surveillance Secretariat of the Ministry of Health of Brazil. It presents some reflections on the new case definitions for surveillance of acquired syphilis, syphilis in pregnant women and congenital syphilis. The PCDT-IST 2020 was developed based on scientific evidence and validated in discussions with specialists. Epidemiological and clinical aspects are addressed, as well as guidelines for health service managers regarding programmatic and operational management of these diseases, guidelines for health professionals on screening, diagnosing and treating people with STIs and their sex partners, in addition to strategies for surveillance, prevention and control actions.

**Keywords:** Public Health Surveillance; Health Information Systems; Syphilis; Syphilis, Congenital; Disease Notification; Epidemiological Monitoring.

## Resumen

El artículo resume el capítulo sobre vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual (ITS) que comprende el Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas (PDCT) para Atención Integral a las Personas con IST 2020, publicado por la Secretaría de Vigilancia Sanitaria del Ministerio de Salud de Brasil y presenta algunas reflexiones sobre las nuevas definiciones de casos de la vigilancia de sífilis adquirida, sífilis en mujeres embarazadas y sífilis congénita. El PCDT-IST 2020 fue elaborado en base a la evidencia científica y validado en discusiones con especialistas. En este artículo, se presentan aspectos epidemiológicos y clínicos, así como pautas para los gerentes en el manejo programático y operativo de estas enfermedades, a los profesionales de la salud en la detección, diagnóstico y tratamiento de personas con ITS y sus parejas sexuales, además de estrategias para acciones de vigilancia, prevención y control.

**Palabras clave:** Vigilancia en Salud Pública; Sistemas de Información en Salud; Sífilis; Sífilis Congénita; Notificación de Enfermedades; Monitoreo Epidemiológico.

Recebido em 09/07/2020  
Aprovado em 14/08/2020

Editora associada: Taís Freire Galvão –  orcid.org/ 0000-0003-2072-4834

# Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: abordagem às pessoas com vida sexual ativa

doi: 10.1590/S1679-497420210003.esp1

**Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: approaching sexually active individuals**

**Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: enfoque a las personas con vida sexual activa**

**Maria Alix Leite Araujo<sup>1</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-4156-5783](https://orcid.org/0000-0002-4156-5783)

**Juliana Uesono<sup>2</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-9507-8393](https://orcid.org/0000-0001-9507-8393)

**Nádia Maria da Silva Machado<sup>2</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-9334-9305](https://orcid.org/0000-0001-9334-9305)

**Valdir Monteiro Pinto<sup>3</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-6880-7607](https://orcid.org/0000-0002-6880-7607)

**Eliana Amaral<sup>4</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-9151-3108](https://orcid.org/0000-0001-9151-3108)

<sup>1</sup>Universidade de Fortaleza, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>2</sup>Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

<sup>3</sup>Prefeitura Municipal de São Paulo, Secretaria Municipal da Saúde, São Paulo, SP, Brasil

<sup>4</sup>Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP, Brasil

## Resumo

Este artigo tem como objetivo apresentar conceitos e práticas clínicas recomendados para a abordagem da pessoa com vida sexual ativa. Esses conceitos são parte integrante das recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2020. O artigo propõe uma abordagem abrangente da sexualidade para promoção da saúde e apresenta aspectos importantes do processo de comunicação, que deve ocorrer de forma clara, sem preconceitos ou juízos de valor, com foco na saúde sexual e reprodutiva. Destacam-se pontos relevantes acerca do exercício da sexualidade em fases específicas da vida, recomendando avaliação dos riscos e vulnerabilidades, bem como o rastreamento de IST e o uso de preservativos. Dessa maneira, é possível contribuir para que as pessoas possam exercer sua sexualidade de forma plena, responsável e segura.

**Palavras-chave:** Sexualidade; Infecções Sexualmente Transmissíveis; Prevenção de Doenças; Programas de Triagem Diagnóstica; Protocolos Clínicos; Vigilância.

## Endereço para correspondência:

**Maria Alix Leite Araujo** – Rua São Gabriel, nº 300, apto. 1101, Cocó, Fortaleza, CE, Brasil. CEP 60135-450.  
E-mail: [mleite@unifor.br](mailto:mleite@unifor.br)



## Apresentação

Este artigo tem por objetivo atualizar o capítulo Saúde Sexual: abordagem centrada na pessoa com vida sexual ativa do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) 2020.<sup>1</sup> Destacam-se os principais pontos da temática, a saber: a comunicação na abordagem da saúde sexual, a sexualidade em fases específicas da vida, a avaliação de riscos e vulnerabilidades, o rastreamento das IST e o uso de preservativos. Foram realizadas adaptações nos itens do capítulo para deixá-lo mais apropriado em relação às questões das outras IST que não o HIV, pois este possui um protocolo clínico específico.<sup>2</sup>

O PCDT foi publicado pela Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde do Brasil, baseado nas recomendações oficiais e discussões com especialistas e aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) em 2018.<sup>3</sup> Propõe uma abordagem sensível da sexualidade, visando à melhoria da saúde de pessoas com vida sexual ativa.

*Saúde sexual é o estado de bem-estar físico, emocional, mental e social em relação ao exercício da sexualidade, sendo os direitos sexuais e reprodutivos considerados direitos fundamentais.*

## Introdução

Os direitos sexuais e reprodutivos são considerados fundamentais, juntamente com o direito à vida, à alimentação, à saúde, à moradia e à educação para o pleno exercício da cidadania.<sup>4</sup> Reconhece-se o direito de indivíduos e casais de todas as orientações sexuais a ter sua saúde sexual preservada. A saúde sexual é definida como o estado de bem-estar físico, emocional, mental e social em relação ao exercício da sexualidade, e não apenas a ausência de doenças sexuais, disfunções ou enfermidades.<sup>5</sup> É considerada um componente essencial para a promoção do desenvolvimento humano.<sup>6</sup> Pressupõe o exercício de experiências sexuais seguras e saudáveis, sem coerção, discriminação ou violência.<sup>7</sup>

Por fim, entende-se o sexo como uma das dimensões importantes da sexualidade, que não se limita à genitalidade ou à reprodução.<sup>8</sup>

## A comunicação na abordagem da saúde sexual

O processo de comunicação exerce um papel preponderante para a melhoria da relação profissional-paciente e, em consequência, para a adesão às recomendações e ao tratamento.<sup>9</sup> Os profissionais de saúde podem estar despreparados e sentirem constrangimento quando se trata de abordar os pacientes quanto aos aspectos relacionados a doença e sexualidade.<sup>10</sup> A oferta de adequada capacitação poderia minimizar tal constrangimento e contribuir para qualificar o desempenho desses profissionais, visando familiarizá-los com os diferentes conceitos de gênero, orientação e identidade sexual.

Os serviços de saúde devem promover ambientes favoráveis ao diálogo, bem como acolher as diferentes dimensões do exercício da sexualidade de pessoas com vida sexual ativa. Recomenda-se uma abordagem gradual, avançando dos aspectos gerais até os mais específicos.<sup>11</sup> Uma adequada abordagem da sexualidade deve envolver orientações sobre a prevenção e identificação dos fatores de risco e vulnerabilidades, práticas e comportamentos sexuais que favoreçam o contágio por IST.

Para que seja possível estabelecer uma relação de confiança, faz-se necessária uma abordagem clara e transparente, adequada à receptividade e ao contexto de vida das pessoas, que devem ser reconhecidas como sujeitos ativos no processo de cuidado.<sup>10</sup> Todo o atendimento deve favorecer o desenvolvimento da autonomia dos sujeitos para a identificação de soluções às suas demandas. A abordagem deve ocorrer livre de atitudes preconceituosas, rótulos e estigmas, compreendendo a sexualidade como parte da cultura e do contexto histórico, social e de vida de cada indivíduo.<sup>4</sup>

Recomenda-se que o profissional se certifique de que a pessoa está confortável para falar sobre esses temas, avisando que são perguntas realizadas na rotina dos atendimentos, independentemente do sexo, orientação sexual, idade, atividade profissional e estado civil. Deve-se enfatizar o caráter sigiloso e confidencial das informações.<sup>12,13</sup> Orientações gerais sobre comunicação podem ser encontradas na Figura 1.

<b>Orientações para a abordagem da sexualidade pelos profissionais de saúde</b>
Estabeleça uma rotina de perguntas a todos os usuários sobre sexualidade (diálogo sobre sexo e práticas sexuais).
Desenvolva seu próprio estilo, atentando para uma relação respeitosa.
Evite julgamentos prévios. Não assuma conceitos prontos (a menos que você pergunte, não há como conhecer a orientação sexual, os comportamentos, as práticas ou a identidade de gênero de uma pessoa).
Respeite os limites do paciente (linguagem não verbal). Observe algum desconforto e reformule a pergunta ou explique brevemente por que você está fazendo o questionamento, caso o paciente pareça ofendido ou relutante em responder.
Monitore e contenha suas próprias reações (linguagem não verbal).
Avise que as mesmas perguntas são feitas a todas as pessoas (procedimento protocolar), independentemente de sexo, idade, profissão ou estado civil.
Use termos neutros e inclusivos (por exemplo, "parceria" ao invés de "namorado", "namorada", "marido" ou "esposa") e faça as perguntas de forma não julgadora.
Atendendo uma pessoa transexual, pergunte como esta prefere ser chamada ou identificada. Dê suporte à identidade de gênero atual, mesmo que sua anatomia não corresponda a essa identidade.

**Figura 1 – Orientações gerais para abordagem da sexualidade pelos profissionais de saúde**

Atualmente, a telemedicina vem ganhando espaço na difusão de informação, promoção e prevenção, dando maior alcance aos serviços de saúde, especialmente em um país continental e com regiões de difícil acesso. Boas técnicas de comunicação no atendimento às pessoas com IST também são necessárias na telemedicina.<sup>14</sup>

Por esse motivo, é preciso incorporar sua utilização também no atendimento às pessoas com IST, respeitando os limites éticos e as recomendações atuais no que diz respeito à guarda, manuseio e transmissão de dados, assim como confidencialidade, privacidade e garantia do sigilo profissional.<sup>15</sup>

### **Sexualidade em fases específicas da vida**

A adolescência é um período de grandes transformações biológicas, psicológicas e sociais. As alterações físicas, as interações sociais e o despertar de novos interesses refletem as mudanças rápidas e profundas que caracterizam essa etapa da vida. A maneira como os jovens expressam e vivem a sexualidade é influenciada pela qualidade das relações emocionais e afetivas vivenciadas com pessoas significativas na infância, a integração com seus pares, as transformações em decorrência do crescimento e desenvolvimento, o início da capacidade reprodutiva, as crenças, normas morais, mitos e tabus, bem como as tradições da família e da sociedade na qual estão inseridos.<sup>16</sup>

Nessa etapa, valores, atitudes, hábitos e comportamentos estão em processo de formação, transformação e solidificação, tornando os

adolescentes mais vulneráveis, principalmente porque os pais ou responsáveis, a escola e a própria equipe de saúde tendem a não abordar os aspectos referentes ao exercício da sexualidade. Assim, muitas vezes os jovens iniciam a vida sexual sem as devidas orientações.<sup>17</sup>

Os serviços de saúde podem desempenhar papel fundamental, disponibilizando aos adolescentes informações que contribuem para o despertar de uma vida sexual saudável, além da prevenção das IST e da gravidez não planejada. Essas orientações devem estar pautadas no diálogo, proporcionando autonomia e atitudes responsáveis.<sup>18</sup> A abordagem deve estar em conformidade com os princípios da confidencialidade e privacidade, indispensáveis para uma relação de confiança e respeito entre adolescentes e profissionais de saúde.<sup>19</sup> Deve também ocorrer na perspectiva do cuidado integral, proporcionando o acesso às diferentes tecnologias associadas à prevenção combinada.<sup>16</sup>

Durante a gestação, as relações性uais não oferecem risco à gravidez, exceto em situações obstétricas especiais (rotura de membranas, incontinência do istmo cervical, colo uterino encurtado ou trabalho de parto prematuro). Entretanto, não se pode desconsiderar a possibilidade de a gestante contrair uma IST que prejudique a evolução da gestação ou que possa ser transmitida verticalmente. Por essa razão, a equipe de saúde deve abordar rotineiramente as questões relacionadas à saúde sexual das gestantes e suas parcerias sexuais, bem como ofertar testagens para HIV, sifilis e hepatites B e C durante a assistência pré-natal.<sup>18</sup>

O grupo constituído pelas pessoas idosas apresentou aumento do número de casos de HIV e de sífilis nos últimos anos, chamando atenção para a importância de se considerar o exercício da sexualidade nessa faixa etária.<sup>20,21</sup> Há importantes aspectos que aumentam a vulnerabilidade, como menor lubrificação genital das mulheres e dificuldade de ereção masculina, dentre outros.<sup>20-22</sup> Além disso, trata-se de uma geração que não teve iniciação sexual com práticas do sexo seguro.

### Avaliação de risco, vulnerabilidades e rastreamento das IST

Na avaliação de risco para IST em pessoas com vida sexual ativa, recomenda-se realizar a investigação com perguntas estruturadas, visando identificar os fatores relacionados às práticas e comportamentos sexuais e uso de álcool e outras drogas. A partir dos conteúdos elucidados, será possível fazer uma avaliação adequada

Sugestões de perguntas a serem feitas por profissionais de saúde às pessoas com vida sexual	
<b>Saúde sexual</b>	"Vou fazer algumas perguntas sobre sua saúde sexual. Uma vez que a saúde sexual é muito importante para a saúde geral, sempre pergunto aos pacientes sobre isso. Se está tudo bem para você, eu vou fazer algumas perguntas sobre questões性uals agora. Antes de começar, você tem dúvidas ou alguma preocupação em relação à sua saúde sexual que gostaria de discutir?"
<b>Identificação</b>	"O que você se considera ser (orientação sexual)? Homossexual (gay, lésbica), heterossexual, bissexual, outra, não sabe?" "Qual é a sua identidade de gênero? Homem, mulher, homem transexual, mulher transexual, travesti, outra?" "Com que sexo você foi designado no nascimento, conforme sua certidão de nascimento?"
<b>Parcerias</b>	"Você já teve relações sexuais?" Se sim: "Quantas parcerias sexuais você teve no último ano?" (ou em outro período de tempo, de acordo com a avaliação clínica a ser realizada na consulta). "Você teve relações sexuais com homens, mulheres ou ambos?" "Nos últimos três meses, você teve relações sexuais com alguém que não conhecia ou acabou de conhecer?" "Você já foi forçado(a) ou pressionado(a) a ter relações sexuais?"
<b>Práticas sexuais</b>	"Nos últimos três meses, que tipos de sexo você teve? Anal? Vaginal? Oral? Receptivo (passivo), insertivo (ativo), ambos (passivo e ativo)?" "Você ou sua parceria usou álcool ou drogas quando você fez sexo?" "Você já trocou sexo por drogas ou dinheiro?"
<b>História das infecções sexualmente transmissíveis</b>	"Você já teve uma infecção sexualmente transmissível?" Se sim: "Qual? Onde foi a infecção? Quando foi? Você tratou? Sua parceria se tratou?" "Você já foi testado(a) para o HIV, sífilis, hepatite B/C?" Se sim: "Há quanto tempo foi esse teste? Qual foi o resultado?"
<b>Proteção</b>	"O que você faz para se proteger das infecções sexualmente transmissíveis, incluindo o HIV?" "Quando você usa essa proteção? Com quais parcerias?" "Você foi vacinado contra hepatite B? Hepatite A? HPV?"
<b>Planejamento familiar</b>	"Você tem algum desejo de ter (mais) filhos(as)?" Se sim: "Quantos filhos (as) você gostaria de ter? Quando você gostaria de ter um filho? O que você e sua parceria estão fazendo para evitar a gravidez até este momento?" Se não: "Você está fazendo alguma coisa para evitar a gravidez?" (Certifique-se de fazer as mesmas perguntas também a pessoas transexuais que ainda possuem órgãos reprodutivos femininos).

Fonte: adaptado de Rocha *et al.*, 2019;<sup>10</sup> Nusbaum, Hamilton, 2002;<sup>30</sup> Workowski, Bolan, 2015.<sup>31</sup>

**Figura 2 – Perguntas da rotina de atendimento para avaliação de risco para infecções sexualmente transmissíveis**

Subgrupos	HIV <sup>a</sup>	Sífilis <sup>b</sup>	Clamídia e gonococo <sup>c</sup>	Hepatites B <sup>d</sup> e C <sup>e</sup>	
Periodicidade					
Adolescentes, jovens	Anual		Frequência conforme outros subgrupos populacionais ou práticas sexuais abaixo		
Gestantes	Na primeira consulta do pré-natal (idealmente, no 1º trimestre da gestação);		Na primeira consulta do pré-natal (para gestantes ≤30 anos)	Hepatite B: na primeira consulta do pré-natal (idealmente, no primeiro trimestre) <sup>f</sup>	
	No início do 3º trimestre (28ª semana);				
	No momento do parto, independentemente de exames anteriores.				
	Em caso de aborto/natimorto, testar para sífilis, independentemente de exames anteriores.			Hepatite C: na primeira consulta do pré-natal	
Gays e homens que fazem sexo com homens	Semestral		Ver frequência conforme outros subgrupos populacionais ou práticas sexuais	Semestral	
Profissionais do sexo					
Travestis/transexuais					
Pessoas que usam álcool e outras drogas					
Pessoas com diagnóstico de infecção sexualmente transmissível	No momento do diagnóstico e 4 a 6 semanas após o diagnóstico de infecção sexualmente transmissível		No momento do diagnóstico	No momento do diagnóstico	
Pessoas com diagnóstico de hepatites virais	No momento do diagnóstico	—	—	—	
Pessoas com diagnóstico de tuberculose	No momento do diagnóstico	—	—	—	
Pessoa vivendo com HIV	—	Semestral	No momento do diagnóstico	Anual	
Pessoas com prática sexual anal receptiva (passiva) sem uso de preservativos	Semestral				
Pessoas privadas de liberdade	Anual	Semestral	—	Semestral	
Violência sexual	No atendimento inicial; 4 a 6 semanas após exposição e 3 meses após a exposição	No atendimento inicial e 4 a 6 semanas após a exposição		No atendimento inicial, 3 e 6 meses após a exposição	
Pessoas em uso de profilaxia pré-exposição de risco à infecção pelo HIV (PrEP)	Em cada visita ao serviço	Trimestral	Semestral	Trimestral	
Pessoas com indicação de profilaxia pós-exposição à infecção pelo HIV (PEP)	No atendimento inicial; 4 a 6 semanas após exposição e 3 meses após a exposição	No atendimento inicial e 4 a 6 semanas após a exposição	No atendimento inicial e 4 a 6 semanas após exposição (exceto nos casos de acidente com material biológico)	No atendimento inicial e 6 meses após exposição	

Notas: a) HIV: preferencialmente com teste rápido; b) Sífilis: preferencialmente com teste rápido; c) Clamídia e gonococo: detecção de clamídia e gonococo por biologia molecular. Pesquisa de acordo com a prática sexual: urina (uretral), amostras endocervicais, secreção genital. Para amostras extragenitais (anais e faríngeas), utilizar testes com validação para tais sítios anatômicos de coleta; d) Hepatite B: preferencialmente com teste rápido. Recomenda-se vacinar toda pessoa suscetível à hepatite B. Pessoa suscetível é aquela que não possui registro de esquema vacinal completo e que apresenta antígeno de superfície do vírus da hepatite B não reagente (ou teste rápido para hepatite B não reagente); e) Hepatite C: preferencialmente com teste rápido; f) Caso a gestante não tenha realizado rastreio no pré-natal, proceder à testagem rápida para hepatite B no momento do parto. A vacina para hepatite B é segura durante a gestação e as mulheres suscetíveis devem ser vacinadas.

**Figura 3 – Indicação de rastreamento para infecção sexualmente transmissível de acordo com subgrupos populacionais**

Cuidados com o preservativo masculino de látex	Cuidados com o preservativo feminino	Fatores que contribuem para ruptura ou escape do preservativo masculino
Armazená-lo longe do calor, observando a integridade da embalagem bem como o prazo de validade.	Armazená-lo longe do calor, observando a integridade da embalagem e o prazo de validade.	Má condicão de armazenamento.
Deve ser colocado antes da penetração, durante a ereção peniana.	Não utilizar juntamente com o preservativo masculino.	Não observação do prazo de validade.
Apertar a extremidade do preservativo entre os dedos durante a colocação, retirando todo o ar do seu interior.	Ao contrário do preservativo masculino, o feminino pode ser colocado até antes da relação e retirado com tranquilidade após o coito, de preferência antes de a mulher levantar-se, para evitar que o esperma escorra do interior do preservativo.	Danificação da embalagem.
Ainda segurando a ponta do preservativo, desenrolá-lo até a base do pênis.	O preservativo feminino já vem lubrificado; portanto, não é necessário usar lubrificantes.	Lubrificação vaginal insuficiente.
Usar lubrificantes de base aquosa (gel lubrificante). O gel lubrificante facilita o sexo anal e reduz as chances de lesão.	Para colocá-lo corretamente, a mulher deve encontrar uma posição confortável (em pé com um dos pés em cima de uma cadeira, sentada com os joelhos afastados, agachada ou deitada).	Utilização de lubrificantes oleosos, como vaselina ou óleos alimentares. Sexo anal sem lubrificação adequada.
Em caso de ruptura, o preservativo deve ser substituído imediatamente.	Apertar e introduzir na vagina o anel móvel do preservativo. Com o dedo indicador, empurrá-lo o mais profundamente possível, para alcançar o colo do útero; a argola fixa (externa) deve ficar aproximadamente três centímetros para fora da vagina. Durante a penetração, guiar o pênis para o centro do anel externo.	Uso de lubrificantes oleosos.
Após a ejaculação, retirar com o pênis ainda ereto, segurando o preservativo pela base para que não haja vazamento de esperma.	Um novo preservativo deve ser utilizado a cada nova relação.	Presença de ar e/ou ausência de espaço para recolher o esperma na extremidade do preservativo.
O preservativo não pode ser reutilizado e deve ser descartado no lixo (não no vaso sanitário) após o uso.		Tamanho inadequado em relação ao pênis.
		Perda de ereção durante o ato sexual.
		Contração da musculatura vaginal durante a retirada do pênis.
		Retirada do pênis sem que se segure firmemente a base do preservativo.
		Uso de dois preservativos (devido à fricção que ocorre entre ambos).
		Uso de um mesmo preservativo durante coito prolongado.

**Figura 4 – Uso e conservação adequada do preservativo masculino e feminino**

para gerenciamento de risco, bem como identificar oportunidades para recomendar ações de prevenção. É importante que o profissional realize o atendimento de forma individualizada e em ambiente com privacidade.<sup>1,16,23</sup> A Figura 2 apresenta perguntas para o atendimento voltado para avaliação de risco.

A avaliação de risco pode orientar o rastreamento das IST, e, no caso específico de pessoas diagnosticadas, é imprescindível a convocação e tratamento das parcerias sexuais, que tem como objetivo interromper a cadeia de transmissão, prevenir as complicações e impedir a reinfecção.<sup>1</sup> No Brasil, o PCDT recomenda o rastreamento por meio da realização de alguns exames em pessoas assintomáticas.<sup>1</sup> É indicado para alguns subgrupos populacionais, a fim de identificar os casos e tratá-los precocemente, buscando prevenir a disseminação das IST, bem como suas complicações.<sup>24</sup>

As diretrizes europeias orientam o gerenciamento das parcerias sexuais de pessoas com IST recomendando apoio emocional e identificação e notificação dos contatos, por meio de uma estratégia orientada por procedimento operacional padrão para o controle, monitoramento, tratamento e notificação dos casos.<sup>25</sup>

O Brasil apresenta tendência de aumento de HIV e sífilis na população de 13 a 29 anos<sup>20,21</sup> e, por esse motivo, está indicado o rastreamento anual dessas infecções em pessoas com até 30 anos e com vida sexual ativa. Outras infecções serão triadas, a depender dos grupos populacionais e práticas sexuais que expõem as pessoas a maiores riscos. Na Figura 3, estão apresentadas as recomendações para rastreamento de pessoas de qualquer faixa etária.

É importante rastrear algumas infecções, como clamídia e gonococo, visando evitar a doença inflamatória pélvica que, mesmo assintomática, pode reduzir as chances de gravidez.<sup>26</sup> No Brasil, recomenda-se o rastreamento de infecções por clamídia em gestantes abaixo de 30 anos, devido à elevada prevalência da infecção nessa faixa etária.<sup>27</sup>

Na Figura 3, constam as indicações de rastreamento para IST de acordo com subgrupos populacionais, conforme o PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST 2020.<sup>1</sup>

### Uso de preservativos

O uso de preservativo masculino ou feminino é uma estratégia de prevenção que deve ser

ofertada às pessoas sexualmente ativas para a redução do risco de transmissão do HIV e de outras IST, além de evitar a gravidez.<sup>28</sup> Apesar da baixa adesão e aceitação do preservativo feminino, acredita-se que esse insumo pode ser importante em situações nas quais existe a dificuldade de a mulher negociar o uso do preservativo masculino.<sup>29</sup>

A oferta de preservativos deve ocorrer sem restrições de quantidade e sem exigência de documentos de identificação. As orientações para conservação e uso correto dos preservativos masculino e feminino estão descritas na Figura 4 e devem fazer parte da abordagem dos profissionais de saúde em todos os atendimentos, especialmente para pessoas com maior vulnerabilidade.<sup>1</sup>

### Considerações finais

É importante que os profissionais de saúde incorporem a abordagem acerca da sexualidade nos atendimentos às pessoas com vida sexual ativa, principalmente naquelas com queixas de IST. Essa abordagem deve ocorrer de forma clara, sem preconceitos ou juízos de valor, com foco na saúde sexual e reprodutiva. Dessa maneira, é possível contribuir para que as pessoas possam exercer sua sexualidade de forma plena, responsável e segura. Uma abordagem preventiva adequada pode favorecer a diminuição das IST e suas consequências.

### Contribuição dos autores

Araujo MAL, Ueson J, Machado NMS, Pinto VM e Amaral E contribuíram com a concepção e delineamento do artigo, análise e interpretação dos dados e redação da primeira versão do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

### Agradecimento

Os autores agradecem aos membros do grupo técnico de especialistas responsáveis pela elaboração do PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST 2020 pela contribuição substancial para a realização deste trabalho.

## Referências

1. Ministério da Saúde (BR). 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) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [cited 2020 out 29]. 248 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>.
2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 [cited 2020 out 29]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 42, de 5 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 out 8 [cited 2020 out 29];Seção 1:88. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_DoencaChagas.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_DoencaChagas.pdf).
4. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde sexual e reprodutiva [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013 [cited 2020 out 29]. 300 p. (Cadernos de Atenção Básica, n. 26). Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude\\_sexual\\_saude\\_reprodutiva.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_sexual_saude_reprodutiva.pdf).
5. Naciones Unidas – ONU. Informe de la Conferencia Internacional sobre la población y el desarrollo: el Cairo, 5 a 13 de septiembre de 1994 [Internet]. Nueva York: Naciones Unidas, 1995 [cited 2020 out 7]. Disponível em: [https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/icpd\\_spain.pdf](https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/icpd_spain.pdf).
6. Coleman E. What is sexual health? Articulating a sexual health approach to HIV prevention for men who have sex with men. AIDS Behav [Internet]. 2011 Apr [cited 2020 Oct 29];15(Suppl. 1):S18-24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10461-011-9909-y>.
7. World Health Organization - WHO. Defining sexual health: report of a technical consultation on sexual health [Internet]. Geneva: WHO; 2006 [cited 2020 Oct 29]. 35 p. Available from: [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/sexual\\_health/defining\\_sexual\\_health.pdf](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/sexual_health/defining_sexual_health.pdf).
8. Creusa T, Negreiros M. Sexualidade e gênero no envelhecimento. Alceu [Internet]. 2004 jul-dez [cited 2020 out 29];5(9):77-86. Disponível em: [http://revistaalceu-acervo.com.puc-rio.br/media/alceu\\_n9\\_negreiros.pdf](http://revistaalceu-acervo.com.puc-rio.br/media/alceu_n9_negreiros.pdf).
9. Wei D, Xu A, Wu X. The mediating effect of trust on the relationship between doctor-patient communication and patients' risk perception during treatment. Psych J [Internet]. 2020;9(3):383-91. Available from: <https://doi.org/10.1002/pchj.327>.
10. Rocha AFB, Araújo MAL, Miranda AE, Leon RGP, Silva Junior GB, Vasconcelos LDPG. Management of sexual partners of pregnant women with syphilis in northeastern Brazil – a qualitative study. BMC Health Serv Res [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Oct 29];19(1):65. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12913-019-3910-y>.
11. Carrió FB. Entrevista clínica: habilidades de comunicação para profissionais de saúde. Porto Alegre: Artmed; 2012. 346 p.
12. Toskin I, Bakunina N, Gerbase AC, Blondeel K, Stephenson R, Baggaley R, et al. A combination approach of behavioural and biomedical interventions for prevention of sexually transmitted infections. Bull World Health Organ [Internet]. 2020;98(6):431-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.19.238170>.
13. Kee JYW, Khoo HS, Lim I, Koh MYH. Communication skills in patient-doctor interactions: learning from patient complaints. Health Prof Educ [Internet]. 2018 Jun [cited 2020 Oct 29];4(2):97-106. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hpe.2017.03.006>.
14. Machado FSN, Carvalho MAP, Mataresi A, Mendonça ET, Cardoso LM, Yogi MS, et al. Use of telemedicine technology as a strategy to promote health care of riverside communities in the Amazon: experience with interdisciplinary work, integrating NHS guidelines. Ciênc Saúde Coletiva [Internet]. 2010;15(1):247-54. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000100030>.

15. Conselho Federal de Medicina (BR). Resolução CFM nº 2.228/2019. Revoga a Resolução CFM nº 2.227 e reestabelece a Resolução CFM nº 1.643/2002, que define e disciplina a prestação de serviços através da Telemedicina [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2019 mar 6 [cited 2020 out 29];Seção I:91. Disponível em: [https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TzC2Mb/content/id/65864894](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TzC2Mb/content/id/65864894)
16. Organização Pan-Americana da Saúde – OPAS. Organização Mundial da Saúde – OMS. Saúde e sexualidade de adolescentes. Construindo equidade no SUS. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [cited 2020 out 29]. 71 p. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/PDF/2017/mayo/05/LIVRO-SAUDE-ADOLESCENTES.PDF>.
17. Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão (BR). Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa nacional de saúde do escolar 2015 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2016 [cited 2020 out 29]. 132 p. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv97870.pdf>.
18. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [cited 2020 out 29]. 248 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv>.
19. Sociedade Brasileira de Pediatria – SBP. Departamento Científico de Adolescência. Consulta do adolescente: abordagem clínica, orientações éticas e legais como instrumentos ao pediatra: manual de orientação [Internet]. Rio de Janeiro: SBP; 2019 [cited 2020 out 29]. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/21512c-MO\\_-\\_Consulta-Adolescente\\_-\\_abordClinica\\_orientEticas.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21512c-MO_-_Consulta-Adolescente_-_abordClinica_orientEticas.pdf).
20. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. HIV/Aids | 2019. Bol Epidemiol [Internet]. 2019 dez [cited 2020 out 29];especial. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hivaids-2019>
21. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Sífilis | 2019. 2019 out [cited 2020 out 29];especial. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-sifilis-2019>.
22. Aguiar RB, Leal MCC, Marques APO. Knowledge and attitudes about sexuality in the elderly with HIV. Ciênc Saúde Coletiva [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 29];25(6):2051-62. Available from: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020256.18432018>.
23. Ministério da Saúde (BR). Nota Técnica no 04, de 3 de abril de 2017. O direito de adolescentes serem atendidos nas UBS desacompanhados dos pais ou responsáveis e as ocasiões em que é necessária a presença de pais ou responsável. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [cited 2020 out 29]. Disponível em: <https://central3.to.gov.br/arquivo/494626/>.
24. Gérvás J, Fernández MP. Uso y abuso del poder médico para definir enfermedad y factor de riesgo, en relación con la prevención cuaternaria. Gac Sanit [Internet]. 2006 Dec [cited 2020 Oct 29];20(Suppl. 3):66-71. Available from: <https://doi.org/10.1157/13101092>.
25. Tiplica GS, Radcliffe K, Evans C, Gomberg M, Nandwani R, Rafila A, et al. 2015 European guidelines for the management of partners of persons with sexually transmitted infections. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2015 [cited 2020 Oct 29];29(7):1251-7. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdv.13181>.
26. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA, Amortegui AJ, Sweet RL. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. Obstet Gynecol [Internet]. 2012 Jul [cited 2020 Oct 29];120(1):37-43. Available from: <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31825a6bc9>
27. Pinto VM, Szwarcwald CL, Baroni C, Stringari LL, Inocencio LA, Miranda AE. Chlamydia trachomatis prevalence and risk behaviors in parturient women aged 15 to 24 in Brazil. Sex Transm Dis [Internet]. 2011 Oct [cited 2020 Oct 29];38(10):957-61. Available from: <https://doi.org/10.1097/olq.0b013e31822037fc>.
28. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Prevenção combinada do HIV: bases conceituais para profissionais, trabalhadores(as) e gestores(as) de saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [cited 2020 out 29]. 123 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/prevencao-combinada-do-hiv-bases-conceituais-para-profissionais-trabalhadoresas-e-gestores>.

29. Gomes VLO, Fonseca ADF, Jundi MG, Severo TP. Percepções de casais heterossexuais acerca do uso da camisinha feminina. Esc Anna Nery [Internet]. 2011 Jan-Mar [cited 2020 Oct 20];15(1):22-30. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1414-81452011000100004>
30. Nusbaum MRH, Hamilton CD. The proactive sexual health history. Am Fam Physician [Internet]. 2002 Nov [cited 2020 Oct 29];66(9):1705-12. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2002/1101/p1705.html>.
31. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2015 Jun [cited 2020 Oct 29]; 64(RR3):1-137. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>.

## Abstract

*This article aims to present concepts and clinical practices recommended to approach people with an active sex life. These concepts are an integral part of the recommendations of the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Comprehensive Care for People with Sexually Transmitted Infections (STI), published by the Ministry of Health of Brazil in 2020. The article proposes a comprehensive approach to sexuality for health promotion and presents important aspects of the communication process that must develop clearly, without prejudice and judgment, with a focus on sexual and reproductive health. It also highlights relevant points about the exercise of sexuality at specific stages of life, recommending assessment of risks and vulnerabilities, as well as screening for STI and condom use. In this way, it is possible to contribute so that people can exercise their sexuality fully, responsibly and safely.*

**Keywords:** *Sexuality; Sexually Transmitted Infections; Disease Prevention; Diagnostic Screening Programs; Clinical Protocols; Surveillance.*

## Resumen

*Este artículo tiene como objetivo presentar los conceptos y las prácticas clínicas recomendados para un abordaje de la persona con una vida sexual activa. Estos conceptos son parte de las recomendaciones contenidas en el Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para la Atención Integral a Personas con Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), publicado por el Ministerio de Salud de Brasil en 2020. El artículo propone un abordaje amplio de la sexualidad para la promoción de la salud. Presenta aspectos importantes del proceso de comunicación, que debe ocurrir con claridad, sin prejuicios y juicios de valor, con un enfoque en la salud sexual y reproductiva. Destaca puntos relevantes sobre el ejercicio de la sexualidad en etapas específicas de la vida, recomendando evaluación de riesgos y vulnerabilidades, así como el rastreo de ITS y el uso de condones. De esta forma, es posible contribuir para que las personas puedan ejercer su sexualidad de manera plena, responsable y segura.*

**Palabras clave:** *Sexualidad; Infecciones de Transmisión Sexual; Prevención de Enfermedades; Programas de Detección Diagnóstica; Protocolos Clínicos; Vigilancia.*

■ Recebido em 30/07/2020  
Aprovado em 23/10/2020

Editora associada: Taís Freire Galvão –  orcid.org/0000-0003-2072-4834

# Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: sífilis adquirida

doi: 10.1590/S1679-4974202100004.esp1

Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: acquired syphilis

Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: sífilis adquirida

**Francisca Lidiane Sampaio Freitas<sup>1</sup>** –  [orcid.org/0000-0003-1344-6389](https://orcid.org/0000-0003-1344-6389)

**Adele Schwartz Benzaken<sup>2</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-1656-5749](https://orcid.org/0000-0002-1656-5749)

**Mauro Romero Leal de Passos<sup>3</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-6183-7985](https://orcid.org/0000-0002-6183-7985)

**Ivo Castelo Branco Coelho<sup>4</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-2238-0388](https://orcid.org/0000-0002-2238-0388)

**Angélica Espinosa Miranda<sup>1</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-5556-8379](https://orcid.org/0000-0002-5556-8379)

<sup>1</sup>Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

<sup>2</sup>Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, AM, Brasil

<sup>3</sup>Universidade Federal Fluminense, Centro de Ciências Médicas, Niterói, RJ, Brasil

<sup>4</sup>Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Fortaleza, CE, Brasil

## Resumo

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2020, contempla a atualização sobre sífilis adquirida. O documento apresenta a utilização de testes rápidos, a segurança e a eficácia da administração da benzilpenicilina benzatina, o seguimento dos casos, o manejo clínico e laboratorial da neurosífilis, a abordagem de parcerias sexuais, a assistência e o acompanhamento de gestantes diagnosticadas e as especificidades da coinfeção sífilis e HIV, além de uma síntese sobre a notificação dos casos. É necessário capacitar gestores e profissionais de saúde de forma contínua, com vistas à integração entre assistência e vigilância, ao fortalecimento de ações efetivas de controle da sífilis, à abrangência da busca de parcerias sexuais e ao amplo acesso de populações mais vulneráveis aos serviços de saúde.

**Palavras-chave:** Sífilis; Protocolos clínicos; Diagnóstico; Terapêutica.

## Endereço para correspondência:

**Francisca Lidiane Sampaio Freitas** – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, SRTVN Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D, Edifício PO 700, Brasília, DF, Brasil. CEP: 70719-040  
E-mail: lidianesfreitas18@gmail.com



## Apresentação

O presente artigo resume o capítulo sobre sífilis adquirida que integra o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), por meio da Portaria nº 42, de 5 de outubro de 2018.<sup>1</sup> Para a elaboração do conteúdo, foram selecionadas evidências disponíveis na literatura para análise e discussão entre especialistas. O PCDT foi atualizado pelo grupo técnico e publicado em 2020 pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil.

*A maioria das pessoas com sífilis é assintomática, o que contribui para manter a cadeia de transmissão. Sem o tratamento adequado da gestante com sífilis, consequências graves são esperadas, como abortamento, prematuridade, baixo peso ao nascer, natimortalidade e sífilis congênita.*

## Aspectos epidemiológicos

A sífilis é uma IST causada pela bactéria *Treponema pallidum*, subespécie *pallidum*. A transmissão ocorre principalmente por via sexual (oral, vaginal ou anal). Pode ser transmitida também verticalmente, com uma taxa de mortalidade fetal superior a 40%.<sup>2</sup>

A maioria das pessoas com sífilis é assintomática, o que contribui para manter a cadeia de transmissão. Se não tratada, a doença pode evoluir para complicações sistêmicas graves, após vários anos da infecção inicial.<sup>3-5</sup> Sem o tratamento adequado da gestante com sífilis, consequências graves são esperadas no feto ou conceito, tais como abortamento, prematuridade, baixo peso ao nascer, natimortalidade e manifestações clínicas precoces ou tardias da sífilis congênita.<sup>6</sup>

Os treponemas penetram diretamente nas membranas mucosas ou entram por abrasões da pele. A transmissão é maior nos estágios iniciais (sífilis primária e secundária) da infecção, diminuindo gradativamente com o tempo.<sup>5</sup>

Em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou 6,3 milhões de novos casos de sífilis no mundo, sendo a prevalência em homens e mulheres de 0,5%, com valores regionais variando de 0,1% a 1,6%.<sup>7</sup> No Brasil, estudo nacional<sup>8</sup> de 2016 constatou prevalência de sífilis de 0,6% em jovens conscritos, que foram chamados para comissões de seleção, após a fase de alistamento militar. Prevalências altas de sífilis foram observadas entre segmentos das populações-chave no Brasil, como homens que fazem sexo com homens (9,9%),<sup>9</sup> trabalhadoras do sexo (8,5%)<sup>10</sup> e pessoas privadas de liberdade (3,8%).<sup>11</sup>

A taxa de detecção da sífilis adquirida aumentou de 59,1 casos por 100.000 habitantes, em 2017, para 75,8 casos por 100.000 habitantes, em 2018, sendo verificada maior tendência de crescimento na população entre 20 e 29 anos, de 2010 a 2018, segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan).<sup>12</sup>

## Aspectos clínicos

Para orientar o tratamento e o seguimento clínico-laboratorial, a infecção sifilítica é dividida nos estágios sífilis recente (primária, secundária e latente recente) com um ano de evolução, e sífilis tardia (latente tardia e terciária), com mais de um ano.<sup>4</sup>

Os estágios clínicos da sífilis adquirida estão apresentados na Figura 1. Nas fases iniciais, a sintomatologia é variável e desaparece, independentemente de tratamento. As manifestações clínicas propiciam a suspeição clínica, mas não há sinal ou sintoma exclusivo, o que pode gerar confusão com outras patologias e dificultar o diagnóstico.<sup>13</sup>

O acometimento do sistema nervoso central (SNC) pode ocorrer durante qualquer estágio clínico da sífilis.<sup>14</sup> A neurosífilis precoce se manifesta logo após a infecção sifilítica, acompanhando-se de meningite e anormalidades nos nervos cranianos.<sup>15,16</sup> Com a era antibiótica e o uso dominante dos beta-lactâmicos, a apresentação clínica da neurosífilis sofreu mudanças, com aumento dos quadros oligossintomáticos e atípicos da doença.<sup>5</sup>

## Diagnóstico

Para o diagnóstico de sífilis, é necessário combinar dados clínicos, resultados de testes diagnósticos, histórico de infecções anteriores e investigação de recente exposição sexual de risco.<sup>17</sup> A análise da

Estágios	Manifestações clínicas
Primária	Cancro duro (úlcera genital) rico em treponemas, geralmente único e indolor, com borda bem definida e regular, base endurecida e fundo limpo, localizado no local de entrada da bactéria (pênis, vulva, vagina, colo uterino, ânus, boca, ou outros locais do tegumento)
	Linfonodos regionais aumentados em tamanho e número
Secundária	Lesões cutâneo-mucosas (roséola, placas mucosas, sifilides papulosas, sifilides palmoplantares, condiloma plano, alopecia em clareira, madarose, rouquidão)
	Micropoliadenopatia
	Linfadenopatia generalizada
	Sinais constitucionais
Latente recente (até um ano de duração)	Quadros neurológicos, oculares, hepáticos
	Assintomática
Latente tardia (mais de um ano de duração)	Assintomática
Terciária	Cutâneas: lesões gomosas e nodulares, de caráter destrutivo
	Ósseas: periostite, osteite gomosa ou esclerosante, artrites, sinovites e nódulos justa-articulares
	Cardiovasculares: estenose de coronárias, aortite e aneurisma da aorta, especialmente da porção torácica
	Neurológicas: meningite, gomas do cérebro ou da medula, atrofia do nervo óptico, lesão do sétimo par craniano, manifestações psiquiátricas, <i>tabes dorsalis</i> e quadros demenciais, como o da paralisia geral

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020.<sup>13</sup>

**Figura 1 – Manifestações clínicas e estágios da sífilis adquirida**

história sexual tem relevância para a elucidação diagnóstica, o que exige habilidade profissional e garantia de confidencialidade.<sup>18</sup>

Os exames diretos e os testes imunológicos são métodos utilizados para auxiliar no diagnóstico da sífilis. Os exames diretos são aqueles em que se realiza a pesquisa ou detecção do *T. pallidum* em amostras biológicas, coletadas diretamente das lesões primárias e secundárias.<sup>19</sup>

Os testes imunológicos (treponêmicos e não treponêmicos) são os mais comuns na prática clínica para rastreamento de pessoas assintomáticas e diagnóstico de sintomáticas.<sup>5</sup> Caracterizam-se pela pesquisa de anticorpos totais em amostras de sangue total, soro ou plasma (Figura 2). Embora ocorra a síntese de anticorpos IgM específicos na fase inicial da infecção, esses anticorpos também são encontrados durante o estágio tardio da infecção; portanto, testes que detectam somente IgM não são recomendados.<sup>2,17</sup>

Os testes treponêmicos detectam anticorpos específicos produzidos contra os抗ígenos de *T. pallidum*. Como exemplo, destaca-se o teste rápido

(imunocromatográfico), que não necessita de estrutura laboratorial. Em aproximadamente 85% dos casos, os testes treponêmicos permanecem reagentes por toda a vida (cicatriz sorológica), independentemente de tratamento,<sup>19</sup> o que não permite diferenciar infecção ativa de infecção passada.<sup>5</sup>

Os testes não treponêmicos, como o *venereal disease research laboratory* (VDRL), detectam anticorpos anticardiolipina não específicos para os抗ígenos do *T. pallidum*.<sup>19</sup> Caracterizam-se por serem testes semiquantitativos, pois, nos casos de resultado reagente, realiza-se a diluição da amostra para titulação desses anticorpos.<sup>2</sup> Tal titulação pode variar, dependendo do estágio da doença e da realização ou não do tratamento. Títulos baixos (<1:4) de anticorpos não treponêmicos podem ser encontrados em fases recentes e tardias da infecção, persistindo por meses ou anos. Por isso, não há um ponto de corte específico, devendo qualquer titulação ser investigada como caso de sífilis.<sup>13</sup> Chama-se cicatriz sorológica a não negativação dos testes não treponêmicos após o tratamento. Esse evento pode ser temporário ou

Testes imunológicos	Tipos	Observações
Treponêmicos	Teste rápido (ex.: imunocromatográficos)	São os primeiros a se tornarem reagentes.
	Teste de imunofluorescência indireta - <i>fluorescent treponemal antibody-absorption</i> (FTA-Abs)	Permanecem reagentes na maioria dos casos de sífilis durante toda a vida, independentemente do tratamento.
	Ensaios imunoenzimáticos - <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> (ELISA) e suas variações, como os ensaios de quimioluminescência	São importantes para diagnóstico, mas não estão indicados para o monitoramento da resposta ao tratamento.
	Testes de hemaglutinação - <i>Treponema Pallidum Haemagglutination Test</i> (TPHA) e de aglutinação de partículas - <i>T. pallidum particle agglutination assay</i> (TPPA); ensaios de micro-hemaglutinação - <i>micro-haemagglutination assay</i> (MHA-TP)	
Não treponêmicos	<i>Venereal disease research laboratory</i> (VDRL)	Tornam-se reagentes cerca de uma a três semanas após o aparecimento do cancro duro.
	<i>Rapid plasma reagin</i> (RPR)	O resultado final desses testes reagentes deve ser expresso em títulos, conforme a última diluição que apresentar reatividade (1:2, 1:4, 1:8 etc.).
	<i>Toluidine red unheated serum test</i> (TRUST)	
	<i>Unheated-serum reagin</i> (USR)	São importantes para diagnóstico e monitoramento da resposta ao tratamento.

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020.<sup>13</sup>

**Figura 2 – Testes imunológicos para diagnóstico de sífilis**

persistente, e apresentar desde títulos baixos até elevados, a depender do título inicial encontrado no momento do diagnóstico.<sup>4,17</sup>

Recomenda-se iniciar a investigação por um teste treponêmico, de preferência o teste rápido, devido à sua maior sensibilidade.<sup>2,17</sup> Diante do resultado, existem diferentes combinações de utilização de testes treponêmicos e não treponêmicos, com possíveis interpretações e respectivas condutas (Figura 3).<sup>13,17</sup>

Os profissionais de saúde, especialmente de medicina e enfermagem, devem explicitar a finalidade dos testes imunológicos no formulário de solicitação à rede laboratorial. Na abordagem diagnóstica, são consideradas três situações diferentes: o diagnóstico de sífilis, quando não se dispõe do teste rápido no serviço de saúde; o diagnóstico de sífilis, após teste rápido reagente no local da consulta; e o seguimento do tratamento, quando o diagnóstico e o tratamento foram realizados, sendo necessário monitorar os títulos dos anticorpos não treponêmicos para controle de cura, preferencialmente com o mesmo método utilizado no diagnóstico.<sup>13</sup>

Não existe teste padrão ouro para diagnóstico de neurosífilis. Este baseia-se na combinação de achados

clínicos, alterações do líquido cefalorraquidiano (LCR) e resultado de teste não treponêmico no LCR. É raro encontrar pessoas com neurosífilis que não apresentem pleocitose.<sup>20</sup> Embora níveis de proteína no LCR não sejam nem sensíveis nem específicos para o diagnóstico de neurosífilis, a normalização proteica é importante para o monitoramento pós-tratamento.<sup>21-24</sup>

## Tratamento

Recomenda-se tratamento imediato, com benzilpenicilina benzatina, após um teste – treponêmico ou não treponêmico – reagente para sífilis nas seguintes situações, independentemente da presença de sinais e sintomas:<sup>13</sup> gestantes; vítimas de violência sexual; pessoas com chance de perda de seguimento (que não retornarão ao serviço); pessoas com sinais e sintomas de sífilis primária ou secundária; e pessoas sem diagnóstico prévio de sífilis.

O tratamento após o primeiro teste reagente não exclui a necessidade de realização do segundo teste, do seguimento clínico-laboratorial e do diagnóstico e tratamento das parcerias sexuais. Há esquemas terapêuticos específicos conforme a classificação clínica

Primeiro teste <sup>a</sup> + teste complementar	Possíveis interpretações		Conduta
Teste treponêmico reagente + teste não treponêmico reagente ou Teste não treponêmico reagente + teste treponêmico reagente	- Diagnóstico de sífilis	• Classificação do estágio clínico a ser definida de acordo com o tempo de infecção e o histórico de tratamento.	- Quando for sífilis, tratar, realizar monitoramento com teste não treponêmico e notificar o caso de sífilis.
	- Cicatriz sorológica <sup>b</sup>		- Quando for confirmado caso de cicatriz sorológica, apenas orientar.
Teste não treponêmico reagente + teste treponêmico não reagente ou Teste treponêmico reagente + teste não treponêmico não reagente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Realiza-se um terceiro teste treponêmico com metodologia diferente do treponêmico realizado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se reagente: diagnóstico de sífilis ou cicatriz sorológica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quando for sífilis, tratar, realizar monitoramento com teste não treponêmico e notificar o caso de sífilis.</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se não reagente: considera-se resultado falso reagente para o primeiro teste, sendo excluído o diagnóstico de sífilis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quando for confirmado caso de cicatriz sorológica, apenas orientar.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se o terceiro teste treponêmico não estiver disponível, avaliar exposição de risco, sinais e sintomas e histórico de tratamento para definição de conduta.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Para os casos concluídos como ausência de sífilis, apenas orientar.</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cicatriz sorológica<sup>b</sup></li> </ul>	
Teste não treponêmico ou treponêmico não reagente + não realizar teste complementar se o primeiro teste for não reagente e se não houver suspeita clínica de sífilis primária		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausência de infecção ou período de janela imunológica<sup>c</sup> de sífilis recente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Em caso de suspeita clínica e/ou epidemiológica, solicitar nova coleta de amostra em 30 dias.</li> <li>- Evitar retardar a instituição do tratamento, caso o diagnóstico de sífilis seja o mais provável (ex.: visualização de úlcera anogenital) ou o retorno da pessoa ao serviço de saúde não possa ser garantido.</li> </ul>

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020.<sup>13</sup>

Notas: a) Recomenda-se tratamento imediato com benzilpenicilina benzatina após apenas um teste reagente de sífilis (teste treponêmico ou não treponêmico) nas situações descritas no item "Tratamento", sem excluir a necessidade de realização do segundo teste para definição do diagnóstico; b) Tratamento anterior documentado com queda da titulação em pelo menos duas diluições; c) Janela imunológica: período entre a infecção e a produção suficiente de anticorpos para serem detectados por testes imunológicos.

**Figura 3 – Resultados de testes treponêmicos e não treponêmicos, interpretação e conduta**

da sífilis (Figura 4).<sup>13</sup> A resolução dos sinais e sintomas após o tratamento indica resposta à terapia. Deve ser realizado o monitoramento pós-tratamento com teste não treponêmico para determinar a resposta imunológica adequada.<sup>25</sup>

Para assegurar a disponibilidade da benzilpenicilina benzatina, esta passou a ser adquirida de forma centralizada pelo Ministério da Saúde, como componente estratégico da assistência farmacêutica na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, a partir de 2017.<sup>26</sup> Os casos notificados de sífilis (adquirida e em gestantes) subsidiaram a base de cálculo para compra e distribuição.<sup>13</sup>

A benzilpenicilina benzatina deve ser administrada por via intramuscular (IM).<sup>19</sup> A região ventro-glútea

é o local preferencial, por ser livre de vasos e nervos importantes e constituir tecido subcutâneo de menor espessura, o que implica poucos efeitos adversos e menor dor local.<sup>27</sup> A região do vasto lateral da coxa e o dorso glúteo são outras opções para aplicação. Quando é inviável a aplicação pela via IM nos locais indicados devido à presença de silicone (prótese ou silicone líquido industrial), recomenda-se o tratamento alternativo por via oral (Figura 4).<sup>13</sup>

A reação de Jarisch-Herxheimer é um episódio que pode acontecer nas primeiras 24 horas após o início do tratamento com penicilina, principalmente na sífilis primária e secundária. Manifesta-se por meio de exacerbação das lesões cutâneas, com eritema, dor ou prurido, mal-estar geral, febre, cefaleia e artralgia.<sup>28</sup>

Classificação clínica	Esquema terapêutico	Alternativa <sup>a</sup> (exceto para gestantes)	Seguimento
Sífilis recente: sífilis primária, secundária e latente recente (com até um ano de evolução)	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões de unidades internacionais (UI), intramuscular (IM), dose única (1,2 milhão em cada glúteo)	Doxiciclina 100mg, 12/12h, via oral (VO), por 15 dias	Teste não treponêmico trimestral até 12 meses de acompanhamento (em gestantes, o controle deve ser mensal)
Sífilis tardia: sífilis latente tardia (com mais de um ano de evolução) ou latente com duração ignorada e sífilis terciária	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões de UI, IM, 1 vez/semana (1,2 milhão em cada glúteo) por 3 semanas <sup>b</sup>	Doxiciclina 100mg, 12/12h, VO, por 30 dias	Teste não treponêmico trimestral até 12 meses de acompanhamento (em gestantes, o controle deve ser mensal)
	Dose total: 7,2 milhões		
Neurossífilis	Benzilpenicilina potássica (cristalina), 3 a 4 milhões de UI, 4/4h, intravenosa (IV) ou por infusão contínua, totalizando 18-24 milhões por dia, por 14 dias	Ceftriaxona 2g, IV, 1x/dia, por 10-14 dias	Exame de líquido cefalorraquidiano de 6/6 meses até normalização

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020.<sup>13</sup>

Notas: a) A benzilpenicilina benzatina é a única opção segura e eficaz para o tratamento adequado das gestantes. Qualquer outro tratamento realizado durante a gestação, para fins de definição de caso e abordagem terapêutica de sífilis congênita, é considerado tratamento não adequado da mãe; por conseguinte, o recém-nascido será notificado como sífilis congênita e submetido à avaliação clínica e laboratorial; b) O intervalo entre doses não deve ultrapassar 14 dias. Caso isso ocorra, o esquema deve ser reiniciado.<sup>19</sup>

**Figura 4 – Tratamento e seguimento de casos de sífilis e neurossífilis**

Os antipiréticos podem ser utilizados para controlar os sintomas, porém não há comprovação de prevenção da reação.<sup>4</sup> As pessoas devem ser alertadas quanto à possibilidade de ocorrência desse evento benigno e autolimitado,<sup>29</sup> e, especialmente, sobre a distinção em relação aos quadros de alergia à penicilina.<sup>30</sup>

O risco de anafilaxia da utilização de benzilpenicilina benzatina foi 0,002%, esperando-se de 0 a 3 casos de anafilaxia por 100.000 pacientes tratados, segundo revisão sistemática com metanálise de 13 estudos. Na população de gestantes, não houve reação anafilática ou morte devido ao uso da benzilpenicilina benzatina em 1.244 mulheres, com um caso de rash cutâneo relatado.<sup>31</sup>

A adrenalina é o medicamento de escolha para tratamento da reação anafilática. Caso esta ocorra, devem-se seguir recomendações do protocolo da atenção primária à saúde em relação ao atendimento à demanda espontânea e urgências e emergências.<sup>32</sup>

O receio de profissionais de saúde relacionado às reações adversas decorrentes da penicilina, sobretudo à raríssima reação anafilática, contribui para a perda do momento oportuno de tratamento de pessoas com sífilis; além disso, mantém a cadeia de transmissão da infecção e a ocorrência de sífilis congênita.<sup>13</sup> Profissionais de enfermagem estão respaldados pelo Conselho

Federal de Enfermagem para ampla administração da benzilpenicilina benzatina na atenção primária.<sup>33,34</sup>

Estima-se que 80% a 90% dos autorrelatos de alergia à penicilina são considerados equivocados, na sua maioria em decorrência da dificuldade em diferenciar o que é reação ou sintoma da doença.<sup>35</sup> Algumas situações isoladamente não configuram alergia, como sintomas gastrointestinais, cefaleia, prurido, história familiar e reações suspeitas há mais de dez anos. A história clínica deve ser minuciosa para a estratificação de risco de alergia à penicilina, bem como para a obtenção adequada das informações e definição da conduta correta. Dessa forma, evitam-se encaminhamentos desnecessários para dessensibilização em ambiente hospitalar.<sup>36</sup>

O monitoramento da resposta ao tratamento é mandatório e deve ser realizado em toda a rede de atenção ambulatorial à saúde. A avaliação do declínio dos marcadores de resposta imunológica ao *T. pallidum* utiliza como parâmetro o teste não treponêmico não reagente ou a queda na titulação em, pelo menos, duas diluições em até seis meses para sífilis recente e queda na titulação em, pelo menos, duas diluições em até 12 meses para sífilis tardia.<sup>4,37-40</sup>

Quanto mais precoce for o diagnóstico e o tratamento, mais rapidamente anticorpos circulantes

desaparecerão, ocorrendo a negativação dos testes não treponêmicos, ou, ainda, a estabilização destes em títulos baixos. O registro da titulação do teste não treponêmico no início do tratamento serve como base para o monitoramento clínico-laboratorial.<sup>17</sup>

São critérios de retratamento com benzilpenicilina benzatina:<sup>13</sup> ausência de redução da titulação em duas diluições no intervalo de seis meses (sífilis recente) ou 12 meses (sífilis tardia) após o tratamento adequado (ex.: de 1:32 para 1:8), ou aumento da titulação em duas diluições ou mais (ex.: de 1:16 para 1:64), ou persistência ou recorrência de sinais e sintomas clínicos.

Em casos de reinfecção, recomenda-se a investigação de neurosífilis por meio de punção lombar na população geral, quando não houver exposição sexual de risco. Para pessoas vivendo com HIV (PVHIV), a investigação está indicada em todos os casos de retratamento, independentemente de ter ocorrido ou não nova exposição. Após o tratamento adequado, quando descartada nova exposição sexual de risco durante o período analisado, a persistência de resultados reagentes em testes não treponêmicos, com queda prévia da titulação em pelo menos duas diluições, é denominada de cicatriz sorológica e não caracteriza falha terapêutica.<sup>13</sup>

Para neurosífilis, devem ser tratadas todas as pessoas que apresentem VDRL reagente no LCR, independentemente da presença de sinais e sintomas neurológicos ou oculares, ou VDRL não reagente no LCR, mas com alterações bioquímicas no LCR e presença de sinais e sintomas neurológicos ou oculares ou alterações de imagem do SNC característicos da doença, e desde que essas alterações não possam ser explicadas por outra doença. Os pacientes com exame inicial negativo no LCR também devem ser submetidos à punção de líquor de controle após seis meses do término do tratamento (Figura 4).<sup>13</sup>

Na persistência de alterações do LCR, é indicado retratamento com benzilpenicilina benzatina. Em amostras de sangue, a queda da titulação de testes não treponêmicos em pelo menos duas diluições ou sororesversão para não reagente pode ser um parâmetro a ser considerado como resposta ao tratamento da neurosífilis, principalmente em um contexto de punção lombar indisponível.<sup>41</sup>

## Vigilância, prevenção e controle

A sífilis adquirida é de notificação compulsória no Brasil desde 2010, conforme a Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017.<sup>42</sup> Tal notificação é obrigatória para médicos, demais profissionais de saúde ou responsáveis pelos serviços de saúde públicos e privados que prestam assistência ao paciente.<sup>43</sup> Assim, reforça-se a necessidade da notificação oportuna de todos os casos ao Sinan, de forma a subsidiar a formulação e implementação de políticas públicas em IST no país.

Estima-se que 46% a 60% das parcerias sexuais de pessoas com sífilis (primária e secundária) estejam infectadas.<sup>44</sup> Se houver exposição recente (em até 90 dias), mesmo que a pessoa apresente testes imunológicos não reagentes,<sup>4</sup> recomenda-se tratamento presuntivo com dose única de benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões de unidades internacionais (UI), IM (1,2 milhão de UI em cada glúteo). Salienta-se que a avaliação clínica e o seguimento laboratorial são indispensáveis.<sup>13</sup> A abordagem dos contatos性uals contribui para diminuir a carga da infecção na comunidade, rastrear pessoas assintomáticas e identificar redes de risco sexual.<sup>45</sup>

Para o seguimento clínico-laboratorial das pessoas com sífilis adquirida, a titulação do teste não treponêmico deve ser realizada a cada três meses até o 12º mês do acompanhamento (3, 6, 9 e 12 meses). Esse monitoramento contribui para classificar a resposta ao tratamento, identificar possível reinfecção e estabelecer a conduta adequada para cada caso.<sup>13</sup>

Na maioria das rotinas laboratoriais, os testes não treponêmicos não são automatizados, o que pode causar diferença entre leituras, quando métodos distintos são utilizados ou realizados por mais de um observador. Por isso, variações do título em uma diluição (ex.: de 1:16 para 1:8) não possuem significado clínico. Recomenda-se que o seguimento seja realizado, sempre que possível, com o mesmo método utilizado no diagnóstico.<sup>17</sup>

No capítulo de sífilis adquirida do PCDT consta uma seção sobre o algoritmo de decisão clínica para manejo da sífilis (adquirida e em gestantes), com a síntese das recomendações para rastreamento, diagnóstico, tratamento, notificação e monitoramento clínico-laboratorial dos casos.<sup>13</sup>

## Populações e situações especiais

### Gestantes

As gestantes devem ser testadas para sífilis na primeira consulta de pré-natal (idealmente no primeiro trimestre), no início do terceiro trimestre e na internação para o parto, em caso de abortamento, ou natimortalidade, ou história de exposição de risco, ou violência sexual. O monitoramento clínico-laboratorial com teste não treponêmico deve ser mensal durante a gestação.<sup>46</sup> Após o parto, esse seguimento é trimestral até o 12º mês de acompanhamento.<sup>13</sup>

É indispensável garantir diagnóstico e tratamento de gestantes e parcerias sexuais, além de realizar o registro dos procedimentos na caderneta de pré-natal. Tais condutas contribuem para impedir que o recém-nascido seja submetido a intervenções biomédicas desnecessárias.<sup>46</sup> Também é importante estimular a participação de pai ou parceria durante todo o processo de pré-natal, para o fortalecimento de vínculos afetivos saudáveis.<sup>47</sup>

### Infecção pelo HIV

Para todas as PVHIV diagnosticadas com sífilis, em caso de sinais ou sintomas oculares ou neurológicos, a consulta com especialistas deve ser precoce e a punção lombar é imposição diagnóstica. As recomendações para a realização de punção lombar em PVHIV a fim de investigar neurossífilis abrangem presença de sintomas neurológicos ou oftalmológicos, evidências de sífilis terciária ativa e falha do tratamento clínico, independentemente da história sexual.<sup>13</sup>

Na infecção por HIV, as manifestações clínicas da sífilis e a resposta terapêutica podem ser distintas

devido à imunidade de cada pessoa. Destacam-se presença de múltiplos cancros, maior frequência das lesões secundárias e reação de Jarisch-Herxheimer.<sup>48,49</sup> Os critérios de diagnóstico e tratamento de sífilis para PVHIV são os mesmos utilizados para pessoas sem infecção pelo HIV.<sup>4</sup>

A atualização do capítulo de sífilis adquirida do PCDT converge com a necessidade de capacitar gestores e profissionais de saúde de forma contínua, com vistas à integração entre assistência e vigilância, ao fortalecimento de ações efetivas de prevenção, ao rastreamento de pessoas assintomáticas e ao diagnóstico, tratamento, acompanhamento e vigilância dos casos, além da abrangência da busca de parcerias sexuais e do amplo acesso de populações mais vulneráveis aos serviços de saúde.

## Contribuição dos autores

Freitas FLS, Miranda AE, Benzaken AS, Passos MRL e Coelho, IVB contribuíram com a concepção, delineamento do estudo, revisão bibliográfica, redação e revisão crítica do artigo. Todos os autores aprovaram a versão final e declararam-se responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

## Agradecimento

Os autores agradecem aos membros do grupo técnico de especialistas responsáveis pela elaboração do PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST em 2020 pela contribuição substancial para a realização deste trabalho.

## Referências

- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/SCTIE nº 42, de 5 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 out 8 [citado 2020 out 15];Seção 1:88. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0042\\_08\\_10\\_2018.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0042_08_10_2018.html)
- Lasagabaster MA, Guerra LO. Syphilis. Enferm Infect Microbiol Clin [Internet]. 2019 Jun-Jul [cited 2020 Oct 15];37(6):398-404. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.12.009>
- Hook EW 3rd. Syphilis. Lancet. 2017 Apr 15;389(10078):1550-1557. Epub 2016 Dec 18. Erratum in: Lancet. 2019 Mar 9;393(10175):986. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32411-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32411-4)
- Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases

- treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep [Internet]. 2015 Jun [cited 2020 Oct 15];64(RR-03):1-137. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>
5. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen X-S, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2017 Oct [cited 2020 May 29];3:17073. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201773>
  6. 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 [Internet]. 2013 [cited 2020 Oct 15];91(3):217-26. Available from: <https://doi.org/10.2471/BLT.12.107623>
  7. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ [Internet]. 2019 Aug [cited 2020 Oct 15];97(8):548-62. Available from: <https://dx.doi.org/10.2471%2FBIT.18.228486>
  8. Motta LR, Sperhache RD, Adami AG, Kato SK, Vanni AC, Paganella MP, et al. Syphilis prevalence and risk factors among young men presenting to the Brazilian Army in 2016: Results from a national survey. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2018 Nov [cited 2020 Oct 15];97(47):e13309. Available from: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013309>
  9. Cunha CB, Friedman RK, de Boni RB, Gaydos C, Guimarães MR, Siqueira BH, et al. Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and syphilis among men who have sex with men in Brazil. BMC Public Health [Internet]. 2015 Jul [cited 2020 Oct 15];15:686. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2002-0>
  10. Ferreira-Júnior ODC, Guimarães MDC, Damacena GN, Almeida WS, Souza-Júnior PRB, Szwarcwald CL, et al. Prevalence estimates of HIV, syphilis, hepatitis B and C among female sex workers (FSW) in Brazil, 2016. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2018 May [cited 2020 Oct 15];97(1S Suppl 1):S3-8. Available from: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000009218>
  11. Correa ME, Croda J, Castro ARCM, Oliveira SMVL, Pompilio MA, Souza RO, et al. High Prevalence of Treponema pallidum Infection in Brazilian Prisoners. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2017 Oct [cited 2020 Oct 15];97(4):1078-84. Available from: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0098>
  12. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Sífilis | 2019. Bol Epidemiol [Internet]. 2019 out [cited 2020 out 15];especial. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-sifilis-2019v>
  13. Ministério da Saúde (BR). 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) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [cited 2020 out 15]. 248 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>
  14. Marra CM. Neurosyphilis. Continuum (Minneapolis Minn) [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Oct 15];21(6):1714-28. Available from: <https://doi.org/10.1212/con.000000000000250v>
  15. Tuddenham S, Ghanem KG. Neurosyphilis: knowledge gaps and controversies. Sex Transm Dis [Internet]. 2018 Mar [cited 2020 Oct 15];45(3):147-51. Available from: <https://doi.org/10.1097/olq.0000000000000723>
  16. Musher DM. Editorial commentary: polymerase chain reaction for the tpp47 gene: a new test for neurosyphilis. Clin Infect Dis [Internet]. 2016 Nov [cited 2020 Oct 15];63(9):1187-8. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw518>
  17. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Manual técnico para diagnóstico da sífilis [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [cited 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/manual-tecnico-para-diagnostico-da-sifilis>
  18. Çakmak SK, Tamer E, Karadağ AS, Waugh M. Syphilis: a great imitator. Clin Dermatology [Internet]. 2019 May [cited 2020 Oct 15];37(3):182-91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcdermatol.2019.01.007>
  19. World Health Organization - WHO. WHO Guideline for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis) [Internet]. Genebra: World Health Organization; 2016 [cited 2020 Jun 6]. 60 p. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249572/1/9789241549806-eng.pdf>
  20. Marra CM, Maxwell CL, Dunaway SB, Sahi SK, Tantalo LC. Cerebrospinal fluid Treponema

- pallidum particle agglutination assay for neurosyphilis diagnosis. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2017 Jun [cited 2020 Oct 15];55(6):1865-70. Available from: <https://doi.org/10.1128/jcm.00310-17>
21. Marra CM, Critchlow CW, Hook EW, Collier AC, Lukehart SA. Cerebrospinal fluid treponemal antibodies in untreated early syphilis. *Arch Neurol* [Internet]. 1995 Jan [cited 2020 Oct 15];52(1):68-72. Available from: <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540250072015>
  22. Merritt HH, Adams RD, Solomon HC. *Neurosyphilis*. New York: Oxford University Press; 1946.
  23. Hooshmand H, Escobar MR, Kopf SW. Neurosyphilis. A study of 241 patients. *JAMA* [Internet]. 1972 Feb [cited 2020 Oct 15];219(6):726-9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.219.6.726>
  24. Musher DM. Editorial commentary: polymerase chain reaction for the tpp47 gene: a new test for neurosyphilis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Nov [cited 2020 Oct 15];63(9):1187-8. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw518>
  25. Seña AC, Wolff M, Behets F, Martin DH, Leone P, Langley C, et al. Rate of decline in nontreponemal antibody titers and seroreversion after treatment of early syphilis. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2018 Jan [cited 2020 Oct 15];44(1):6-10. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097%2FOLQ.0000000000000541v>
  26. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação nacional de medicamentos essenciais: RENAME 2017 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 2020 out 15]. 210 p. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf)
  27. Conselho Federal de Enfermagem - COFEN (BR). Parecer nº 09/2016/CTAS/COFEN, de 6 de maio de 2016. Solicitação de parecer sobre a administração de medicamentos por via IM em pacientes que usam prótese de silicone [Internet]. Brasília: COFEN; 2016 [citado 2020 out 15]. Disponível em: [http://www.cofen.gov.br/parecer-no-092016ctascofen\\_42147.html](http://www.cofen.gov.br/parecer-no-092016ctascofen_42147.html)
  28. Butler T. The jarisch-herxheimer reaction after antibiotic treatment of spirochetal infections: a review of recent cases and our understanding of pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2017 Jan [cited 2020 Oct 15];96(1):46-52. Available from: <https://dx.doi.org/10.4269%2Fajtmh.16-0434>
  29. Arando M, Fernandez-Naval C, Mota-Foix M, Alvarez A, Armegol P, Barberá MJ. The jarisch-herxheimer reaction in syphilis: could molecular typing help to understand it better? *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2018 Oct [cited 2020 Oct 15];32(10):1791-5. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdv.15078>
  30. See S, Scott EK, Levin MW. Penicillin-induced Jarisch-Herxheimer reaction. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2005 Dec [cited 2020 Oct 15];39(12):2128-30. Available from: <https://doi.org/10.1345/aph.1g308>
  31. Galvao TF, Silva MT, Serruya SJ, Newman LM, Klausner JD, Pereira MG, et al. Safety of benzathine penicillin for preventing congenital syphilis: a systematic review. *PLoS One* [Internet]. 2013 [cited 2020 May 20];8(2). Available from: <https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0056463>
  32. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Acolhimento à demanda espontânea: queixas mais comuns na Atenção Básica [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013 [citado 2020 out 15]. (Cadernos de Atenção Básica, n. 28, v. II.). Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/biblioteca/visualizar/MTIwNA==>
  33. Conselho Federal de Enfermagem - COFEN (BR). Decisão nº 0094/2015, de 8 de julho de 2015. Revoga o Parecer de Conselheiro 008/2014. PAD COFEN 032/2012. Administração de penicilina pelos profissionais de enfermagem [Internet]. Brasília: COFEN; 2015 [citado 2020 out 15]. Disponível em: [http://www.cofen.gov.br/decisao-cofен-no-00942015\\_32935.html?undefined=undefined](http://www.cofen.gov.br/decisao-cofен-no-00942015_32935.html?undefined=undefined)
  34. Conselho Federal de Enfermagem - COFEN (BR). Nota Técnica COFEN/CTLN nº 03/2017, de 14 de junho de 2017. Esclarecimento aos profissionais de enfermagem sobre a importância da administração da Penicilina Benzatina nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) do Sistema Único de Saúde (SUS) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2017/06/NOTA-TÉCNICA-COFEN-CTLN-Nº-03-2017.pdfv>
  35. Solensky R. Allergy to  $\beta$ -lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012 Dec [cited 2020 Oct 15];130(6):1442-2.e5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.021>
  36. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin

- allergy: a review. *JAMA* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Oct 15];321(2):188-99. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19283>
37. Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ. Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med* [Internet]. 1991 Jun [cited 2020 Oct 15];114(12):1005-9. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-114-12-1005>
  38. Tong ML, Lin LR, Liu GL, Zhang HL, Zeng YL, Zheng WH, et al. Factors associated with serological cure and the serofast state of HIV-negative patients with primary, secondary, latent, and tertiary syphilis. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jul [cited 2020 Oct 15];8(7):e70102. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070102>
  39. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis. *JAMA* [Internet]. 2014 Nov [cited 2020 May 30];312(18):1905-17. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13259>
  40. Zhang RL, Wang QQ, Zhang JP, Yang IJ. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* and associated factors of serofast status in early syphilis patients: Identified novel genotype and cytokine marker. *PLoS One* [Internet]. 2017 Apr [cited 2020 Oct 15];12(4):e0175477. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175477>
  41. Marra CM, Maxwell CL, Tantalo LC, Sahi SK, Luhkert SA. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 Oct [cited 2020 Oct 15];47(7):893-9. Available from: <https://doi.org/10.1086/591534>
  42. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação MS/GM nº 4, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2017 out 3 [citedado 2020 out 15];Seção 1:288. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004\\_03\\_10\\_2017.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html)
  43. Brasil. Presidência da República. Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975. Dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas a notificação compulsória de doenças, e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 1975 out 31 [citedado 2020 out 15];Seção 1:14433. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l6259.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6259.htm)
  44. Schober PC, Gabriel G, White P, Felton WF, Thin RN. How infectious is syphilis? *Br J Vener Dis* [Internet]. 1983 Aug [cited 2020 Oct 15];59(4):217-219. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/sti.59.4.217>
  45. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočnik M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2020 Oct 15];28(12):1581-93. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdv.12734>
  46. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical do HIV, sífilis e hepatites virais [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [citedado 2020 out 15]. 248 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-pa-ra-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv>
  47. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Coordenação Nacional de Saúde do Homem. Guia do pré-natal do parceiro para profissionais de saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [citedado 2020 out 15]. 55 p. Disponível em: [https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/agosto/11/guia\\_PreNatal.pdf](https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/agosto/11/guia_PreNatal.pdf)
  48. Hutchinson CM, Hook EW III, Shepherd M, Verley J, Rompalo AM. Altered clinical presentations and manifestations of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* [Internet]. 1994 Jul [cited 2020 Oct 15];121(2):94-9. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-2-199407150-00003>
  49. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M, et al. The syphilis and HIV Study Group. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 Jul [cited 2020 Oct 15];337(5):307-14. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejm199707313370504>

## Abstract

The Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Comprehensive Care for People with Sexually Transmitted Infections, published by the Ministry of Health of Brazil in 2020, includes the update on acquired syphilis. The document comprises rapid tests use, safety and efficacy of the administration of benzathine benzylpenicillin, follow-up of cases, clinical and laboratory management of neurosyphilis, approach to sexual partnerships, assistance and monitoring of diagnosed pregnant women, and specificities of syphilis and HIV co-infection, as well as a summary of the notification of cases. It is necessary to train health managers and professionals on a continuous basis, with a view to integrating care and surveillance, strengthening effective syphilis control actions, increasing the search for sexual partnerships, and expanding the access of the most vulnerable populations to health services.

**Keywords:** Syphilis; Clinical Protocols; Diagnosis; Therapeutics.

## Resumen

El Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para la atención integral a las personas con infecciones de transmisión sexual, publicado por el Ministerio de Salud de Brasil en 2020, incluye la actualización sobre la sífilis adquirida. El documento comprende las pruebas rápidas, la seguridad y eficacia de la administración de bencilpenicilina benzatínica, el seguimiento de casos, el manejo clínico y de laboratorio de la neurosífilis, el enfoque de las parejas sexuales, la asistencia y seguimiento de embarazadas diagnosticadas y las especificidades de la coinfección sífilis y VIH, así como un resumen de la notificación de casos. Es necesario capacitar a los gerentes y profesionales de la salud de manera continua, con miras a integrar la atención y la vigilancia, fortalecer las acciones efectivas de control de la sífilis, expandir la búsqueda de las parejas sexuales y ampliar el acceso de las poblaciones más vulnerables a los servicios de salud.

**Palabras clave:** Sífilis; Protocolos Clínicos; Diagnóstico; Terapéutica.

Recebido em 28/07/2020  
Aprovado em 23/09/2020

Editora associada: Taís Freire Galvão –  orcid.org/0000-0003-2072-4834

# Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: sífilis congênita e criança exposta à sífilis

doi: 10.1590/S1679-4974202100005.esp1

**Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: congenital syphilis and child exposed to syphilis**

**Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: sífilis congénita y niño expuesto a la sífilis**

**Carmen Silvia Bruniera Domingues<sup>1</sup>** –  [orcid.org/0000-0003-2784-9592](https://orcid.org/0000-0003-2784-9592)

**Geraldo Duarte<sup>2</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-1689-6142](https://orcid.org/0000-0002-1689-6142)

**Mauro Romero Leal Passos<sup>3</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-6183-7985](https://orcid.org/0000-0002-6183-7985)

**Denise Cardoso das Neves Sztajnbok<sup>4</sup>** –  [orcid.org/0000-0003-0256-7118](https://orcid.org/0000-0003-0256-7118)

**Maria Luiza Bezerra Menezes<sup>5</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-7001-2005](https://orcid.org/0000-0001-7001-2005)

<sup>1</sup>Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Centro de Referência e Treinamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids, São Paulo, SP, Brasil

<sup>2</sup>Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>3</sup>Universidade Federal Fluminense, Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Niterói, RJ, Brasil

<sup>4</sup>Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>5</sup>Universidade de Pernambuco, Departamento Materno-Infantil, Recife, PE, Brasil

## Resumo

Os temas sífilis congênita e criança exposta à sífilis compõem o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2020. Tal documento foi elaborado com base em evidências científicas e validado em discussões com especialistas. Este artigo apresenta orientações para o manejo clínico da sífilis em gestantes e da sífilis congênita, enfatizando a prevenção da transmissão vertical do *Treponema pallidum*. Nele estão contemplados aspectos epidemiológicos e clínicos desses agravos, bem como recomendações aos gestores no manejo programático e operacional da sífilis. Também se incluem orientações para os profissionais de saúde na triagem, diagnóstico e tratamento das pessoas com infecções sexualmente transmissíveis e suas parcerias sexuais, além de estratégias para ações de vigilância, prevenção e controle da doença.

**Palavras-chave:** Sífilis; Sífilis Congênita; Cuidado Pré-Natal; Diagnóstico; Terapêutica; Monitoramento.

## Endereço para correspondência:

**Maria Luiza Bezerra Menezes** – Universidade de Pernambuco, Departamento Materno-Infantil, Rua Visconde de Mamanguape s/n, Encruzilhada, Recife, PE, Brasil. CEP: 52030-010  
E-mail: luiza.menezes.24.09@gmail.com



## Apresentação

O presente artigo aborda os temas sífilis congênita e criança exposta à sífilis, que compõem o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), publicado pela Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde do Brasil. Para a elaboração do PCDT, foram realizadas seleção e análise das evidências disponíveis na literatura, e discussão em um painel de especialistas. O PCDT foi aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)<sup>1</sup> e atualizado pelo grupo de especialistas em IST em 2020.

*A maior parte dos casos de sífilis congênita é decorrente de falhas na testagem durante o pré-natal, ou de tratamento inadequado ou ausente da sífilis materna.*

## Aspectos epidemiológicos

Em 2016, foram estimados 661.000 casos de sífilis congênita no mundo.<sup>2</sup> No Brasil, entre os anos 2014 e 2018, houve crescimento no número de casos de sífilis adquirida na população adulta, sífilis em gestantes e sífilis congênita.<sup>3</sup> Essa elevação pode ser atribuída ao incremento na testagem, decorrente da disseminação dos testes rápidos, mas também à diminuição no uso de preservativos, à redução na administração da penicilina nos serviços de atenção primária à saúde e ao desabastecimento mundial desse medicamento.<sup>4</sup> Entre 2010 e 2019 (dados de até 30/06/2019), o país registrou 650.258 casos de sífilis adquirida, 297.003 casos de sífilis em gestantes e 162.173 casos de sífilis congênita. No mesmo período, foram notificadas 11.480 mortes fetais precoces e tardias, atribuídas à sífilis congênita.<sup>3</sup>

A sífilis congênita é agravo evitável, desde que a sífilis gestacional seja diagnosticada e tratada oportunamente. Entretanto, apesar dos esforços, ainda permanece como grave problema de saúde pública e evidencia lacunas especialmente na assistência pré-natal. A maior parte dos casos de sífilis congênita é decorrente de falhas na testagem durante o pré-natal, ou de tratamento inadequado ou ausente da sífilis materna.<sup>5-7</sup> É resultado da disseminação hematogênica

do *Treponema pallidum* da gestante infectada não tratada ou inadequadamente tratada para o seu conceito, geralmente por via transplacentária, independentemente da idade gestacional.<sup>4</sup> Eventualmente, essa transmissão pode ocorrer durante o nascimento, por contato direto com lesões de sífilis no canal de parto.<sup>8-10</sup>

A passagem transplacentária do treponema durante a gestação pode ocorrer em qualquer estágio clínico da sífilis materna. No entanto, a transmissão vertical é mais frequente na sífilis recente (lesões primárias, lesões secundárias e sífilis latente recente até um ano) e se reduz com a evolução da doença para as fases tardias (latente tardia após um ano e tardia, no terciarismo da sífilis).<sup>11</sup> A redução na probabilidade de transmissão está diretamente relacionada à diminuição de treponemas circulantes, passando de 70% a 100% na sífilis com lesões primárias ou secundárias para 30% na latência recente ou tardia da sífilis.<sup>6,12</sup> Além de se caracterizar pela maior transmissibilidade, a fase recente da sífilis materna pode afetar mais gravemente o feto.<sup>13</sup> A carga de treponema circulante diminui, mas não desaparece se não houver tratamento adequado. Além dos estágios clínicos da sífilis, a ocorrência de transmissão vertical também é influenciada pelo tempo que o feto foi exposto.<sup>4</sup>

Entre os desfechos adversos resultantes da sífilis materna recente não tratada, 40% resultarão em perdas gestacionais precoces, 11% em morte fetal a termo e 12% a 13% em partos pré-termo ou baixo peso ao nascer.<sup>2,14</sup> Pelo menos 20% dos recém-nascidos apresentarão sinais sugestivos de sífilis congênita.<sup>2,12,15</sup>

## Aspectos clínicos

A sífilis congênita é uma doença com amplo espectro clínico e pode se manifestar desde as formas assintomáticas ou oligossintomáticas até às formas graves, com quadros sépticos, óbitos fetais e neonatais. No nascimento, cerca de 60% a 90% dos recém-nascidos com sífilis congênita são assintomáticos<sup>16,17</sup> e, por isso, a triagem sorológica da gestante na maternidade é importante. As manifestações clínicas das crianças com sífilis congênita podem se apresentar a qualquer momento antes dos 2 anos de idade, geralmente no período neonatal. Cerca de dois terços das crianças desenvolvem sintomas em três a oito semanas, e raramente surgem manifestações clínicas após três a quatro meses.<sup>18</sup>

Didaticamente, divide-se a sífilis congênita em precoce, aquela que surge até o segundo ano de vida, e tardia, quando os sinais e sintomas são observados a partir do segundo ano de vida. Nos casos de sífilis congênita precoce, a presença de sinais e sintomas ao nascimento depende do momento da infecção intrauterina e do tratamento durante a gestação.<sup>19</sup> São manifestações frequentes na sífilis congênita precoce: hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia, rinite serossanguinolenta, erupção cutânea maculopapular, pênfigo sifilítico (principalmente palmo-plantar), linfadenopatia generalizada, anormalidades esqueléticas (periostite, osteocondrite), trombocitopenia e anemia. A prematuridade e o baixo peso ao nascer são complicações perinatais frequentes.<sup>17,20</sup>

As manifestações clínicas da sífilis congênita tardia estão relacionadas à inflamação cicatricial ou persistente da infecção precoce e se caracterizam pela presença de formação das gomas sifilíticas em diversos tecidos. Essas manifestações surgem em aproximadamente 40% das crianças infectadas e não tratadas nos primeiros meses de vida. Algumas manifestações podem ser prevenidas por meio do tratamento materno durante a gestação ou do tratamento da criança nos primeiros três meses de vida.<sup>21</sup> Outras, porém, como ceratite intersticial, articulações de Clutton e surdez neurosensorial podem ocorrer e progredir, a despeito de terapêutica apropriada.<sup>22</sup> Em casos de sífilis congênita tardia, deve ser afastada a possibilidade de sífilis adquirida, decorrente de agressão ou abuso sexual da criança.

As manifestações da sífilis congênita tardia mais citadas são: fronte olímpica, nariz em sela, palato em ogiva, ceratite intersticial, coriorretinite, perda auditiva sensorial, dentes de Hutchinson, molares em amora, atraso no desenvolvimento, comprometimento intelectual e tibia em sabre.<sup>19</sup>

As alterações clínicas da sífilis congênita, após a liberação do *T. pallidum* diretamente na circulação fetal, são variáveis e decorrem da resposta inflamatória ocasionada pela ampla disseminação das espiroquetas por quase todos os órgãos e sistemas. Consequentemente, são necessários exames complementares para investigar e identificar essas alterações,<sup>19</sup> como hemograma completo, transaminases, radiografia de tórax, radiografia de ossos longos, exame de líquor e neuroimagem, quando necessário.<sup>4</sup>

A infecção no sistema nervoso central ou neurosífilis pode ser sintomática ou assintomática e ocorre em cerca de 60% das crianças com sífilis congênita. São consideradas alterações no líquor: reatividade no *venereal disease research laboratory* (VDRL), pleocitose e aumento na proteinorraquia.<sup>21</sup> No período neonatal, consideram-se neurosífilis as seguintes situações: VDRL reagente no líquor ou leucócitos superiores a 25 células/mm<sup>3</sup> ou proteína superior a 150mg/dL, e, no período pós-neonatal, VDRL reagente no líquor ou leucócitos superiores a 5 células/mm<sup>3</sup> ou proteína superior a 40mg/dL.<sup>23</sup> Para a adequada avaliação desses valores, o líquor deve estar livre de qualquer contaminação por sangue, que possa ocorrer em casos de acidente de punção.

## Diagnóstico

O diagnóstico etiológico de sífilis adquirida exige correlação entre dados clínicos, resultados de testes laboratoriais, histórico de infecções passadas devidamente registradas em prontuário e investigação de exposição recente. Apenas o conjunto de todas essas informações permitirá a correta avaliação diagnóstica de cada caso e o tratamento adequado.

Os testes utilizados para o diagnóstico de sífilis são divididos em duas categorias: diretos e imunológicos. Os exames diretos incluem a pesquisa de *T. pallidum* em amostras coletadas de lesões, utilizando microscopia de campo escuro, impregnação pela prata, imunofluorescência ou técnicas de biologia molecular por reação de cadeia da polimerase. Os testes imunológicos, testes treponêmicos (TT) e testes não treponêmicos (TNT), são os mais utilizados e caracterizam-se pela pesquisa de anticorpos em amostras de sangue total, soro, plasma ou líquor.<sup>4</sup>

Os TT detectam anticorpos específicos produzidos contra os抗ígenos do *T. pallidum* e os TNT detectam anticorpos não específicos para os抗ígenos do *T. pallidum* (anticardiolipina).<sup>4</sup> Ressalta-se que os testes rápidos são TT. Os testes imunológicos utilizados para o diagnóstico de sífilis estão apresentados na Figura 1.

As gestantes devem ser testadas para sífilis, no mínimo, na primeira consulta de pré-natal, no início do terceiro trimestre, e no momento da internação para o parto. Também devem ser testadas as mulheres que apresentarem perdas fetais precoces e tardias ou aquelas submetidas a situações de exposição de risco

Testes imunológicos	Tipos	Observações
Não treponêmicos	<i>Venereal disease research laboratory</i> (VDRL)	Quantificáveis (ex.: 1:2, 1:4, 1:8).
	<i>Rapid plasma reagin</i> (RPR)	Importantes para o diagnóstico e monitoramento da resposta ao tratamento.
	<i>Toluidine red unheated serum test</i> (TRUST)	
	<i>Unheated-serum reagin</i> (USR)	
Treponêmicos	Testes rápidos	São os primeiros a se tornarem reagentes.
	Teste de imunofluorescência indireta – <i>Fluorescent treponemal antibody-absorption</i> (FTA-Abs)	Na maioria das vezes, permanecem reagentes por toda a vida, mesmo após o tratamento.
	Ensaios imunoenzimáticos – <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> (ELISA)	São importantes para o diagnóstico, mas não estão indicados para monitoramento da resposta ao tratamento.
	Ensaio imunológico com revelação quimioluminescente e suas derivações – <i>Electrochemiluminescence</i> (ECL) e <i>Chemiluminescent magnetic immunoassay</i> (CMIA)	
	Teste de hemaglutinação – <i>T. pallidum haemagglutination test</i> (TPHA)	
	Teste de aglutinação de partículas – <i>T. pallidum particle agglutination assay</i> (TPPA)	
	Ensaios de micro-hemaglutinação – <i>Micro-haemagglutination assay</i> (MHA-TP)	

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.<sup>4</sup>

**Figura 1 – Testes imunológicos utilizados para o diagnóstico de sífilis**

ou violência sexual.<sup>24</sup> Considerando a sensibilidade dos fluxos diagnósticos, recomenda-se, preferencialmente, iniciar a investigação com TT, se possível, testes rápidos. A combinação de testes sequenciais aumenta o valor preditivo positivo do resultado reagente no teste inicial.<sup>4</sup> Gestantes com testes rápidos reagentes para sífilis deverão ser consideradas como portadoras de sífilis até prova em contrário e, na ausência de tratamento adequado e documentado, deverão ser tratadas na ocasião da consulta pré-natal, no parto ou em situação de abortamento. Ainda nesse momento, deve ser solicitado e colhido teste confirmatório, no caso um TNT (linha de base) para monitoramento da resposta ao tratamento.<sup>4</sup> O retardo do tratamento em função da espera do resultado de teste complementar faz com que o profissional perca tempo e oportunidade de evitar um caso de sífilis congênita. Ressalta-se a importância de boa documentação da história clínica e de exames laboratoriais e tratamentos realizados nos prontuários dessas mulheres, para a adequada condução dos casos de sífilis.

A avaliação inicial para criança exposta à sífilis deve ser realizada prioritariamente na maternidade ou casa de parto, considerando o histórico materno de

sífilis quanto ao tratamento e seguimento na gestação, sinais e sintomas clínicos da criança (frequentemente ausentes ou inespecíficos) e o TNT de sangue periférico da criança, comparado simultaneamente ao TNT materno no momento do parto. O sangue de cordão umbilical não deve ser utilizado, pois estas amostras de sangue fetal podem apresentar contaminações com o sangue materno e levar a resultados falso-reagentes.<sup>4</sup>

Não existe avaliação complementar que determine com precisão o diagnóstico da infecção na criança. Assim, faz-se necessária uma combinação de avaliação clínica, epidemiológica e laboratorial.<sup>25</sup> Nessa perspectiva, é importante distinguir adequadamente crianças expostas (mas não infectadas) de crianças com sífilis congênita, para evitar condutas desnecessárias, como exames invasivos e internações prolongadas.<sup>4</sup>

Para exclusão da infecção congênita em criança exposta ao treponema, a mãe deve preencher todos os critérios de tratamento adequado, com confirmação em prontuário ou caderneta da gestante, e o exame físico do recém-nascido deve ser normal. O achado de qualquer sinal ou sintoma deve levar à investigação complementar para confirmação do diagnóstico.

Além do exame físico, o TNT deve ser realizado ao nascimento em toda criança exposta à sífilis.<sup>4</sup>

A testagem simultânea da mãe e do recém-nascido, no pós-parto imediato, com o mesmo tipo de TNT, contribui para a determinação do significado dos achados sorológicos da criança. Um título maior que o materno em pelo menos duas diluições (por exemplo, TNT da mãe de 1:4 e TNT do recém-nascido superior a 1:16) é indicativo de infecção congênita. No entanto, a ausência desse achado não exclui a possibilidade do diagnóstico de sífilis congênita. Alguns estudos de pares de soro de mães com sífilis e recém-nascidos demonstraram que menos de 30% das crianças com sífilis congênita têm resultado de títulos de TNT quatro vezes maior que os maternos.<sup>26,27</sup> Portanto, é fundamental a realização de exame físico minucioso e seguimento de todas as crianças.

Existem TT capazes de detectar anticorpos do tipo IgM contra o *T. pallidum* no sangue do recém-nascido, anticorpos estes que não atravessam a barreira placentária e, portanto, quando presentes na amostra da criança, indicam resposta do sistema imune frente à sífilis, e não transferência de anticorpos maternos. Porém, a sensibilidade dos testes baseados em anticorpos IgM é baixa, e um resultado negativo não exclui o diagnóstico de sífilis no recém-nascido. Por isso, não se recomenda a utilização de testes que detectam IgM, como o teste de absorção do anticorpo treponêmico fluorescente IgM e os imunoensaios IgM para o diagnóstico da sífilis congênita.<sup>4,11,28</sup>

Diante de qualquer uma das seguintes situações, a criança será considerada caso de sífilis congênita, devendo ser notificada, investigada, imediatamente tratada e acompanhada quanto a aspectos clínicos e laboratoriais: a) mãe com sífilis inadequadamente tratada ou não tratada, independentemente dos resultados da avaliação clínica ou de exames complementares do recém-nascido; b) manifestações clínicas presentes ou alteração liquórica ou radiológica e TNT reagente, independentemente do histórico de tratamento materno e titulação de TNT; c) TNT do recém-nascido maior que o materno em pelo menos duas diluições, independentemente do histórico de tratamento da mãe; e d) persistência de TNT reagente após os 6 meses de idade ou TT reagente após os 18 meses de idade, sem tratamento prévio. Ressalta-se que todas as crianças com sífilis congênita devem ser submetidas à investigação completa, incluindo

punção lombar para análise do líquor e radiografia de ossos longos.<sup>4</sup>

Como as manifestações de sífilis congênita são inespecíficas, faz-se necessário o diagnóstico diferencial com outras infecções congênitas, como toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes vírus *simplex* e vírus Zika, assim como sepse neonatal, hepatite neonatal e hidropisia fetal, principalmente quando o TNT do recém-nascido for não reagente.<sup>4</sup>

## Tratamento

### Sífilis na gestação

A benzilpenicilina benzatina é o único medicamento que efetivamente trata a gestante com sífilis e o feto, visto que atravessa a barreira transplacentária (Figura 2). A administração da penicilina pode ser realizada em serviços de saúde privados ou públicos, inclusive nas unidades de atenção primária à saúde,<sup>29</sup> por médicos, enfermeiros<sup>30</sup> ou farmacêuticos. A reação anafilática à benzilpenicilina benzatina é um evento raro, que pode ocorrer em cerca de 0,002% dos casos.<sup>31,32</sup> É importante que o intervalo de sete dias entre as doses seja mantido e monitorado, para evitar perdas durante o tratamento. As unidades de saúde devem realizar busca ativa de gestantes faltosas para completar o esquema terapêutico.

O tratamento realizado com medicamento diferente da benzilpenicilina benzatina durante a gestação é considerado não adequado para evitar a transmissão vertical. Ademais, o tratamento materno somente será considerado adequado se tiver sido iniciado até 30 dias do parto e se o ciclo completo para o estágio clínico de sífilis tiver sido administrado. Gestantes que não se enquadrem nesses critérios serão definidas como inadequadamente tratadas. Por sua vez, o recém-nascido será classificado como caso de sífilis congênita e submetido à avaliação clínica, laboratorial e terapêutica e à notificação epidemiológica<sup>4</sup> (Figura 2). Importante destacar que, no final de 2017, o tratamento do parceiro sexual foi retirado do critério que define o tratamento materno adequado.<sup>33</sup>

Deve-se considerar a sífilis na gestação como uma emergência fetal, devido à elevada proporção de mortes fetais precoces ou tardias relacionadas à falta de tratamento. O tratamento deve ser iniciado de imediato, mesmo em gestante assintomática, após um teste reagente para sífilis (TT ou TNT). No entanto, instituir

Estadiamento	Esquema terapêutico	Seguimento (teste não treponêmico)
Sífilis recente: lesões primárias, lesões secundárias e latente recente – com até um ano de evolução.	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, intramuscular, dose única (1,2 milhão UI em cada glúteo)	Teste não treponêmico mensal
Sífilis tardia: sífilis latente tardia – com mais de um ano de evolução ou latente com duração ignorada e sífilis tardia, com lesões terciárias.	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, intramuscular, 1x/semana (1,2 milhão UI em cada glúteo) por 3 semanas <sup>a</sup>	Teste não treponêmico mensal
	Dose total: 7,2 milhões UI, intramuscular	
Neurossífilis	Benzilpenicilina potássica/cristalina, 18-24 milhões UI, 1x/dia, intravenosa, administrada em doses de 3-4 milhões UI, a cada 4 horas ou por infusão contínua, por 14 dias	Exame de líquor de 6 em 6 meses até normalização

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.<sup>4</sup>

Nota: a) O intervalo entre as doses deve ser de sete dias para completar o tratamento.

**Figura 2 – Tratamento e monitoramento da sífilis na gestação**

o tratamento com apenas um teste reagente não exclui a necessidade de realização do segundo teste, para melhor análise diagnóstica, monitoramento laboratorial (controle de cura) e tratamento das parcerias sexuais.<sup>4</sup>

A reação de Jarisch-Herxheimer é um evento que pode ocorrer durante as 24 horas após a primeira dose de penicilina, em especial nas fases primária ou secundária da sífilis. Caracteriza-se por exacerbação das lesões cutâneas, mal-estar geral, febre, cefaleia e artralgia, que regredem espontaneamente após 12 a 24 horas. Principalmente em gestantes tratadas na segunda metade da gravidez, essa reação pode desencadear trabalho de parto pré-termo.<sup>11,24</sup> A regressão dos sinais e sintomas de sífilis após o tratamento é indicativa de resposta à terapia. No entanto, o acompanhamento sorológico com TNT pós-tratamento deve ser mensal até o final da gravidez, para avaliar a resposta imunológica. Depois do parto, o seguimento deve ser trimestral até o 12º mês após o diagnóstico da sífilis.<sup>4,34</sup> Sugere-se que o acompanhamento seja feito com o mesmo TNT do diagnóstico (Figura 1), para evitar que ocorram titulações divergentes entre os diferentes tipos – VDRL ou teste da reagina plasmática rápida.<sup>4</sup>

Tradicionalmente, considera-se sucesso de tratamento a diminuição da titulação do TNT em duas diluições (por exemplo, 1:64 para 1:16) até três meses, após a última dose de penicilina, e quatro diluições (por exemplo, 1:64 para 1:4) até seis meses, com evolução até a sororreversão (TNT não reagente).<sup>35</sup> Em pacientes portadores do HIV, pode ser considerada uma resposta imunológica adequada, além de TNT

não reagente, a queda na titulação em duas diluições em até seis meses para sífilis recente ou em até 12 meses para sífilis tardia.<sup>11</sup>

Após tratamento adequado, a persistência de títulos baixos e estáveis de TNT, com queda prévia da titulação em pelo menos duas diluições, descartando-se nova exposição de risco durante o período analisado, é denominada “cicatriz sorológica” e não caracteriza falha terapêutica.<sup>4,11</sup> No entanto, TNT com títulos crescentes ou persistentemente altos podem indicar reinfeção, falha terapêutica ou neurossífilis, e novo tratamento deve ser considerado.<sup>11</sup> Nessa situação, é necessário avaliar o procedimento de execução do exame, uma vez que este é técnico-dependente, e deve ser realizada sorologia para o HIV.

Destaca-se que o tempo gestacional pode não ser suficiente para a queda de dois ou mais títulos de TNT pós-tratamento. Gestantes com títulos baixos (por exemplo, 1:2 ou 1:4) podem não apresentar queda de mais de dois títulos ou resultado não reagente no TNT, mesmo após o parto. Portanto, o mais importante nessa situação é afastar a possibilidade de reinfeção e manter o monitoramento com TNT.

São critérios de retratamento, independentes entre si: a) ausência de redução da titulação em duas diluições no intervalo de seis meses (sífilis recente) ou 12 meses (sífilis tardia), após tratamento adequado; b) aumento da titulação em duas diluições ou mais em TNT; e c) persistência ou recorrência de sinais e sintomas clínicos.<sup>4</sup>

O esquema de retratamento irá depender da fase da doença em que se encontra a gestante. A investigação de neurossífilis por meio de punção lombar (líquorica) está indicada também para gestantes em falha terapêutica, quando não houver exposição sexual no período que justifique reinfecção. Para pessoas vivendo com HIV, a investigação está recomendada em todos os casos de retratamento, independentemente de nova exposição.<sup>4</sup>

A avaliação e o tratamento das parcerias sexuais da gestante são cruciais para interromper a cadeia de transmissão da infecção. Um terço das parcerias sexuais de pessoas com sífilis recente desenvolverão sífilis dentro de 30 dias da exposição.<sup>4</sup> Portanto, além da avaliação clínica e do seguimento laboratorial, se houver exposição à pessoa com sífilis no período de até 90 dias, recomenda-se tratamento presuntivo dessas parcerias, independentemente do estágio clínico ou presença de sinais e sintomas, com dose única de benzilpenicilina benzatina (2,4 milhões UI, intramuscular) e testagem laboratorial. No caso de teste reagente (TT ou TNT), recomenda-se tratamento conforme o estágio clínico.<sup>4</sup>

#### *Sífilis congênita e criança exposta à sífilis*

O tratamento da sífilis congênita no período neonatal é realizado com benzilpenicilina (potássica/cristalina, procaína ou benzatina), a depender do

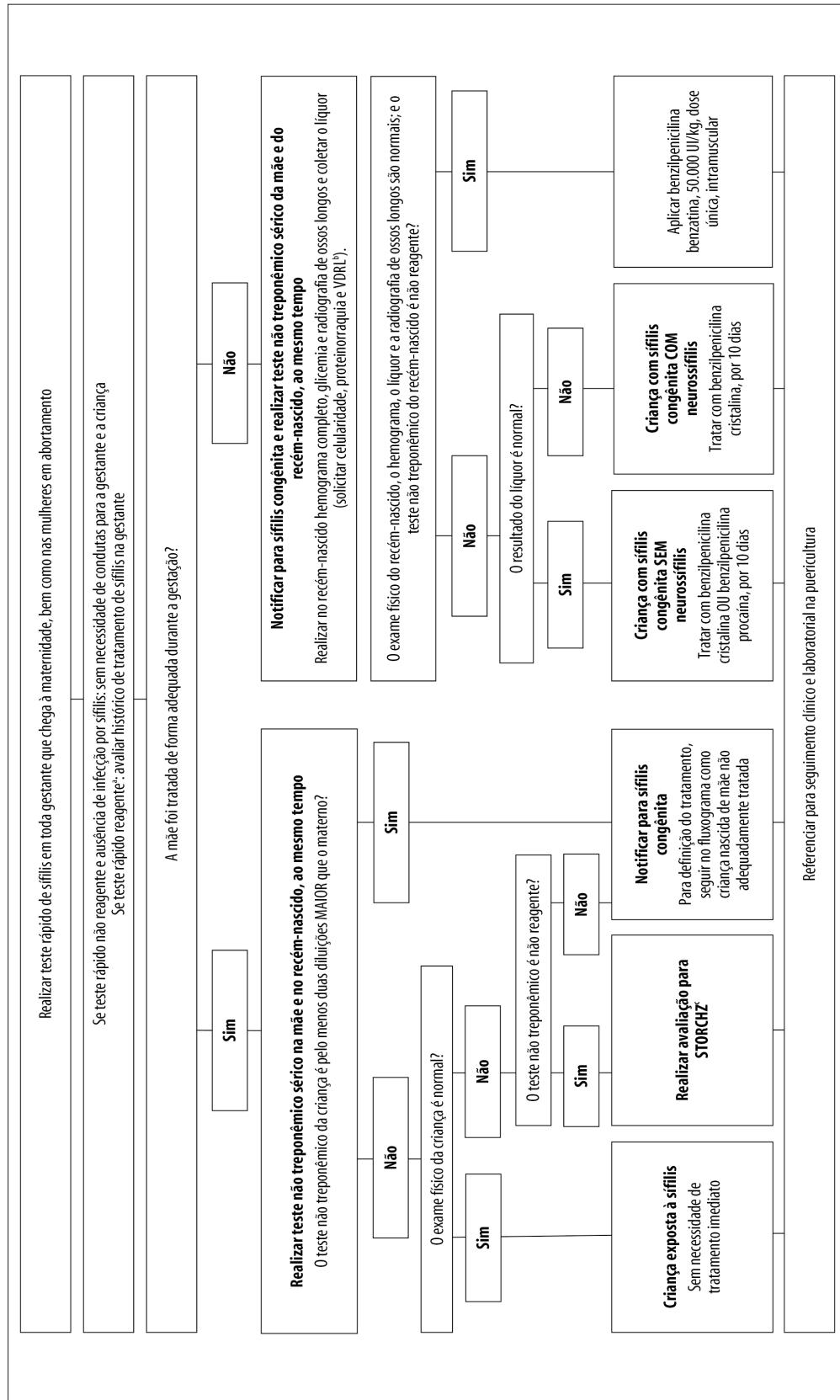
tratamento materno durante a gestação ou da titulação de TNT do recém-nascido comparado ao materno e dos exames clínicos e laboratoriais da criança. Os casos diagnosticados com sífilis congênita após 1 mês de idade (período pós-neonatal) e aqueles com sífilis adquirida deverão ser tratados com benzilpenicilina potássica/cristalina (Figuras 3 e 4). O esquema completo de dez dias com benzilpenicilina potássica/cristalina ou procaína deve ser administrado mesmo nas situações em que a criança tenha recebido ampicilina por outras causas.

Compete à maternidade ou casa de parto, no momento da alta, referenciar todas as crianças expostas à sífilis e com sífilis congênita, tratadas ou em tratamento, às unidades de saúde, preferencialmente com consulta pré-agendada. O seguimento pode ser realizado durante consultas de puericultura na atenção primária,<sup>36</sup> com vigilância e monitoramento cuidadoso de sinais e sintomas sugestivos de sífilis congênita, além dos testes de sífilis e exames complementares (Figura 5). Ressalta-se que o seguimento ambulatorial deve ser garantido a todas as crianças expostas à sífilis ou com sífilis congênita até 18 meses de idade. Importante destacar que nenhuma mãe ou recém-nascido deve deixar a maternidade sem o conhecimento do resultado do teste para sífilis, realizado na admissão para o parto.<sup>11</sup>

Esquema terapêutico	Quem pode receber o esquema	Seguimento
<b>Tratamento no período neonatal</b>		
Benzilpenicilina potássica (cristalina) 50.000 UI/kg, intravenosa, de 12/12h na primeira semana de vida e de 8/8h após a primeira semana de vida, por 10 dias	Criança com ou sem neurossífilis	Referenciar para seguimento clínico e laboratorial na puericultura.
Benzilpenicilina procaína 50.000 UI/kg, intramuscular, uma vez ao dia, por 10 dias	Criança sem neurossífilis  É necessário reiniciar o tratamento se houver atraso de mais de 24 horas na dose	Referenciar para seguimento clínico e laboratorial na puericultura.
Benzilpenicilina benzatina 50.000 UI/kg, intramuscular, dose única	Crianças nascidas de mães não tratadas ou tratadas de forma não adequada, com exame físico normal, exames complementares normais e teste não treponêmico não reagente ao nascimento	Referenciar para seguimento clínico e laboratorial na puericultura. Seguimento obrigatório.
<b>Tratamento no período pós-neonatal e na criança com sífilis adquirida</b>		
Benzilpenicilina potássica (cristalina) 50.000 UI/kg, intravenosa, de 4/4h a 6/6h, por 10 dias	Crianças diagnosticadas com sífilis congênita após um mês de idade e aquelas com sífilis adquirida	Referenciar para seguimento clínico e laboratorial na atenção primária à saúde.

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.<sup>4</sup>

**Figura 3 – Esquema terapêutico para a sífilis congênita no período neonatal, pós-neonatal e para crianças com sífilis adquirida**



Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.<sup>4</sup>  
 Notas: a) Realizar teste não treponêmico em sangue periférico de todos os recém-nascidos de mães com teste não treponêmico reagente no momento do parto, independentemente de tratamento prévio realizado; b) VDRL: venereal disease research laboratory;  
 c) STORCH: sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovirus, herpes vírus simplex e vírus Zika.

**Figura 4 – Recomendações para avaliação e manejo na maternidade das crianças nascidas de mães com diagnóstico de sífilis na gestação atual ou no momento do parto**

## Vigilância, prevenção e controle

O Brasil possui cobertura elevada de pré-natal, embora não uniforme. Segundo o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos, a cobertura de sete ou mais consultas pré-natais entre recém-nascidos vivos aumentou de 65%, em 2014, para 71%, em 2018.<sup>37</sup> Porém, a

quantidade de consultas não substitui a qualidade desses atendimentos, pois a sífilis congênita continua sendo consequência da sífilis materna não diagnosticada ou não tratada de forma adequada e oportuna. Ações de prevenção à sífilis congênita relacionam-se ao cuidado da gestante no pré-natal, como rastreamento sorológico e tratamento correto e oportuno da sífilis materna,

Procedimento	Frequência e duração	O que avaliar
<b>Criança exposta à sífilis</b>		
Consultas ambulatoriais de puericultura e exames laboratoriais	Seguimento ambulatorial na rotina da puericultura, conforme recomendação da Saúde da Criança: na 1ª semana de vida e nos meses 1, 2, 4, 6, 9, 12 e 18, com retorno para checagem de exames complementares, se for o caso.	A criança exposta à sífilis, mesmo que não tenha sido diagnosticada com sífilis congênita no momento no nascimento, pode apresentar sinais e sintomas compatíveis com a doença ao longo do seu desenvolvimento. Dessa forma, deve ser realizada busca ativa de sinais e sintomas a cada retorno referente às manifestações precoces de sífilis congênita e ao desenvolvimento neuropsicomotor.
	Avaliação laboratorial com teste não treponêmico (TNT) com 1, 3, 6, 12 e 18 meses de idade, interrompendo o seguimento após dois testes não reagentes consecutivos.	Espera-se que os TNT declinem aos 3 meses de idade, devendo ser não reagentes aos 6 meses caso a criança não tenha sido infectada e seja apenas passagemativa de anticorpo materno.
<b>Criança com sífilis congênita</b>		
Consultas ambulatoriais de puericultura e exames laboratoriais	Seguimento ambulatorial na rotina da puericultura, conforme recomendação da Saúde da Criança: na 1ª semana de vida e nos meses 1, 2, 4, 6, 9, 12 e 18, com retorno para checagem de exames complementares, se for o caso.	Espera-se que os TNT declinem aos 3 meses de idade, devendo ser não reagentes aos 6 meses caso a criança tenha sido adequadamente tratada.
	Avaliação laboratorial com TNT com 1, 3, 6, 12 e 18 meses de idade, interrompendo o seguimento após dois testes não reagentes consecutivos.	Diante da elevação de títulos em duas diluições em TNT ou sua não negativação até 18 meses ou persistência de títulos baixos, reavaliar a criança e proceder ao retratamento.
Consultas com especialistas	Nas crianças com neurosífilis, repetir o exame de líquor a cada seis meses, até a normalização citológica, sorológica e bioquímica.	Alterações liquóricas persistentes indicam necessidade de reavaliação clínico-laboratorial completa e retratamento.
	Consulta oftalmológica, audiológica e neurológica semestrais por dois anos.	Se a criança for tratada de forma não adequada, quanto à dose ou tempo preconizado, realizar busca ativa da criança para reavaliação clínico-laboratorial e reinício do tratamento.
		Buscar anomalias oftalmológicas. As mais comuns são ceratite intersticial, coriorretinite, glaucoma secundário, cicatriz córnea e atrofia óptica. A faixa etária de acometimento de ceratite intersticial costuma ser dos 2 aos 20 anos.
		Buscar anomalias auditivas. A perda auditiva sensorial pode ter ocorrência mais tardia, entre 10 e 40 anos de idade, por acometimento do 8º par craniano.
		Avaliar o desenvolvimento neuropsicomotor.

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.<sup>4</sup>

**Figura 5 – Seguimento clínico-laboratorial das crianças expostas à sífilis e com sífilis congênita**

instituído o mais precocemente possível. A efetividade da assistência prestada à gestante precisa considerar todos esses parâmetros para evitar a transmissão vertical do *T. pallidum*.

Estimular a participação do pai ou parceiro durante todo o pré-natal é essencial para o bem-estar biopsicossocial da mãe, do bebê e dele próprio. É fundamental a implementação do pré-natal do homem e seu tratamento no caso de sífilis ou de outra IST.<sup>38,39</sup> Destaca-se que, além do parceiro estável ou pai da criança, é possível que a gestante tenha outras parcerias sexuais. Assim, a equipe de saúde deve estar atenta e assistir todas as pessoas com quem a gestante se relaciona sexualmente.

A sífilis adquirida, a sífilis em gestantes e a sífilis congênita são doenças de notificação compulsória e devem ser notificadas em fichas próprias, encaminhadas à vigilância epidemiológica.<sup>4</sup> Importante destacar que, a despeito da melhoria observada, ainda é bastante incipiente a notificação de casos de sífilis em gestantes e em suas parcerias sexuais, e de sífilis

congênita em unidades de saúde pública e suplementar, o que contribui para a subestimação da ocorrência da sífilis no país. A priorização de políticas públicas com envolvimento de autoridades sanitárias, gestores de saúde e população geral pode levar a mudanças no cenário atual da sífilis no país.

### Contribuição dos autores

Domingues CSB, Duarte G, Passos MRL, Sztajnbok DCN e Menezes MLB redigiram o manuscrito, aprovaram a versão final e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

### Agradecimento

Os autores agradecem a contribuição para a realização deste trabalho aos membros do grupo técnico de especialistas responsáveis pela elaboração do PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST 2020.

## Referências

- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/SCTIE nº 42, de 5 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 out 8 [citado 2020 jul 31]; Seção 1:88. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0042\\_08\\_10\\_2018.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0042_08_10_2018.html)
- Korenromp EL, Rowley J, Alonso M, Mello MB, Wijesooriya NS, Mahiané SG, et al. Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes – Estimates for 2016 and progress since 2012. PLoS One [internet]. 2019 Feb [cited 2020 Jul 1]; 14(2):e0211720. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211720>
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Sífilis | 2019. Bol Epidemiol [Internet]. 2019 out [citado 2020 out 15]; especial. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-sifilis-2019>
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Sífilis Congênita e Criança Exposta à Sífilis | 2019. Bol Epidemiol [Internet]. 2019 out [citado 2020 out 15]; especial. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-sifilis-2019>
- Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>
- Reyes MP, Hunt N, Ostrea Jr EM, George D. Maternal/congenital syphilis in a large tertiary-care urban hospital. Clin Infect Dis [Internet]. 1993 Dec [cited 2020 Oct 15]; 17(6):1041-6. Available from: <https://doi.org/10.1093/clinids/17.6.1041>
- Caddy SC, Lee BE, Sutherland K, Robinson JL, Plitt SS, Read R, et al. Pregnancy and neonatal outcomes of women with reactive syphilis serology in Alberta, 2002 to 2006. J Obstet Gynaecol Can [Internet]. 2011 May [cited 2020 Oct 15]; 33(5):453-9. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)34878-2](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)34878-2)
- Lago EG, Vaccari A, Fiori RM. Clinical features and follow-up of congenital syphilis. Sex Transm Dis [Internet]. 2013 Feb [cited 2020 Oct 15]; 40(2):85-94. Available from: <https://doi.org/10.1097/olq.0b013e31827bd688>

8. Grimpel E, Sanchez PJ, Wendel GD, Bustain JM, McCracken Jr GH, Radolf JD, et al. Use of polymerase chain reaction and rabbit infectivity testing to detect *Treponema pallidum* in amniotic fluid, fetal and neonatal sera, and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1991 Aug [cited 2020 Oct 15]; 29(8):1711-18. Available from: <https://doi.org/10.1128/jcm.29.8.1711-1718.1991>
9. Nathan L, Twickler DM, Peters MT, Sánchez PJ, Wendel Jr GD. Fetal syphilis: correlation of sonographic findings and rabbit infectivity testing of amniotic fluid. *J Ultrasound Med* [Internet]. 1993 Feb [cited 2020 Oct 15]; 12(2):97-101. Available from: <https://doi.org/10.7863/jum.1993.12.2.97>
10. Qureshi F, Jacques SM, Reyes MP. Placental histopathology in syphilis. *Hum Pathol* [Internet]. 1993 Jul [cited 2020 Oct 15]; 24(7):779-84. Available from: [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(93\)90016-a](https://doi.org/10.1016/0046-8177(93)90016-a)
11. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2015 Jun [cited 2020 Jun 25]; 64(RR-03):1-137. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>
12. Berman SM. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. *Bull World Health Organization* [Internet]. 2004 [cited 2020 Jun 25]; 82(6):433-8. Available from: <https://www.who.int/bulletin/volumes/82/6/433.pdf?ua=1>
13. Hawkes SJ, Gomez GB, Broutet N. Early antenatal care: does it make a difference to outcomes of pregnancy associated with syphilis? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [internet]. 2013 Feb [cited 2020 Jun 25]; 8(2):e56713. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056713>
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Congenital syphilis – United States, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 1999 Sep [cited 2020 Jun 25]; 48(34):757-61. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4834a3.htm>
15. Blencowe H, Cousens S, Kamb M, Stuart Berman S, Lawn JE. Lives saved tool supplement detection and treatment of syphilis in pregnancy to reduce syphilis related stillbirths and neonatal mortality. *BMC Public Health* [Internet]. 2011 Apr [cited 2020 Oct 15]; 11(Suppl 3):S9. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-s3-s9>
16. Ortiz-Lopez N, Diez M, Diaz O, Simon F, Diaz A. Epidemiological surveillance of congenital syphilis in Spain, 2000-2010. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2012 Sep [cited 2020 Oct 15]; 31(9):988-90. Available from: <https://doi.org/10.1097/inf.0b013e31825d3152>
17. Bowen V, Su J, Torrone E, Kidd S, Weinstock H. Increase in incidence of congenital syphilis, United States, 2012-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2015 Nov [cited 2020 Jul 5]; 64(44):1241-45. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6444.pdf>
18. Herremans T, Kortbeek L, Notermans DW. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2010 May [cited 2020 Oct 15]; 29(5):495-501. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10096-010-0900-8>
19. Woods CR. Syphilis in children: congenital and acquired. *Semin Pediatr Infect Dis* [Internet]. 2005 Oct [cited 2020 Oct 15]; 16(4):245-57. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.spid.2005.06.005>
20. Rawstron SA, Hawkes SJ. *Treponema pallidum* (syphilis). In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 4th ed. Edinburgh; New York: Elsevier Churchill Livingstone; 2012. p. 941.
21. Kwak J, Lamprecht C. A review of the guidelines for the evaluation and treatment of congenital syphilis. *Pediatr Ann* [Internet]. 2015 May [cited 2020 Oct 15]; 44(5):e108-14. Available from: <https://doi.org/10.3928/00904481-20150512-10>
22. Wicher V, Wicher K. Pathogenesis of maternal-fetal syphilis revisited. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001 Aug [cited 2020 Oct 15]; 33(3):354-63. Available from: <https://doi.org/10.1086/321904>
23. Baker CJ, editor. *Red book: atlas of pediatric infectious diseases*. 4th ed. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2020.
24. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv>
25. Woods CR. Congenital syphilis-persisting pestilence. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2009 Jun [cited 2020 Oct 15]; 28(6):536-37. Available from: <https://doi.org/10.1097/inf.0b013e3181ac8a69>

26. Rawstron SA, Mehta S, Marcellino L, Rempel J, Chery F, Bromberg K. Congenital syphilis and fluorescent treponemal antibody test reactivity after the age of 1 year. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2001 Jul [cited 2020 Oct 15]; 28(7):412-6. Available from: <https://doi.org/10.1097/00007435-200107000-00009>
27. Morshed MG, Singh AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. *Clin Vaccine Immunol* [Internet]. 2015 Feb [cited 2020 Oct 25]; 22(2):137-47. Available from: <https://doi.org/10.1128/cvi.00681-14>
28. World Health Organization - WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. Geneva: WHO; 2013 [cited 2020 Jul 16]. 228 p. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840_eng.pdf?sequence=1)
29. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 3.161, de 27 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a administração da penicilina nas unidades de Atenção Básica à Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2011 dez 28 [cited 2020 jul 3]; Seção 1:54. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt3161\\_27\\_12\\_2011.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt3161_27_12_2011.html)
30. Conselho Federal de Enfermagem - COFEN (BR). Nota técnica Cofen/CTLN nº 03, de 14 de junho de 2017, que reforça a importância da administração de penicilina benzatina nas unidades básicas de saúde para conter avanço da sífilis. Brasília: COFEN; 2017 [cited 2020 jul 3]. Disponível em: <http://www.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2017/06/NOTA-T-C3%89CNICA-COFEN-CTLN-N%C2B0-03-2017.pdf>
31. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Acolhimento à demanda espontânea: queixas mais comuns na Atenção Básica [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013 [cited 2020 out 15]. (Cadernos de Atenção Básica, n. 28, v. II.). Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/biblioteca/visualizar/MTIwNA>
32. Galvao TF, Silva MT, Serruya SJ, Newman LM, Klausner JD, Pereira MG, et al. Safety of benzathine penicillin for preventing congenital syphilis: a systematic review. *PLoS One* [Internet]. 2013 Feb [cited 2020 Jul 4]; 8(2):e56463. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056463>
33. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Nota Informativa nº 2 -SEI/2017-DIAHV/SVS/MS. Altera os critérios de definições de casos para notificação de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita. SEI/ MS Nº 0882971 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [cited 2020 jul 31]. Disponível em: [http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Sifilis-Ges/Nota\\_Informativa\\_Sifilis.pdf](http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Sifilis-Ges/Nota_Informativa_Sifilis.pdf)
34. Seña AC, Wolff M, Behets F, Martin DH, Leone P, Langley C, et al. Rate of decline in nontreponemal antibody titers and seroreversion after treatment of early syphilis. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2017 Jan [cited 2020 Oct 15]; 44(1):6-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5270385/>
35. Brown ST, Zaidi A, Larsen SA, Reynolds GH. Serological response to syphilis treatment. A new analysis of old data. *JAMA* [Internet]. 1985 Mar [cited 2020 Oct 15]; 253(9):1296-9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/397156>
36. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2012 [cited 2020 out 15]. (Cadernos de Atenção Básica, n. 33). Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude\\_crianca\\_crescimento\\_desenvolvimento.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_crianca_crescimento_desenvolvimento.pdf)
37. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos – SINASC. DATASUS-Tabnet [internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 [cited 2020 jul 7]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvsp.def>
38. Duarte G. Extensão da assistência pré-natal ao parceiro como estratégia de aumento da adesão ao pré-natal e redução da transmissão vertical de infecções. *Rev Bras Ginecol Obstet* [internet]. 2007 [cited 2020 jul 5]; 29(4):171-4. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbgo/v29n4/a01v29n4.pdf>
39. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Coordenação Nacional de Saúde do Homem. Guia do pré-natal do parceiro para profissionais de saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [cited 2020 out 15]. 55 p. Disponível em: [https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/agosto/11/guia\\_PreNatal.pdf](https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/agosto/11/guia_PreNatal.pdf)

## Abstract

The topics of congenital syphilis and children exposed to syphilis are part of the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Comprehensive Care for People with Sexually Transmitted Infections, published by the Brazilian Ministry of Health in 2020. The Protocol and Guidelines have been developed based on scientific evidence and validated in discussions with specialists. This article provides guidelines for clinical management of both syphilis in pregnant women and also congenital syphilis, emphasizing prevention of vertical transmission of *Treponema pallidum*. Epidemiological and clinical aspects of these infections are presented, as well as recommendations for health service managers regarding the programmatic and operational management of syphilis. The article also includes guidelines for health professionals on screening, diagnosing and treating people with sexually transmitted infections and their sex partners, in addition to strategies for syphilis surveillance, prevention and control actions.

**Keywords:** Syphilis; Congenital Syphilis; Prenatal Care; Diagnosis; Therapeutics; Monitoring.

## Resumen

Los temas sífilis congénita y niños expuestos a la sífilis componen el Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para la Atención Integral a Personas con Infecciones de Transmisión Sexual, publicado por el Ministerio de Salud de Brasil en 2020. Tal documento fue elaborado con base en evidencia científica y validado en discusiones con especialistas. Este artículo presenta directrices para el manejo clínico de la sífilis en mujeres embarazadas y de la sífilis congénita, con énfasis en la prevención de la transmisión vertical del *Treponema pallidum*. Se contemplan aspectos epidemiológicos y clínicos de la infección, así como recomendaciones para gerentes en la gestión programática y operativa de la sífilis. También se incluyen directrices para profesionales de la salud en la detección, diagnóstico y tratamiento de personas con infecciones de transmisión sexual y sus parejas sexuales, además de estrategias para acciones de vigilancia, prevención y control de la enfermedad.

**Palabras clave:** Sífilis; Sífilis Congénita; Atención Prenatal; Diagnóstico; Terapéutica; Monitoreo.

Recebido em 23/07/2020  
Aprovado em 03/10/2020

Editora associada: Isis Polianna Silva Ferreira de Carvalho –  orcid.org/0000-0002-0734-0783



# Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: testes diagnósticos para sífilis

doi: 10.1590/S1679-4974202100006.esp1

Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: syphilis diagnostic tests

Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: pruebas de diagnóstico de sífilis

Pâmela Cristina Gaspar<sup>1</sup> –  orcid.org/0000-0003-4642-0783

Álisson Bigolin<sup>1</sup> –  orcid.org/0000-0003-4794-8045

José Boullosa Alonso Neto<sup>1</sup> –  orcid.org/0000-0001-5057-2531

Esdras Daniel dos Santos Pereira<sup>1</sup> –  orcid.org/0000-0002-5673-1545

Maria Luiza Bazzo<sup>2</sup> –  orcid.org/0000-0003-1292-0974

<sup>1</sup>Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

<sup>2</sup>Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Florianópolis, SC, Brasil

## Resumo

As recomendações de testes diagnósticos para investigação da sífilis compõem o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis e o Manual Técnico para Diagnóstico de Sífilis, publicados pelo Ministério da Saúde do Brasil. Tais recomendações foram elaboradas com base em evidências científicas e discussões com painel de especialistas. Visando contribuir com gestores e profissionais de saúde na qualificação da assistência, este artigo apresenta o uso dos exames diretos para detecção de *Treponema pallidum* em lesões, assim como algoritmos que combinam testes imunológicos treponêmicos e não treponêmicos para auxiliar no diagnóstico da sífilis. O artigo também apresenta o uso dos testes não treponêmicos para investigação de neurosífilis e orientações para interpretação do título dos anticorpos não treponêmicos no monitoramento do tratamento e diagnóstico de sífilis congênita, bem como as perspectivas futuras de inovações em diagnóstico. Ressalta-se, além disso, o importante papel dos testes rápidos imunocromatográficos treponêmicos para a saúde pública e o enfrentamento da sífilis.

**Palavras-chave:** Sífilis; Neurosífilis; Sífilis Congênita; Diagnóstico.

## Endereço para correspondência:

**Pâmela Cristina Gaspar** – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, SRTVN, Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D, Edifício PO 700, Brasília, DF, Brasil. CEP 70719-040  
E-mail: pamela.gaspar@aids.gov.br



## Apresentação

O presente artigo se relaciona às recomendações de testes diagnósticos para investigação da sífilis que compõem o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)<sup>1</sup> e o Manual Técnico para Diagnóstico de Sífilis.<sup>2</sup> Para a construção do PCDT e do Manual, foram realizadas a seleção e a análise das evidências disponíveis na literatura e discussão em um painel de especialistas para elaboração das recomendações. O referido Manual foi aprovado em portaria ministerial,<sup>3</sup> e o PCDT, pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec),<sup>4</sup> tendo sido atualizado pelo grupo de especialistas em IST em 2020.<sup>1</sup>

*Durante a evolução natural da sífilis, períodos de atividade com características clínicas, imunológicas e histopatológicas distintas são intercalados por períodos de latência, quando não há sinais ou sintomas, o que torna fundamental o acesso à testagem para auxiliar o diagnóstico precoce.*

## Introdução

A sífilis é uma IST causada pelo *Treponema pallidum*, bactéria exclusiva do ser humano, cuja transmissão ocorre pelo contato sexual e por transmissão vertical, podendo ser transmitida, raramente, por transfusão de sangue ou acidente ocupacional.<sup>1,5-8</sup>

Durante a evolução natural da doença, ocorrem períodos de atividade com características clínicas, imunológicas e histopatológicas distintas, intercalados por períodos de latência, quando não há sinais ou sintomas, fato este que torna fundamental o acesso constante à testagem para auxiliar o diagnóstico precoce.<sup>1</sup> A sífilis congênita caracteriza-se como um dos maiores desafios da assistência pré-natal, implicando a necessidade de busca de diagnóstico e tratamento corretos durante a gestação para a prevenção da transmissão vertical.<sup>1,8,9</sup>

Apesar de contar com tratamento disponível desde o final da década de 1930 e da ausência de resistência do *T. pallidum* à penicilina, a sífilis ainda representa um problema de saúde pública mundial, de tendência epidêmica crescente, principalmente nos países em desenvolvimento. Em 2016, ocorreram mundialmente cerca de 6,3 milhões de novos casos.<sup>10</sup> No Brasil, em 2018 foram notificados 158.051 casos de sífilis adquirida e 62.599 casos de sífilis em gestantes. Nesse mesmo ano, ocorreram 26.219 casos de sífilis congênita e 241 óbitos, com taxa de incidência de 9/1.000 nascidos vivos e taxa de mortalidade de 8,2/100.000 nascidos vivos.<sup>11</sup>

No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a universalização do acesso às ações e serviços de saúde tem por desafio a incorporação tecnológica, a gestão de insumos de diagnóstico e tratamento e a normatização de diretrizes e parâmetros clínicos e laboratoriais. Estes se materializam em componentes fundamentais do cuidado integral, da vigilância, do controle e da resposta à sífilis por sua condição histórica,<sup>1,2</sup> pelo crescente número de casos e por seus impactos diretos na mortalidade materna e infantil,<sup>11</sup> fato que estabeleceu seu enfrentamento como objetivo de tratados internacionais e compromissos nacionais pactuados.

Este artigo objetiva sistematizar e atualizar os conteúdos presentes nas diretrizes nacionais que buscam a qualificação das práticas de testagem e diagnóstico da sífilis.

## Tipos de testes diagnósticos para investigação da sífilis

O diagnóstico da sífilis baseia-se em testes para detecção direta do patógeno ou em testes imunológicos.<sup>2,6-8</sup> Apesar de o patógeno causador da sífilis ser uma bactéria, o cultivo *in vitro* sustentado ainda é complexo, não sendo viável para o uso no diagnóstico da infecção.<sup>2</sup>

A detecção direta é útil para diagnóstico da sífilis primária e congênita precoce e auxilia no diagnóstico da sífilis secundária, pois esses estágios da infecção apresentam lesões de pele ou mucosa que contêm exsudato com grande quantidade do patógeno.<sup>1,2</sup> Os métodos para detecção direta de *T. pallidum* incluem técnicas de microscopia e testes de amplificação de ácido nucleico (*nucleic acid amplification test*, NAAT),

que possuem a vantagem de se tornarem positivos de uma a três semanas antes dos testes imunológicos.<sup>8</sup>

A microscopia de campo escuro busca identificar *T. pallidum* com base na sua morfologia e motilidade características, em amostras analisadas imediatamente após a coleta. Embora a metodologia seja de baixo custo, a análise requer um microscópio com condensador de campo escuro e profissionais experientes na análise da lâmina, o que pode limitar seu uso.<sup>13,14</sup> As microscopias de material corado e de imunofluorescência direta têm-se tornado pouco utilizadas no Brasil, pois a coloração com prata para detecção de espiroquetas possui baixa sensibilidade, não sendo específica para *T. pallidum*,<sup>15</sup> e os insumos para marcação com fluoróforos estão cada vez mais escassos.<sup>16</sup>

Os NAAT possuem bom desempenho para detecção de *T. pallidum* em amostras de lesões, tecidos e líquor, e podem ser uma alternativa para o diagnóstico. No Brasil, já existem metodologias validadas e registradas para a investigação de *T. pallidum* em úlceras genitais, e que estão sendo analisadas para incorporação ao SUS.<sup>17,18</sup>

Os testes imunológicos que detectam anticorpos em amostras de sangue total, soro ou plasma são os mais comumente utilizados para auxiliar no diagnóstico da sífilis e podem ser classificados em testes treponêmicos e testes não treponêmicos.<sup>1,2</sup>

Os testes não treponêmicos detectam anticorpos anticardiolipínicos (IgM e IgG) por meio de uma reação de floculação, na qual estes se ligam às micelas da suspensão antigênica compostas por cardiolipina, lecitina e colesterol. Esses testes são semiquantitativos e as amostras reagentes precisam ser diluídas (fator 2), com emissão do resultado conforme última titulação com reatividade (ex.: 4, 8, ..., 128) ou diluição (ex.: 1:4, 1:8, ..., 1:128). Os testes não treponêmicos não possuem um ponto de corte para definição de sífilis; consequentemente, qualquer valor de título deve ser investigado.<sup>1,2,14</sup>

Entre os testes não treponêmicos, o primeiro a ser padronizado foi o *veneral disease research laboratory* (VDRL), que utiliza a preparação padrão de antígeno previamente mencionada. O antígeno foi posteriormente modificado com adição de cloreto de colina e ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), dando origem ao *unheated serum reagin* (USR), que possui maior estabilidade na suspensão antigênica e permite a análise de soro sem inativação. Outra modificação na

suspensão antigênica foi a incorporação de partículas de carvão no teste *rapid plasma reagin* (RPR), que permitem a amplificação da floculação, descartando a necessidade de leitura do resultado em microscópio. O *toluidine red unheated serum test* (TRUST) utiliza partículas de vermelho de toluidina ao invés de carvão na composição da suspensão antigênica.<sup>2,6,8,14</sup>

Todas as amostras submetidas aos testes não treponêmicos devem ser testadas puras e diluídas para eliminar a ocorrência de resultados falso-não reagentes devido ao fenômeno prozona, quando há um desequilíbrio entre o quantitativo de抗ígenos e anticorpos na reação.<sup>2,8,19,20</sup> Reações falso-reagentes em testes não treponêmicos para sífilis também podem ocorrer, pois os anticorpos anticardiolipina podem ser produzidos em decorrência de outros agravos que também causam destruição celular, tais como lúpus eritematoso sistêmico, hepatite crônica, malária e hanseníase, entre outros.<sup>8,19,20</sup>

Os testes não treponêmicos são úteis para investigação de sífilis ativa e monitoramento do tratamento, por meio da comparação do título do diagnóstico com títulos do pós-tratamento. Esses testes apresentam positividade diminuída na sífilis primária, sífilis latente tardia e sífilis terciária, pois se tornam reagentes cerca de seis semanas após a infecção e tendem a diminuir a reatividade nos estágios tardios da doença, mesmo sem tratamento.<sup>5</sup>

Os testes treponêmicos baseiam-se na detecção de anticorpos produzidos pelo hospedeiro em resposta imunológica (anticorpos IgM e IgG) aos componentes antigênicos próprios de *T. pallidum* e podem ser do tipo *fluorescent treponemal antibody absorption* (FTA-Abs), *T. pallidum particle agglutination* (TPPA), *T. pallidum haemagglutination assay* (TPHA), imunoensaios enzimáticos e suas modificações, além de testes rápidos imunocromatográficos.<sup>2,5,8</sup>

Os testes rápidos são de fácil execução, não necessitam de infraestrutura laboratorial e podem ser realizados por qualquer pessoa capacitada. Eles possuem grande utilidade na atenção primária em saúde, maternidades e locais de difícil acesso a laboratório e, por fornecerem resultados em até 30 minutos, eliminam o risco de perda do usuário pelo não retorno ao atendimento.<sup>1,2,8</sup> O bom desempenho dos testes rápidos está diretamente relacionado à capacitação dos profissionais e ao rigoroso cumprimento de todas as etapas preconizadas pelo fabricante, incluindo

armazenamento dos *kits*, coleta das amostras, execução dos testes e interpretação dos resultados. Além disso, é muito importante que sejam instituídos processos para garantia da qualidade dos resultados obtidos nos testes rápidos de sífilis.<sup>2,8</sup> No Brasil, o Ministério da Saúde realiza o monitoramento da qualidade dos resultados dos testes conforme ilustrado na Figura 1, em que estão presentes (1) as avaliações periódicas da acurácia dos testes registrados no país, incluindo testes rápidos, em parceria com laboratórios de referência; (2) a disponibilidade da plataforma Telelab, que oferece a capacitação a distância aos profissionais da saúde, formada por videoaulas e manuais que apresentam conteúdos sobre informações gerais das infecções, diretrizes de diagnóstico e procedimentos de testagem rápida; (3) o programa de Avaliação Externa da Qualidade para Testes Rápidos, que avalia o conhecimento dos profissionais sobre as diretrizes de diagnóstico e a qualidade de execução dos testes rápidos, com finalidade educativa e não punitiva; e (4) o monitoramento mensal de possíveis intercorrências com os testes rápidos fornecidos pelo Ministério da Saúde na rotina dos serviços de saúde.

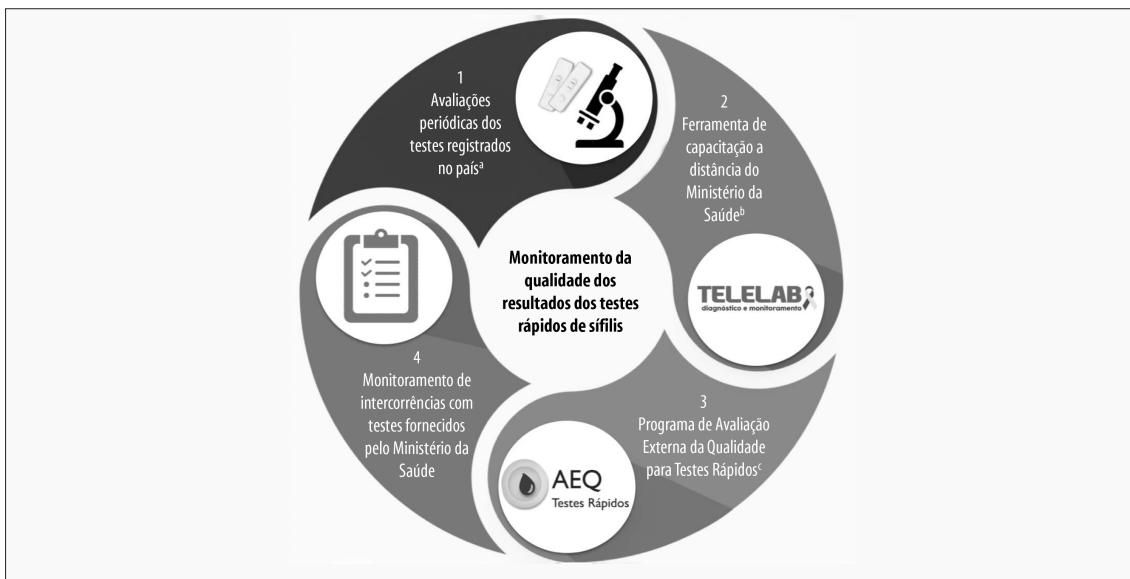
Os testes treponêmicos são os primeiros testes imunológicos a se positivarem e tendem a apresentar melhor sensibilidade e especificidade quando

comparados aos testes não treponêmicos.<sup>5,8,21</sup> Os testes treponêmicos não podem ser usados para distinguir uma infecção ativa de uma infecção passada e não são úteis no monitoramento do tratamento, pois a maioria dos indivíduos com sífilis produz anticorpos treponêmicos que persistem ao longo da vida, mesmo depois do tratamento.<sup>8,16</sup> Assim, mesmo após tratamento adequado, o teste treponêmico tende a ficar positivo na maioria dos indivíduos.

Testes treponêmicos que detectam somente anticorpos IgM específicos não são recomendados para diagnóstico de sífilis, porque, embora apareçam na primeira resposta imune humoral pós-infecção, também são encontrados no período de latência e estágios tardios, limitando o valor da sua detecção no diagnóstico, além disso, a detecção de IgM tem baixa sensibilidade (50%).<sup>5,8</sup>

### Utilização dos testes para investigação de sífilis

Para definição do diagnóstico de sífilis, é necessário correlacionar dados clínicos, resultados de testes diagnósticos, histórico de infecções passadas, registro de tratamento recente e investigação de exposição a risco.<sup>1</sup>



Notas: a) Os testes avaliados e a metodologia de análise estão publicados em artigos científicos<sup>43</sup>; b) Informações sobre a metodologia da plataforma e os cursos estão disponíveis em <http://www.telelab.aids.gov.br>; c) Informações sobre a organização, abrangência e critérios de avaliação estão disponíveis em <http://www.qualitr.paginas.ufsc.br>.

**Figura 1 – Monitoramento da qualidade dos resultados dos testes rápidos de sífilis pelo Ministério da Saúde**

Os testes diagnósticos para sífilis podem ser utilizados para o rastreio de pessoas assintomáticas ou para investigação de pessoas sintomáticas. A positividade dos testes pode variar, a depender da capacidade de produção de anticorpos pelo organismo da pessoa com sífilis, do estágio da infecção e do teste diagnóstico utilizado.<sup>2,7,8</sup>

Na sífilis primária, quando há presença do cancro duro, a visualização dos treponemas poderá ser anterior à soroconversão, devido à janela imunológica.<sup>5,6,8</sup> Testes imunológicos com resultados negativos e persistência de suspeita de infecção deverão ser repetidos com coleta de uma nova amostra após 30 dias, para avaliação da soroconversão e monitoramento da resposta ao tratamento, quando instituído.<sup>1</sup>

Na sífilis secundária, a positividade dos testes imunológicos é de 100% para praticamente todos eles, sendo este o período da infecção em que se encontram os títulos mais elevados nos testes não treponêmicos. Nessa fase, também podem ser realizados exames diretos (preferencialmente testes moleculares, quando disponíveis) com amostras de lesões de pele e mucosa, que são bem características e ricas em treponemas.<sup>5-8</sup>

A evolução da infecção não tratada levará a uma fase de latência, em que há o desaparecimento dos sinais e sintomas. Na sífilis latente, os testes treponêmicos permanecem com alta positividade, enquanto nos testes não treponêmicos a positividade vai decaindo, culminando na diminuição dos títulos de anticorpos encontrados e, eventualmente, na negativação destes.<sup>5-8</sup>

Após o período de latência, a infecção pode entrar na fase terciária, na qual os testes imunológicos irão se comportar de forma semelhante à da sífilis latente. Nesse estágio, a investigação do treponema em diversos órgãos do corpo humano afetados pelo treponema também pode ser útil.<sup>5-8</sup>

### **Algoritmos compostos por testes imunológicos para auxiliar no diagnóstico da sífilis**

De maneira sucinta, os algoritmos iniciam-se com testes não treponêmicos (abordagem clássica – Figura 2) ou com testes treponêmicos (abordagem reversa – Figura 3), podendo ser automatizados, manuais ou rápidos. Quando o teste inicial é reagente,

realiza-se o segundo teste, que deve ser um teste treponêmico na abordagem clássica, ou um teste não treponêmico na abordagem reversa. Nas situações em que há discordância entre o resultado dos dois testes, para melhor orientação do profissional clínico, a amostra deve ser submetida a um terceiro teste de metodologia treponêmica diferente do teste anteriormente realizado. É importante que o laudo contenha os resultados individuais de cada teste, com observações pertinentes para o profissional clínico, incluindo a reatividade dos testes não treponêmicos em títulos ou diluições. Essa informação é imprescindível para monitoramento do tratamento e avaliação de eventual reinfecção.<sup>2,5-7,22</sup>

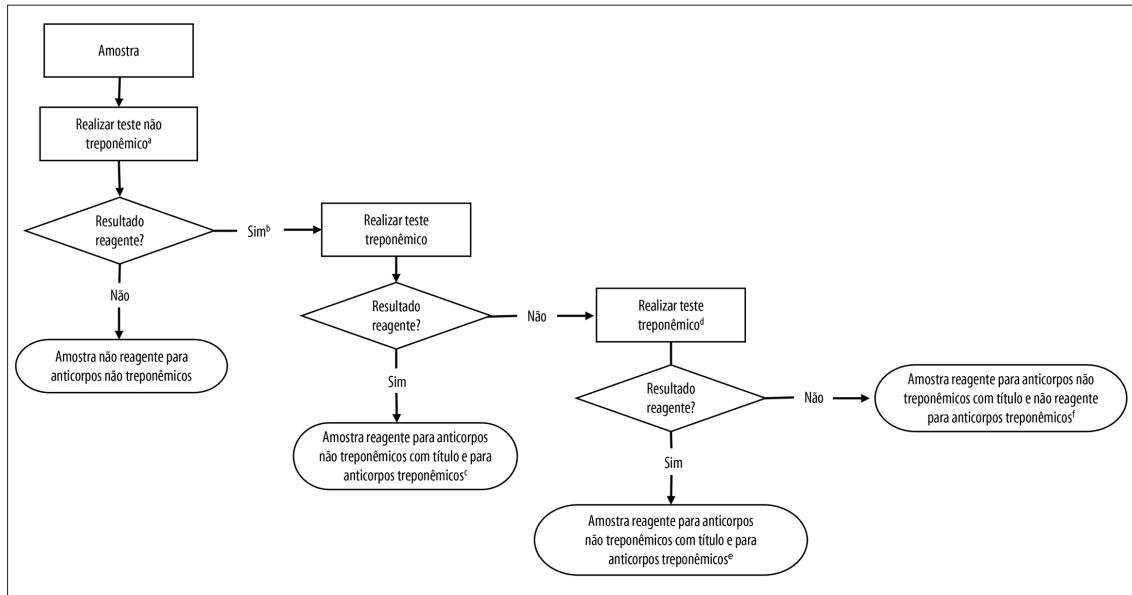
Algoritmo com abordagem reversa é preferencial para investigação de novos casos, pois os testes treponêmicos tornam-se positivos antes dos testes não treponêmicos.<sup>5,8</sup> Entretanto, se houver histórico de sífilis, recomenda-se iniciar a investigação com a abordagem clássica, devido à permanência da positividade dos testes treponêmicos ao longo da vida, na maioria dos casos de sífilis, independentemente de terem sido tratados ou não.<sup>2,7</sup>

Quando realizados testes laboratoriais, é importante que a coleta da amostra e entrega do resultado ao paciente ocorram prioritariamente no serviço de assistência, evitando o deslocamento da pessoa até o laboratório. A instituição desse fluxo, bem como a utilização de testes rápidos como primeiro teste, amplia o acesso e adesão aos cuidados em saúde.<sup>1</sup>

### **Testes para o monitoramento do tratamento da sífilis**

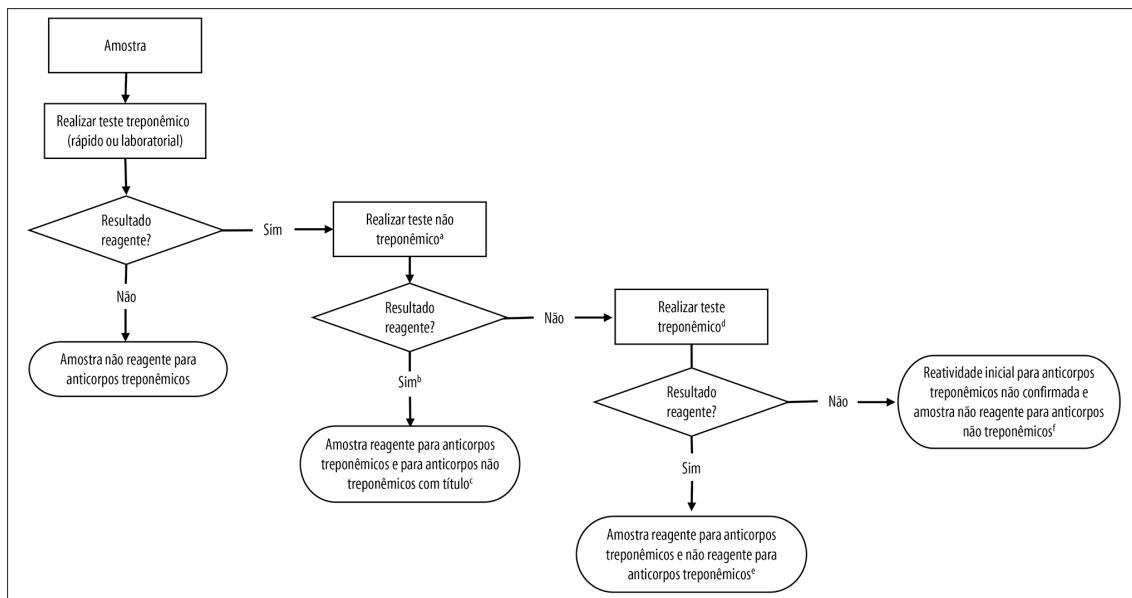
Os testes não treponêmicos (ex.: RPR, VDRL) são utilizados para o monitoramento após o tratamento (controle de cura) da sífilis, pois tendem a diminuir sua reatividade quando há sucesso no tratamento, ou a aumentar seus títulos nos casos de falha ou reinfecção.<sup>5,6,13</sup> As boas práticas de testagem recomendam que, preferencialmente, o método utilizado no monitoramento seja o mesmo do diagnóstico, e que idealmente sejam executados pelo mesmo laboratório.<sup>2,6</sup>

A testagem com testes não treponêmicos deve ser realizada no início do tratamento (idealmente no primeiro dia), pois os títulos podem aumentar significativamente se o tratamento for iniciado somente



Notas: a) Amostra deve ser testada pura e diluída para se eliminar a possibilidade do fenômeno prozona; b) Amostra deve ser diluída em fator 2 e submetida ao teste não treponêmico novamente. Resultado deverá ser fornecido em valor de títulos (ex: 2, 4, 8,...128) ou da última diluição (ex: 1:2, 1:4, 1:8,...,1:128) que apresentou reatividade; c) A detecção de anticorpos não treponêmicos e treponêmicos é sugestiva de sífilis ativa; d) Teste treponêmico com metodologia diferente do teste treponêmico já empregado no fluxograma como segundo teste. Se terceiro teste não estiver disponível, liberar resultados de cada teste individualmente para avaliação e conduta clínica; e) A detecção de anticorpos não treponêmicos e treponêmicos é sugestiva de sífilis ativa. Provável resultado falso-não reagente no primeiro teste treponêmico realizado; f) Provável resultado falso-reagente para sífilis no teste não treponêmico. Avaliar outras condições clínicas além da sífilis que podem gerar resultados reagentes nos testes não treponêmicos.

**Figura 2 – Algoritmo com abordagem clássica para diagnóstico de sífilis (iniciando-se com teste não treponêmico)**



Notas: a) Amostra deve ser testada pura e diluída para se eliminar a possibilidade do fenômeno prozona; b) Amostra deve ser diluída em fator 2 e submetida ao teste não treponêmico novamente. Resultado deverá ser fornecido em valor de títulos (ex: 2, 4, 8,...128) da última diluição (ex: 1:2, 1:4, 1:8,...,1:128) que apresentou reatividade; c) A detecção de anticorpos treponêmicos e não treponêmicos é sugestiva de sífilis ativa; d) Teste treponêmico com metodologia diferente do teste treponêmico já empregado no fluxograma como primeiro teste. Se não disponível, liberar resultados de cada teste individualmente para avaliação e conduta clínica; e) A detecção somente de anticorpos treponêmicos é sugestiva de sífilis recente ou catriz sorológica. Avaliar exposição de risco, sinais e sintomas e histórico de tratamento de sífilis para definição de conduta clínica; f) Ausência de detecção de anticorpos não treponêmicos e a não confirmação de reatividade de anticorpos treponêmicos é sugestiva de ausência de sífilis. Provável ocorrência de resultado falso-reagente no primeiro teste treponêmico realizado.

**Figura 3 – Algoritmo com abordagem reversa para diagnóstico de sífilis (iniciando-se com teste treponêmico)**

alguns dias após o diagnóstico. O registro do título desse exame servirá como base para o monitoramento clínico e laboratorial.<sup>23</sup>

Somente variações de titulação nos testes não treponêmicos de mais ou menos duas diluições possuem relevância clínica. Variações no resultado em apenas uma diluição (ex.: RPR com reatividade 1:8 ao diagnóstico e reatividade 1:4 ou 1:16 no monitoramento do tratamento) podem representar apenas uma diferença de interpretação laboratorial.<sup>24</sup>

A negativação do teste não treponêmico (sororrever-são) é mais comum quando o tratamento é realizado em estágios mais recentes da infecção (sífilis primária e início de sífilis secundária). A queda da titulação em resposta ao tratamento pode ser mais lenta nos casos de tratamento de sífilis tardia.<sup>25</sup>

A persistência de resultados reagentes em testes não treponêmicos após o tratamento adequado e com queda prévia da titulação em pelo menos duas diluições, quando descartada nova exposição de risco durante o período analisado, é chamada de “cicatriz sorológica” e não caracteriza falha terapêutica. É importante observar esses critérios porque títulos baixos não necessariamente refletem cicatriz sorológica.<sup>5,7,8</sup>

A avaliação da presença de novos sinais e sintomas clínicos, da epidemiologia (reexposição) e do histórico de tratamento (duração, adesão e esquema terapêutico) é fundamental, pois muitas vezes é difícil distinguir entre reinfeção, reativação e cicatriz sorológica.<sup>1</sup>

### Testes diagnósticos para investigação da neurosífilis

A bactéria *T. pallidum* se espalha para o sistema nervoso central poucos dias após a exposição.<sup>26</sup> A neurosífilis pode ocorrer a qualquer momento no curso da sífilis e não deve ser considerada apenas uma manifestação de sífilis “terciária”. As formas iniciais de neurosífilis ocorrem dentro de meses até os primeiros anos após a infecção primária e afetam as meninges e os vasos sanguíneos, enquanto as formas tardias ocorrem anos a décadas após a infecção primária e também afetam o parênquima cerebral e a medula espinhal.<sup>26,27</sup>

O diagnóstico da neurosífilis é baseado em uma combinação de achados clínicos, alterações do líquido cefalorraquidiano (LCR) e resultado do VDRL no LCR. Por não haver teste de referência

(padrão ouro) que tenha boa sensibilidade e especificidade, o diagnóstico de neurosífilis continua a ser um desafio na prática clínica.<sup>1,5,6,27,28</sup>

O VDRL é o teste de escolha para investigação da neurosífilis.<sup>27-29</sup> A sensibilidade do VDRL no LCR varia de 50% a 70%; esses valores podem ser 30% menores se o teste utilizado for o RPR.<sup>26,28,30</sup> Um VDRL reagente no LCR confere diagnóstico de neurosífilis, embora haja possibilidade de encontrar resultados falso-reagentes em algumas situações (ex.: tripanossomíase, malária cerebral e carcinomatose meníngea).<sup>8,31-33</sup>

Os testes treponêmicos, mesmo que apresentem alta sensibilidade, não são muito úteis, pois mantêm-se reagentes pela vida toda e apresentam especificidade muito variável no LCR.<sup>28</sup> Portanto, não se recomenda a solicitação de rotina desse teste, principalmente no atual cenário epidemiológico brasileiro.<sup>1,2</sup>

É raro encontrar pacientes com neurosífilis que não apresentem pleocitose na análise do LCR, sendo o aumento linfomonocitário o mais comum.<sup>34</sup> Níveis de proteína no LCR não são sensíveis e específicos para neurosífilis, mas sua normalização é importante para o monitoramento pós-tratamento.<sup>34-37</sup>

### Testes diagnósticos para investigação da sífilis congênita

Para o diagnóstico da sífilis congênita, deve-se avaliar a história clínico-epidemiológica da mãe, realizar exame físico detalhado da criança e avaliar os resultados dos testes laboratoriais e dos exames radiológicos.<sup>1,38</sup>

Quando houver histórico de sífilis em gestante, independentemente do tratamento da mãe, devem-se comparar os resultados de testes não treponêmicos em sangue periférico do recém-nascido e da mãe, coletados simultaneamente e utilizando-se o mesmo método.<sup>1</sup> Os testes não treponêmicos do recém-nascido não devem ser realizados com amostra de cordão umbilical, dada a mistura do sangue do recém-nascido com o materno.<sup>1,2,6</sup>

Tem-se indicativo de sífilis congênita somente quando o resultado dos testes não treponêmicos da amostra do recém-nascido for maior do que o da mãe em, pelo menos, duas diluições (ex.: materno 1:4, recém-nascido ≥1:16), devido à possibilidade da passagem de anticorpos IgG maternos para o bebê durante a gestação.<sup>1,2,5,8</sup>

Quando observados sinais e sintomas na criança, também podem ser realizados exames diretos para pesquisa de *T. pallidum* em amostras de material coletado de lesões cutâneo-mucosas ou de secreção nasal, ou, ainda, amostras de biópsia ou necropsia, quando for o caso.<sup>5,8</sup> Crianças com sífilis congênita devem ser avaliadas com uma série de exames adicionais, com destaque para a análise de LCR, considerando-se os achados para o diagnóstico de neurosífilis anteriormente descritos.<sup>1</sup>

Não se devem utilizar testes treponêmicos até os 18 meses de idade, pois não há correlação entre a positividade dos testes treponêmicos do recém-nascido e da mãe que possa sugerir sífilis congênita.<sup>18,21</sup> Testes que detectam anticorpos treponêmicos IgM (ex: FTA-Abs IgM, imunoensaios enzimáticos IgM) também não são recomendados para diagnóstico da sífilis congênita, porque, embora não ultrapassem a barreira placentária, esses anticorpos não são detectados em todos os casos de sífilis congênita, o que pode implicar o não tratamento de crianças com sífilis.<sup>1,5,6</sup>

### Perspectivas futuras de inovação na rotina de testagem para investigação de sífilis

Ocorreram muitos avanços na área de testes diagnósticos das diferentes infecções, incluindo os de sífilis. Tais progressos permitiram novas abordagens no diagnóstico e monitoramento da doença, ampliando o acesso à testagem e fornecendo ferramentas que auxiliam a tomada de decisão em relação ao paciente.

Os testes rápidos para investigação concomitante de HIV e sífilis apresentam boa sensibilidade para a detecção de anticorpos contra o HIV, mas demonstram sensibilidade moderada (embora adequada) para a detecção de anticorpos treponêmicos.<sup>39</sup> O uso de tais testes pode otimizar a rotina em serviços de saúde e garantir a testagem para sífilis nos programas de pré-natal conforme as diretrizes aplicadas no Brasil, especialmente em áreas de difícil acesso a uma rede laboratorial eficaz.<sup>9</sup>

Versões laboratoriais de testes rápidos capazes de detectar simultaneamente anticorpos não treponêmicos e treponêmicos já estão disponíveis para uso. Revisões sistemáticas realizadas sugerem que a versão laboratorial de tais testes possui sensibilidade e especificidade similar à dos testes tradicionais.<sup>40</sup> Já os testes rápidos

possuem sensibilidade reduzida quando comparados às metodologias laboratoriais para a detecção de anticorpos não treponêmicos<sup>41</sup> e não fornecem valores de titulação dos anticorpos, o que dificulta a diferenciação de uma sífilis ativa ou de um processo de cura.<sup>1</sup>

Versões automatizadas de RPR já foram desenvolvidas mundialmente, sendo ainda necessárias validações dessa metodologia para sua incorporação à rotina laboratorial.<sup>42</sup>

A utilização de NAAT do tipo multiplex permite a detecção de um ou mais patógenos simultaneamente em uma única amostra, com pouco ou nenhum custo adicional no valor final, e favorece o diagnóstico oportuno de outros patógenos além de *T. pallidum*, com direcionamento correto no tratamento das úlceras genitais.<sup>5</sup>

### Considerações finais

O diagnóstico de sífilis requer a combinação de dados clínicos, resultados de testes diagnósticos, histórico de infecções passadas, registro de tratamento recente e investigação de exposição a risco. Os testes diagnósticos contemplam exames diretos e testes imunológicos (treponêmicos e não treponêmicos). Os exames diretos são úteis para identificação de *T. pallidum* em lesões. Os testes imunológicos devem ser empregados conforme os algoritmos convencional ou reverso, com combinação de dois ou mais testes. Os testes não treponêmicos também são úteis para monitoramento do tratamento e diagnóstico de neurosífilis e sífilis congênita. A descentralização da testagem rápida para serviços de atenção primária à saúde e maternidades pode proporcionar o diagnóstico com brevidade e o tratamento adequado, sobretudo quando se tratar de gestantes e populações com maior vulnerabilidade à sífilis.

### Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram na concepção e delineamento do artigo. Gaspar PC redigiu a primeira versão do manuscrito. Gaspar PC, Bigolin A e Bazzo ML revisaram criticamente o manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

## Agradecimento

Os autores agradecem aos membros do grupo técnico de especialistas responsáveis pela elaboração do PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST em 2020 pela contribuição substancial para a realização deste trabalho.

## Referências

1. Ministério da Saúde (BR). 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) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [cited 2020 out 26]. 131 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>
2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. Manual técnico para diagnóstico da sífilis [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [cited 2020 out 26]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/manual-tecnico-para-diagnostico-da-sifilis>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 2.012, de 19 de outubro de 2016. Aprova o Manual Técnico para o Diagnóstico da Sífilis e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 20 out 2016 [cited 2020 out 26]; Seção 1:25. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/portaria-no-2012-de-19-de-outubro-de-2016>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 42, de 5 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 8 out 2018 [cited 2020 out 26]; Seção 1:88. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/Portaria\\_SCTIE\\_N42\\_05\\_10\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/Portaria_SCTIE_N42_05_10_2018.pdf)
5. World Health Organization - WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2020 Jun 20]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840\\_eng.pdf;jsessionid=89BC7AF948F36261070A5DB66F-3CF2BA?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840_eng.pdf;jsessionid=89BC7AF948F36261070A5DB66F-3CF2BA?sequence=1)
6. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep [Internet]. 2015 [cited 2020 Jun 1]; 64(RR-03):1-137. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5885289/>
7. Hook EW. Syphilis. Lancet [Internet]. 2017 Apr [cited 2020 Jul 1]; 389(10078):1550-7. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32411-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32411-4)
8. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2017 Oct [cited 2020 Jun 25]; 3:17073. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.73>
9. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [cited 2020 out 26]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv>
10. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abud-Raddad L, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ [Internet]. 2019 Aug [cited 2020 Jun 8]; 97(8):548-62. Available from: <https://www.who.int/bulletin/volumes/97/8/18-228486/en/>
11. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Sífilis |

2019. Bol Epidemiol [Internet]. 2019 [citado 2020 jun 20]; especial. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-sifilis-2019>
12. Edmondson DG, Hu B, Norris SJ. Long-term in vitro culture of the syphilis spirochete *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *mBio* [Internet]. 2018 Jun [cited 2020 Jun 4]; 9(3):e01153-18. Available from: <https://doi.org/10.1128/mBio.01153-18>
  13. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 1995 Jan [cited 2020 Jun 29]; 8(1):1-21. Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR.8.1.1-21.1995>
  14. Larsen S, Pope V, Johnson RE, Kennedy EJ. A manual of tests for syphilis. 9th ed. Washington, DC: American Public Health Association; 1998.
  15. Buffet M, Grange PA, Gerhardt P, Carlotti A, Calvez C, Bianchi A, et al. Diagnosing *Treponema pallidum* in secondary syphilis by PCR and immunohistochemistry. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2020 Jun 3]; 127(10):2345-50. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700888>
  16. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol* [Internet]. 2005 Jan [cited 2020 Jun 16]; 16(1):45-51. Available from: <https://doi.org/10.1155/2005/597580>
  17. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočnik M, et al. European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2020 Jul 2]; 28(12):1581-93. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdv.12734>
  18. Zhou C, Zhang X, Zhang W, Duan J, Zhao F. PCR detection for syphilis diagnosis: Status and prospects. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Jun 22]; 33(5):e22890. Available from: <http://doi.org/10.1002/jcla.22890>
  19. Berkowitz K, Baxi I, Fox HE. False-negative syphilis screening: the prozone phenomenon, nonimmune hydrops, and diagnosis of syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1990 Sep [cited 2020 Jun 6]; 163(3):975-7. Available from: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)91107-n](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)91107-n)
  20. Morshed MG, Singh AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. *Clin Vaccine Immunol* [Internet]. 2015 Feb [cited 2020 Jun 6]; 22(2):137-47. Available from: <https://doi.org/10.1128/CVI.00681-14>
  21. Singh AE, Guenette T, Gratrix J, Bergman J, Parker P, Anderson B et al. Seroreversion of treponemal tests in infants meeting Canadian surveillance criteria for confirmed early congenital syphilis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2013 Mar [cited 2020 Jun 15]; 32(3):199-202. Available from: <http://doi.org/10.1097/INF.0b013e318273599c>
  22. Organización Panamericana de la Salud - OPAS. Orientación para el diagnóstico de la sífilis en América Latina y el Caribe: cómo mejorar la adopción, interpretación y calidad del diagnóstico en diferentes entornos clínicos [Internet]. Washington, DC: OPAS; 2015 [cited 2020 out 26]. Disponible em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/7707>
  23. Holman KM, Wolff M, Seña AC, Martin DH, Behets F, Van Damme F, et al. Rapid plasma reagin titer variation in the 2 weeks after syphilis therapy. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2012 Aug [cited 2020 Jun 30]; 39(8):645-7. Available from: <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3182536574>
  24. World Health Organization - WHO. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2020 Jun 30]. Available from: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/syphilis-treatment-guidelines/en/>
  25. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA* [Internet]. 2014 Nov [cited 2020 Jun 17]; 312(18):1905-17. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13259>
  26. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009 Mar [cited 2020 Jun 4]; 48(6):816-21. Available from: <https://doi.org/10.1086/597096>
  27. Marra CM. Neurosyphilis. Continuum (Minneapolis, Minn.) [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Jun 20]; 21(6):1714-28. Available from: <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31824b1cde>
  28. Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Jun 9]; 381(14):1358-63. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906228>
  29. Marra CM, Tantalo LC, Maxwell CL, Ho EL, Sahi SK, Jones T. The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2012 Jun [cited 2020 Jun 25]; 39(6):453-7. Available from: <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31824b1cde>

30. Marra CM, Maxwell CL, Dunaway SB, Sahi SK, Tantalo LC. Cerebrospinal fluid Treponema pallidum particle agglutination assay for neurosyphilis diagnosis. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2017 Jun [cited 2020 Jun 13]; 55(6):1865-70. Available from: <https://doi.org/10.1128/JCM.00310-17>
31. Chesney SOU, Kemp JE. Incidence of Spirocheta pallida in cerebrospinal fluid during early stage of syphilis. *JAMA* [Internet]. 1924 [cited 2020 Jun 1]:736-40. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1924.02660220001001>
32. Madiedo G, Ho KC, Walsh P. False-positive VDRL and FTA in cerebrospinal fluid. *JAMA* [Internet]. 1980 Aug [cited 2020 May 25]; 244(7):688-9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1980.03310070038026>
33. Lukehart SA, Hook EW, Baker-Zander SA, Collier AC, Critchlow CW, Handsfield HH. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* [Internet]. 1988 Dec [cited 2020 Jun 14]; 109(11):855-62. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-109-11-855>
34. Marra CM, Critchlow CW, Hook EW, Collier AC, Lukehart SA. Cerebrospinal fluid treponemal antibodies in untreated early syphilis. *Arch Neurol* [Internet]. 1995 Jan [cited 2020 Jun 25]; 52(1):68-72. Available from: <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540250072015>
35. Merritt HH, Adams RD, Solomon HC. *Neurosyphilis*. New York: Oxford University Press; 1946.
36. Musher DM. Editorial commentary: polymerase chain reaction for the tpp47 gene: a new test for neurosyphilis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Nov [cited 2020 Jun 4]; 63(9):1187-8. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw518>
37. Tuddenham S, Ghanem KG. Neurosyphilis: knowledge gaps and controversies. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2018 Mar [cited 2020 Jun 25]; 45(3):147-51. Available from: <http://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000723>
38. Peeling RW, YH. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2004 Jun [cited 2020 Jun 19]; 82(6):439-46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2622868/pdf/15356937.pdf>
39. Gliddon HD, Peeling RW, Kamb ML, Toskin I, Wi TE, Taylor MM. A systematic review and meta-analysis of studies evaluating the performance and operational characteristics of dual point-of-care tests for HIV and syphilis. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Jul 15]; 93(S4):S3-15. Available from: <https://doi.org/10.1136/septrans-2016-053069>
40. Tesfazghi MT, Anderson NW, Gronowski AM, Yarbrough ML. Clinical performance of the BioPlex 2200 syphilis total & RPR assay at a tertiary medical center with a high rate of syphilis. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Jun 25]; 57(1):e01487-18. Available from: <http://doi.org/10.1128/JCM.01487-18>
41. Marks M, Yin YP, Chen XS, Castro A, Causer L, Guy R, et al. Metanalysis of the performance of a combined treponemal and nontreponemal rapid diagnostic test for syphilis and yaws. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Jun 10]; 63(5):627-33. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw348>
42. Tesic V. Recent advances in syphilis testing. *AACC* [Internet]. Washington, D.C.: Clinical Laboratory News; 2017 [cited 2020 Oct 26]. Available from: <https://www.aacc.org/cln/articles/2017/december/recent-advances-in-syphilis-testing>
43. Bazzo ML, Motta LR, Rudolf-Oliveira RCM, Bigolin A, Golfetto L, Mesquita F, et al. Evaluation of seven rapid tests for syphilis available in Brazil using defibrinated plasma panels. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Oct 26]; 93(S4):S46-50. Available from: <https://doi.org/10.1136/septrans-2017-053177>

## Abstract

The recommendations for diagnostic tests for investigating syphilis are part of the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Comprehensive Care for People with Sexually Transmitted Infections and the Technical Manual for Syphilis Diagnosis, published by the Brazilian Ministry of Health. These recommendations were developed based on scientific evidence and discussions with a panel of experts. Aiming to contribute to the efforts of health service managers and health professionals in qualifying health care, this article presents the use of direct tests to detect *Treponema pallidum* in lesions, as well as algorithms that combine treponemal and non-treponemal antibody tests to assist in the diagnosis of syphilis. The article also covers use of non-treponemal tests to investigate neurosyphilis and guidelines for interpreting non-treponemal antibody titers in monitoring treatment and diagnosis of congenital syphilis, as well as prospects for innovations in diagnosis. The important role of rapid immunochromatographic treponemal tests for public health and for addressing syphilis is also highlighted.

**Keywords:** Syphilis; Neurosyphilis; Congenital Syphilis; Diagnosis.

## Resumen

Las recomendaciones de las pruebas de diagnóstico de sífilis forman parte del Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para la Atención Integral a las Personas con Infecciones de Transmisión Sexual y del Manual Técnico para el Diagnóstico de Sífilis, publicados por el Ministerio de Salud de Brasil. Estos documentos fueron preparados en base a la evidencia científica y discusiones con expertos. Con el objetivo de contribuir con los administradores y profesionales de la salud pública en la calificación de la atención, este artículo presenta el uso de pruebas directas para la detección de *Treponema pallidum* en lesiones, además de algoritmos que combinan pruebas treponémicas y no treponémicas para ayudar al diagnóstico. También se presentan las pruebas no treponémicas para investigar la neurosífilis y orientaciones para la interpretación de títulos de anticuerpos no treponémicos para monitorear la respuesta al tratamiento y diagnosticar la sífilis congénita, así como las perspectivas futuras para las innovaciones diagnósticas. También se enfatiza el uso de pruebas inmunocromatográficas treponémicas rápidas como una herramienta importante para la salud pública y para el enfrentamiento de la sífilis.

**Palabras clave:** Sífilis; Neurosífilis; Sífilis Congénita; Diagnóstico.

Recebido em 21/08/2020

Aprovado em 15/10/2020

Editora associada: Taís Freire Galvão –  orcid.org/0000-0003-2072-4834

# Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam corrimento vaginal

doi: 10.1590/S1679-497420210007.esp1

**Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: infections causing vaginal discharge**

**Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: infecciones que causan flujo vaginal**

**Newton Sergio de Carvalho<sup>1</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-7561-4566](https://orcid.org/0000-0001-7561-4566)

**José Eleutério Junior<sup>2</sup>** –  [orcid.org/0000-0003-4617-7269](https://orcid.org/0000-0003-4617-7269)

**Ana Gabriela Travassos<sup>3</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-9242-828X](https://orcid.org/0000-0001-9242-828X)

**Lutigardes Bastos Santana<sup>4</sup>** –  [orcid.org/0000-0003-0394-0113](https://orcid.org/0000-0003-0394-0113)

**Angélica Espinosa Miranda<sup>4</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-5556-8379](https://orcid.org/0000-0002-5556-8379)

<sup>1</sup>Universidade Federal do Paraná, Departamento de Tocoginecologia, Curitiba, PR, Brasil

<sup>2</sup>Universidade Federal do Ceará, Departamento de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>3</sup>Universidade do Estado da Bahia, Departamento de Ciências da Vida, Salvador, BA, Brasil

<sup>4</sup>Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

## Resumo

O tema corrimento vaginal é um dos capítulos que compõem o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2020. Tal documento foi elaborado com base em evidências científicas e validado em discussões com especialistas. Neste artigo, são apresentados aspectos epidemiológicos e clínicos relacionados às situações de corrimento vaginal, bem como orientações aos gestores e profissionais de saúde na triagem, diagnóstico e tratamento desses agravos, que constituem uma das principais queixas entre mulheres que procuram serviços de saúde e que podem ser causados por fatores infecciosos ou não infecciosos. Além disso, são apresentadas informações sobre estratégias para as ações de vigilância, prevenção e controle, a fim de promover o conhecimento do problema e a oferta de assistência de qualidade e tratamento efetivo.

**Palavras-chave:** Vaginite; Candidíase Vulvovaginal; Vaginose Bacteriana; Tricomoníase; Doenças Sexualmente Transmissíveis.

## Endereço para correspondência:

**Angélica Espinosa Miranda** – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, SRTVN, Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D, Edifício PO 700, Brasília, DF, Brasil. CEP: 70719-040  
*E-mail:* angelica.miranda@aufes.br



## Apresentação

O presente artigo está relacionado ao capítulo sobre infecções que causam corrimento vaginal do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), publicado pela Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde do Brasil. Para a elaboração do PCDT, são realizadas a seleção e a análise das evidências disponíveis na literatura e a discussão em um painel de especialistas. O documento foi aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e atualizado pelo grupo de especialistas em IST em 2020.<sup>1</sup>

*Em serviços que atendem casos de infecções sexualmente transmissíveis, o corrimento vaginal é o principal sintoma referido, sendo também frequente entre gestantes.*

## Aspectos epidemiológicos

Em serviços que atendem casos de IST, o corrimento vaginal é o principal sintoma referido,<sup>2-4</sup> sendo também frequente entre gestantes.<sup>5-7</sup> Entre as causas não infecciosas do problema, incluem-se aumento excessivo da eliminação de material mucoide fisiológico, presença de corpo estranho intravaginal e vaginite atrófica, a qual pode ocorrer em mulheres na pós-menopausa, durante a amamentação ou como efeito de radioterapia local em tratamento oncológico.<sup>4,7,8</sup> Outras situações podem causar prurido vulvovaginal sem corrimento, como dermatites alérgicas ou irritativas (sabonetes, perfumes e látex) ou doenças de pele (dermatite atópica, líquen e psoríase).<sup>8</sup>

Entre as causas infecciosas do corrimento vaginal, a mulher pode apresentar, simultaneamente, infecção por mais de um agente etiológico, o que ocasiona corrimento de aspecto inespecífico.<sup>4</sup> Os agentes podem se associar com vaginite ou vaginose, a depender da existência ou não de processo inflamatório. Trata-se de afecções do epitélio estratificado da vulva e vagina, cujos agentes etiológicos mais frequentes são fungos, principalmente *Candida albicans*; bactérias anaeróbicas associadas a vaginose bacteriana; e o protozoário

*Trichomonas vaginalis*. Além disso, ainda pode haver vaginose citolítica, disbiose decorrente do grande crescimento de lactobacilos e da ação lítica sobre as células escamosas,<sup>4,9</sup> além da possibilidade de ocorrência de vaginites mistas.

*C. albicans* é o agente etiológico da candidíase vulvovaginal em 80% a 92% dos casos; as espécies não *albicans* (*Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*) e *Saccharomyces cerevisiae* são menos prevalentes.<sup>9</sup> Durante a vida reprodutiva, 10% a 20% das mulheres serão colonizadas por *Candida sp.* de forma assintomática, sem requerer tratamento, uma vez que a levedura pode fazer parte do meio ambiente vaginal.<sup>10,11</sup> Dentre os fatores que predispõem à candidíase vulvovaginal, destacam-se os indicados na Figura 1. A candidíase vulvovaginal classifica-se em não complicada e complicada. A primeira ocorre quando todos os critérios a seguir estão presentes: sintomas leves/moderados e de frequência esporádica; *C. albicans* como agente etiológico; e ausência de comorbidades. A candidíase vulvovaginal complicada ocorre quando pelo menos um dos seguintes critérios estão presentes: sintomas intensos; recorrência de quatro ou mais episódios ao ano; agente etiológico não *albicans* (*C. glabrata*, *C. kruzei*); presença de comorbidades como diabetes e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*, HIV); ou gestação.<sup>4,11</sup> A maioria das candidíases vulvovaginais não são complicadas e respondem a vários esquemas terapêuticos. Todavia, observa-se a instalação da forma recorrente do agravo em 5% das mulheres.<sup>11,12</sup>

A vaginose bacteriana é a desordem mais frequente do trato genital inferior entre mulheres em idade reprodutiva e a causa mais prevalente de corrimento vaginal, sendo frequente se apresentar com odor fétido. Está associada à redução de lactobacilos e ao crescimento de inúmeras bactérias anaeróbias e facultativas, como bacilos curtos Gram variáveis, bacilos curvos Gram-negativos e cocos Gram-negativos anaeróbicos, com variação individual, principalmente, de *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Bifidobacterium*, *Dialister*, *Mobiluncus*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma* e três espécies de *Clostridium* conhecidas como bactérias associadas à vaginose bacteriana (*bacterial vaginosis associated bacteria*, BVAB 1 a 3).<sup>13</sup> Determinadas alterações do microbioma vaginal (disbiose) podem se

Gravidez
Obesidade
Diabetes mellitus (descompensado)
Uso de corticoides
Uso de antibióticos
Uso de contraceptivos orais
Uso de imunossupressores ou quimio/radioterapia
Alterações na resposta imunológica (imunodeficiência)
Hábitos de higiene e vestuário que aumentem a umidade e o calor local
Contato com substâncias alergênicas e irritantes (ex.: talcos, perfumes, sabonetes ou desodorantes íntimos)
Infecção pelo HIV

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.<sup>22</sup>

**Figura 1 – Fatores que predispõem à candidíase vulvovaginal**

associar à maior prevalência da vaginose bacteriana. Estudo sobre as características do microbioma de mulheres brasileiras em idade reprodutiva revelou o tipo de microbioma (*community-state types*, CST) correspondente a CST IV, com depleção de lactobacilos e aumento do pH vaginal em 27,4%, estando a vaginose bacteriana presente em 79,6% dos casos.<sup>14</sup>

A tricomoníase é a IST não viral mais comum, a qual acomete cerca de 140 milhões de pessoas ao ano no mundo. É causada por um parasita flagelado, *T. vaginalis*,<sup>15</sup> que acarreta mudança no microbioma vaginal, aumento da resposta inflamatória local e redução importante no número de *Lactobacillus sp.* A tricomoníase está associada ao aumento da probabilidade de transmissão do HIV.<sup>16</sup>

Em algumas ocasiões, ocorre crescimento excessivo de lactobacilos, com grande destruição de células escamosas intermediárias (citólise), associado a sintomas irritativos genitais<sup>17</sup>. Trata-se de vaginose citolítica, um quadro normalmente cíclico em mulheres em idade reprodutiva<sup>16</sup>, com prevalência de 1% a 7%, mais frequente entre 25 e 40 anos.<sup>17,18</sup>

Vaginites mistas são situações em que há presença de dois patógenos que causam os sintomas vulvovaginais. Podem ser patógenos com predileção por pH vaginal idêntico ou não. Pode haver, por exemplo, vaginite por *T. vaginalis* associada à vaginose bacteriana.<sup>19</sup> No entanto, a forma mais frequente de vaginite mista é a associação de infecção por *Candida* com vaginose bacteriana. A sua frequência varia entre 7% e 22% dos quadros de corrimientos vaginais, a depender do método diagnóstico utilizado.<sup>20</sup>

## Aspectos clínicos

A infecção e a disbiose vaginal podem estar associadas com um ou mais sintomas de variadas formas de corrimento, prurido, irritação e odor.<sup>21</sup> Por isso, é importante sempre identificar, na anamnese, aspectos relacionados à consistência, cor e alterações do corrimento, além da presença de prurido e irritação local e de odor. A investigação da história clínica deve ser minuciosa, abrangendo informações sobre comportamentos e práticas sexuais, data da última menstruação para avaliar a fase do ciclo menstrual, práticas de higiene vaginal e uso de medicamentos tópicos ou sistêmicos e outros potenciais agentes irritantes locais, além de comorbidades como diabetes e infecção pelo HIV.<sup>22</sup> Durante o exame ginecológico, o profissional de saúde deve identificar as características do fluxo vaginal observado ao exame especular e alterações presentes, como inflamação (colpite), ulcerações, edema e eritema.<sup>22</sup>

### *Candidíase vulvovaginal*

Os sinais característicos da candidíase vulvovaginal são eritema, fissuras vulvares, corrimento grumoso, com placas de cor branca aderidas à parede vaginal, edema vulvar, escoriações e lesões satélites, que podem se tornar pustulosas pelo intenso ato de se coçar.<sup>8</sup> Habitualmente, ocorre associação de vaginite e vulvite, embora as duas condições também possam se dar de forma isolada. Clinicamente, a candidíase vulvovaginal também pode associar-se com dispareunia de

introito vaginal e disúria externa, devida a irritação e lesões locais.<sup>21</sup>

#### Vaginose bacteriana

Por outro lado, na vaginose bacteriana, a mulher apresenta corrimento vaginal homogêneo e fluido, frequentemente com odor fétido. O desequilíbrio no microbioma vaginal tem sido identificado como uma alteração frequentemente associada com algumas IST, incluindo o HIV, complicações em cirurgias ginecológicas e gravidez (ruptura prematura de membranas, corioamnionite, prematuridade e endometrite pós-cesárea). Quando presente durante procedimentos invasivos, como curetagem uterina, biópsia de endométrio e inserção de dispositivo intrauterino (DIU), a vaginose bacteriana aumenta o risco de doença inflamatória pélvica.<sup>13</sup> A condição também tem sido associada ao maior risco de infecção por papiloma vírus humano (*human papillomavirus*, HPV) e lesões pré-cancerosas do colo uterino.<sup>23</sup> A redução de lactobacilos comensais está associada ao pH vaginal aumentado e ao crescimento da microbiota anaeróbia, com a produção de aminas (putrescina, cadaverina e trimetilamina) que se tornam voláteis quando mescladas com substâncias de pH alcalino, liberando essas enzimas no ambiente e exalando odor desagradável. Isso ocorre particularmente após o coito e a menstruação (que alcalinizam o conteúdo vaginal), o que pode constituir a queixa principal da mulher. No exame especular, observam-se as paredes vaginais em sua maioria íntegras, marrons e homogêneas ao teste de Schiller, banhadas por corrimento de aspecto perolado bolhoso.<sup>24</sup>

#### Tricomoníase

Os sinais e sintomas da tricomoníase consistem em corrimento vaginal intenso, amarelo-esverdeado, por vezes acinzentado, bolhoso e espumoso, acompanhado de odor fétido e prurido eventual. Em quadros mais intensos, pode haver sinusiorragia (sangramento na relação sexual) e dispureunia associadas com o processo inflamatório. Também podem ocorrer edema vulvar e sintomas urinários, como disúria.<sup>25</sup> A maioria dos casos de tricomoníase é assintomática, permanecendo sem diagnóstico ou tratamento.<sup>26</sup> Embora o processo não seja inteiramente compreendido, o protozoário pode propiciar a transmissão de outros agentes infecciosos agressivos, facilitar

doença inflamatória pélvica e vaginose bacteriana e, na gestação, quando não tratado, associar-se com rotura prematura das membranas.<sup>27</sup> No exame especular, são comumente percebidas microulcerações no colo uterino, semelhantes ao aspecto de morango ou framboesa (teste de Schiller “oncoide” ou “tigroide”). A tricomoníase pode se associar à vaginose bacteriana em ambiente anaeróbio, com volatilização de aminas e odor sugestivo.<sup>15</sup>

#### Vaginose citolítica

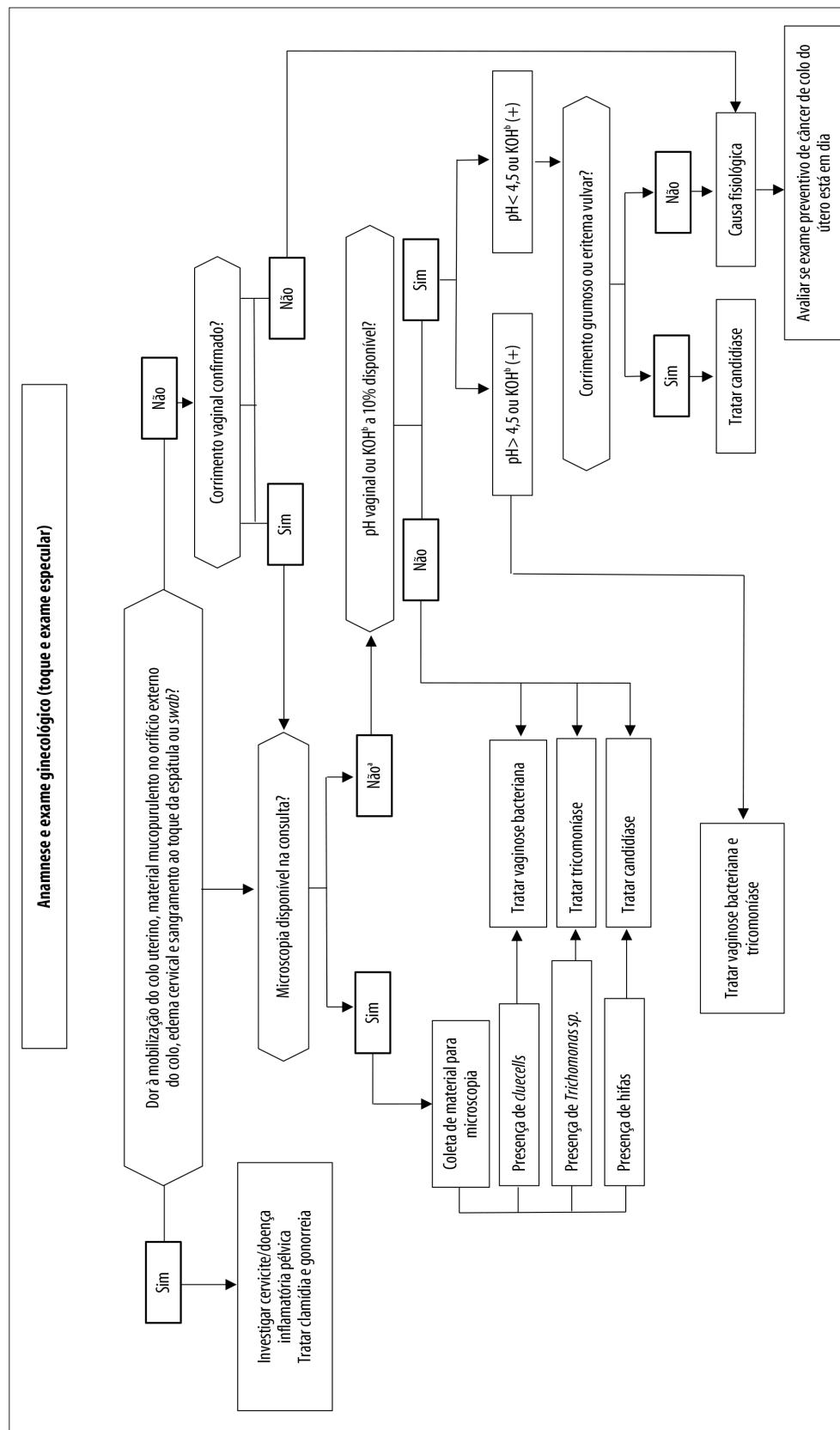
Em casos de vaginose citolítica, primariamente, os sintomas são muito semelhantes aos da candidíase vulvovaginal, quando a mulher refere irritação genital associada a um corrimento de aspecto branco a branco-amarelado, em grumos, mas frequentemente com comportamento cíclico.<sup>9</sup> O exame especular evidencia o conteúdo vaginal branco, leitoso e grumoso, aderido às paredes vaginais. O pH vaginal é menor que 4,5 e o teste de aminas é negativo.<sup>18</sup> Já na vaginite mista, o quadro clínico é bastante variável, a depender dos agentes envolvidos. No caso de vaginose bacteriana e candidíase, tanto pode haver a queixa predominante de corrimento com odor como de prurido genital.<sup>19</sup>

#### Diagnóstico

O manejo clínico das mulheres com corrimento vaginal está apresentado na Figura 2. Para elucidação diagnóstica dos agentes causadores de fluxo vaginal, é necessária anamnese seguida de exames complementares.<sup>19</sup>

#### Candidíase vulvovaginal

O diagnóstico de candidíase vulvovaginal deve ser confirmado por exames laboratoriais. O mais simples é o exame microscópico do conteúdo vaginal a fresco. Nesse procedimento, é colocada uma amostra de material colhido de parede vaginal em lâmina, a que se acrescenta uma a duas gotas de soro fisiológico ou hidróxido de potássio a 10% para melhor evidenciar os morfotipos de leveduras.<sup>28</sup> Além desse exame, outro método simples e de baixo custo é a bacterioscopia de esfregaço vaginal corado pelo método de Gram.<sup>29</sup> Nos casos de candidíase de repetição, pode ser necessária a realização de cultura para fungos (meios de Sabouraud, Nickerson ou Microstix-Candida) em amostra vaginal, com a finalidade de identificar a espécie de fungo.<sup>30</sup> Para o diagnóstico diferencial da



Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.<sup>22</sup>  
Nota: a) Quando realizada coleta para microscopia por coloração de Gram, considerar o resultado para manejo do caso; b) hidróxido de potássio.

**Figura 2 – Recomendação para o manejo de corrimento vaginal**

candidíase vulvovaginal recorrente, deve-se considerar líquen escleroso, vulvovestibulite, dermatite vulvar, vulvodínea, vaginite citolítica, vaginite inflamatória descamativa, formas atípicas de herpes genital e reações de hipersensibilidade.<sup>11</sup>

#### Vaginose bacteriana

O diagnóstico da vaginose bacteriana é baseado nos critérios de Amsel,<sup>31</sup> sendo necessária, para o diagnóstico, a observação de três dos quatro critérios a seguir: pH maior que 4,5; corrimento vaginal acinzentado e homogêneo; teste de aminas positivo; e identificação de *cluecells* no exame microscópico. Esse critério diagnóstico vem sendo substituído pelo escore de Nugent.<sup>13,32</sup> Ambos os critérios podem ser associados, embora o padrão ouro seja o procedimento laboratorial de Nugent, que utiliza coloração de Gram e sistema de pontuação objetivo, indicado como evidência II-2.<sup>32,33</sup> Esse exame atribui um escore para três morfotipos: lactobacilos, cocobacilos Gram variáveis e bacilos curvos Gram negativos. Somada a pontuação de todos os agentes, chega-se a um escore que, se for de 7 a 10, constitui diagnóstico de vaginose bacteriana. O escore de 4 a 6 é intermediário e de 0 a 3 é normal<sup>32</sup> (Figura 3).

#### Vaginose bacteriana

Em casos de tricomoníase, o diagnóstico laboratorial microbiológico mais comumente empregado na prática clínica é o exame a fresco do conteúdo vaginal em soro fisiológico, com observação do parasita

ao microscópio. Habitualmente, visualiza-se o movimento do protozoário, que é flagelado, e um grande número de leucócitos. O pH quase sempre é maior que 5,0.<sup>29</sup> Na maioria dos casos, o teste das aminas é positivo e se observam bactérias Gram-negativas na bacterioscopia, quando há testes para diagnóstico com coloração pelo método de Gram. Já o *T. vaginalis* é um protozoário flagelado corado pelas técnicas de Papanicolau ou de Giemsa. A cultura pode ser requisitada nos casos de difícil diagnóstico. Os meios de cultura são vários e incluem os de Diamond, Trichosel e InPouch TV.<sup>34</sup> O diagnóstico também pode ser realizado por meio de biologia molecular por reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*, PCR), incluindo testes multiplex que conseguem detectar mais de um patógeno e permitem identificar inclusive casos assintomáticos,<sup>15</sup> devido à sua alta sensibilidade.

O padrão atual de teste diagnóstico para vulvovaginites depende da estrutura disponível no local de atendimento. A maioria dos diagnósticos é feita de forma empírica e com base na clínica, embora a disponibilidade de microscópio para o exame a fresco seja um importante exame complementar. Os testes moleculares direcionados ao diagnóstico de vaginose bacteriana, *Candida sp.* e *T. vaginalis* têm o potencial de melhorar a precisão do diagnóstico e reduzir o tempo do resultado em comparação com a cultura.<sup>35,36</sup> Isso pode ser especialmente importante para a vaginose bacteriana, que envolve múltiplos organismos da microbiota vaginal.<sup>37</sup>

Escore <sup>a</sup>	Lactobacilos	<i>Gardnerella, Bacteroides</i> etc.	Bacilos curvos	Quantificação das bactérias em lâmina (coloração de Gram)
0	4+	0	0	0 Ausência de bactérias
1	3+	1+	1+ ou 2+	1+ <1 bactéria/campo
2	2+	2+	3+ ou 4+	2+ 1 a 5 bactérias/campo
3	1+	3+	-	3+ 6 a 30 bactérias/campo
4	0	4+	-	4+ >30 bactérias/campo

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.<sup>22</sup>  
Nota: a) Interpretação do resultado: 0 a 3 – negativo para vaginose bacteriana; 4 a 6 – microbiota alterada; 7 ou mais – vaginose bacteriana.

**Figura 3 – Escore de Nugent para diagnóstico de vaginose bacteriana**

### Vaginose citolítica

O diagnóstico de vaginose citolítica deve obedecer aos seguintes critérios: corrimento branco, prurido ou ardor genital, pH vaginal entre 3,5 e 4,5 e exame a fresco do conteúdo vaginal sem qualquer patógeno, com identificação de grande população de bacilos médios, numerosos núcleos desnudos e detritos celulares.<sup>38</sup> A bacterioscopia por Gram e o próprio exame de Papanicolau podem apresentar os mesmos achados microscópicos.<sup>22</sup>

Em casos de vaginite mista, a presença de dois microrganismos em uma mesma situação não

necessariamente implica que os dois são patogênicos, em especial quando se trata de vaginose bacteriana e candidíase vulvovaginal, considerando-se que tanto a levedura como as bactérias presentes na vaginose bacteriana nem sempre são causadoras da doença. Portanto, é importante diferenciar a vaginite mista da co-ocorrência.<sup>18</sup> No primeiro caso, os dois agentes são patogênicos, o que não ocorre necessariamente no segundo, pois a alteração do microbioma vaginal pode ser o agente causador da recorrência. Métodos mais avançados, como o PCR, podem levar a resultados inconclusivos, se não adequadamente interpretados.

Condição clínica	Tratamento	Observações
<b>Candidíase vulvovaginal</b>		
Primeira opção	Miconazol creme a 2% ou outros derivados imidazólicos, via vaginal, um aplicador cheio, à noite ao deitar-se, por 7 dias OU Nistatina 100.000 UI, uma aplicação, via vaginal, à noite ao deitar-se, por 14 dias	As parcerias sexuais não precisam ser tratadas, exceto as sintomáticas.
Segunda opção	Fluconazol 150mg, via oral (VO), dose única OU Itraconazol 100mg, 2 comprimidos, VO, 2x/dia, por 1 dia	É comum durante a gestação, podendo haver recidivas pelas condições propícias do pH vaginal que se estabelecem nesse período.
Candidíase vulvovaginal complicada e recorrente	Indução: fluconazol 150mg, VO, 1x/dia, nos dias 1, 4 e 7 OU Itraconazol 100mg, 2 comprimidos, VO, 2x/dia, por 1 dia OU Miconazol creme vaginal tópico diário por 10-14 dias Manutenção: fluconazol 150mg, VO, 1x/semana, por 6 meses OU Miconazol creme vaginal tópico, 2x/semana OU Miconazol óvulo vaginal, 1x/semana, durante 6 meses	Tratamento em gestantes e lactantes: somente por via vaginal. O tratamento oral e o uso de triazóis está contraindicado.
<b>Vaginose bacteriana</b>		
Primeira opção (incluindo gestantes e lactantes)	Metronidazol 250mg, 2 comprimidos VO, 2x/dia, por 7 dias OU Metronidazol creme, uso vaginal 100mg/g, um aplicador cheio via vaginal, à noite ao deitar-se, por 5 dias	O tratamento das parcerias sexuais não está recomendado. Para as puérperas, recomenda-se o mesmo tratamento das gestantes.
Segunda opção	Clindamicina 300mg, VO, 2x/dia, por 7 dias	
Recorrente	Metronidazol 250mg, 2 comprimidos VO, 2x/dia, por 10-14 dias OU Metronidazol creme, uso vaginal 100mg/g, um aplicador cheio, via vaginal, 1x/ dia, por 10 dias, seguido de tratamento supressivo com óvulo de ácido bórico intravaginal de 600mg ao dia por 21 dias e metronidazol uso vaginal 100mg/g, 2x/semana, por 4-6 meses	
<b>Tricomoníase</b>		
Primeira opção (incluindo gestantes e lactantes)	Metronidazol 400mg, 5 comprimidos, VO, dose única (dose total 2g) OU Metronidazol 250mg, 2 comprimidos, VO, 2x/dia, por 7 dias	As parcerias sexuais devem ser tratadas com o mesmo esquema terapêutico. O tratamento pode aliviar os sintomas de corrimento vaginal em gestantes, além de prevenir infecção em recém-nascido.
		Para as puérperas, recomenda-se o mesmo tratamento das gestantes.

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.<sup>22</sup>

**Figura 4 – Tratamento de candidíase vulvovaginal, vaginose bacteriana e tricomoníase**

Identificou-se que casos com critérios para vaginose bacteriana, mas que apresentam infiltrado inflamatório importante, algumas vezes sugerem um quadro de vaginite mista.<sup>39</sup> A associação pode ser observada usando-se exame a fresco, bacterioscopia, citologia ou biologia molecular.<sup>40</sup>

## Tratamento

As opções de tratamento para as vulvovaginites causadas por *Candida*, vaginose bacteriana e tricomoníase estão descritas na Figura 4. É importante suspender as relações sexuais para evitar novas contaminações durante o tratamento, o qual deve ser mantido no período menstrual. No tratamento com metronidazol, deve-se evitar ingestão de álcool devido ao efeito antabuse, provocado pela interação de derivados imidazólicos com álcool e caracterizado por mal-estar, náuseas, tonturas e gosto metálico na boca.<sup>22</sup>

A vaginose citolítica é tratada com uso de bicarbonato de sódio<sup>38</sup> em banhos vaginais (15g a 30g de bicarbonato de sódio em 0,5L de água morna), duas a três vezes por semana, por um período de duas a seis semanas.<sup>18</sup> O tratamento dos casos de vaginite mista é feito com terapêutica concomitante para cada um dos patógenos. No caso de candidíase e vaginose, o uso de antifúngico com metronidazol é recomendado.<sup>19</sup>

Importante ressaltar que a tricomoníase pode alterar a classe da citologia oncológica. Nos casos em que houver alterações morfológicas celulares e tricomoníase, deve-se realizar o tratamento e repetir a citologia após três meses, para avaliar se as alterações persistem.<sup>22</sup> Na vaginose bacteriana recorrente, o triplo regime (utilização de metronidazol creme por dez dias, seguido de ácido bórico por 21 dias e manutenção com metronidazol creme duas vezes por semana, durante quatro a seis meses) parece promissor, porém requer validação com ensaio clínico randomizado e controlado. O papel do ácido bórico é remover o biofilme bacteriano que se forma na parede vaginal e que facilita a persistência do quadro.<sup>41</sup>

Nos casos recorrentes ou de difícil controle de candidíase vulvovaginal, devem-se investigar causas sistêmicas predisponentes, como diabetes, imunodepressão (incluindo a infecção pelo HIV) e uso de corticoides. Dentre as reações adversas raras (0,01% a 0,1%) do uso do fluconazol, citam-se agranulocitose,

leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anafilaxia, angioedema, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipocalémia, toxicidade e insuficiência hepática; por isso, é importante investigar a função hepática.<sup>29</sup>

Não há indicação de rastreamento de vaginose bacteriana em mulheres assintomáticas. O tratamento é recomendado para todas as mulheres sintomáticas com potencial risco de complicações, como previamente à inserção de DIU, cirurgias ginecológicas e exames invasivos no trato genital. O tratamento deve ser simultâneo ao procedimento, não havendo razão para sua suspensão ou adiamento.<sup>22</sup> A recorrência de vaginose bacteriana após o tratamento é comum: cerca de 15% a 30% das mulheres apresentam sintomas no período de 30 a 90 dias após a terapia com antibióticos, enquanto 70% das mulheres experimentam uma recorrência em nove meses.<sup>42,43</sup> Alguns fatores justificam a falta de resposta terapêutica aos esquemas convencionais; dentre eles, atividade sexual frequente sem uso de preservativos, duchas vaginais, utilização de DIU, resposta imune inadequada e resistência bacteriana aos imidazólicos. Cepas de *Atopobium vaginae* resistentes ao metronidazol são identificadas em várias portadoras de vaginose bacteriana recorrente; contudo, esses bacilos são sensíveis à clindamicina e às cefalosporinas.<sup>22,41</sup>

A recorrência de infecção por *T. vaginalis*, cuja causa ainda não está clara, ocorre entre 5% e 31% das mulheres tratadas. É preciso avaliar o tratamento do parceiro, a exposição a novos parceiros e, por fim, a falha terapêutica.<sup>44</sup> O tratamento com dose única e a presença de infecção pelo HIV parecem ser os fatores mais associados com a falha terapêutica.<sup>45</sup> O mecanismo molecular da resistência clínica do *T. vaginalis* também não está esclarecido até o momento.<sup>44</sup>

No seguimento das mulheres com infecções por *Candida*, observa-se uma frequência aumentada de recidivas na presença de alterações na imunidade celular, como nas mulheres vivendo com HIV, nas portadoras de diabetes e naquelas com infecções por *Candida* não *albicans*. O tratamento prolongado, combinado com mudanças comportamentais, tem sido utilizado com alguma resposta no tratamento das recidivas.<sup>46</sup> O diagnóstico etiológico é importante nos casos de reincidência, visando identificar a espécie presente e confirmar a infecção fúngica, dada a existência de diagnósticos diferenciais como a vulvovaginite citolítica, reações alérgicas e infecções mistas.<sup>47</sup>

## Vigilância, prevenção e controle

O diagnóstico de IST, diferentemente das infecções endógenas ou iatrogênicas, implica a necessidade de orientação e tratamento das parcerias sexuais. É importante avaliar a percepção da mulher quanto à existência de corrimento vaginal fisiológico e recomendar a investigação de outras IST.<sup>22</sup>

O tratamento de parcerias sexuais, quando indicado, deve ser realizado idealmente de forma presencial, com a devida orientação, solicitação de exames para diagnóstico de outras IST e identificação, captação e tratamento das demais parcerias sexuais, buscando bloquear a cadeia de transmissão.<sup>22</sup> No caso da tricomoníase, por se tratar de uma IST, é recomendado o tratamento das parcerias sexuais com o mesmo esquema terapêutico do caso diagnosticado.<sup>47</sup> Nos casos de vaginose bacteriana, as parcerias sexuais não precisam ser tratadas, e, nas situações de candidíase vulvovaginal, as parcerias só precisam ser tratadas se apresentarem sintomas. Entretanto, é necessário enfatizar a importância do aconselhamento das parcerias sexuais.<sup>22</sup>

Os casos de infecções que causam corrimento vaginal não são de notificação compulsória em nível nacional, podendo a tricomoníase ser incluída, caso se considere conveniente, nas listas de notificação dos municípios e estados.

## Populações especiais

### Gestantes

A candidíase vulvovaginal é comum durante a gestação, podendo haver recidivas pelas condições propícias do pH vaginal que se estabelecem nesse período. O tratamento em gestantes e lactantes deve ser feito somente por via vaginal. O tratamento oral e o uso de triazóis está contraindicado.<sup>22,48</sup> Embora uma revisão sistemática tenha mostrado ausência de benefício do

rastreamento de vaginose bacteriana em gestantes assintomáticas,<sup>49</sup> outros estudos demonstraram vantagem, sobretudo quando a doença se associa aos outros agentes.<sup>50</sup> Apesar de controvérsas, existem sugestões para o tratamento de gestantes assintomáticas, sendo definido o benefício para aquelas com histórico de parto pré-termo e que apresentem comorbidades.

### Infecção pelo HIV

O tratamento deve ser realizado com os esquemas habituais para candidíase vulvovaginal, vaginose bacteriana e tricomoníase,<sup>22</sup> mas é necessário observar a interação medicamentosa entre metronidazol e ritonavir, que pode aumentar a ocorrência de náuseas e vômitos, reduzindo a adesão aos antirretrovirais. Para evitar essa ocorrência, recomenda-se intervalo de duas horas entre as administrações de ambos os medicamentos. Também foi observado que a vaginose bacteriana propicia um conjunto de microrganismos que podem aumentar os níveis de cópias virais do HIV genital e tornar os episódios de candidíase vulvovaginal mais graves e complicados.<sup>51</sup>

## Contribuição dos autores

Carvalho NS, Eleutério Junior J, Travassos AG, Santana LB e Miranda AE contribuíram com a concepção, delineamento, redação e revisão crítica do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

## Agradecimento

Os autores agradecem aos membros do grupo técnico de especialistas responsáveis pela elaboração do PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST em 2020 a contribuição para a realização deste trabalho.

## Referências

- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/SCTIE nº 42, de 5 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 out 8 [citado 2020 set 4];Seção I:88. Disponível em:[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0042\\_08\\_10\\_2018.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0042_08_10_2018.html)
- Bastos LM, Passos MR, Tiburcio AS. Gestantes atendidas no setor de doenças sexualmente transmissíveis da Universidade Federal Fluminense. JBras

- Doenças SexTransm [Internet]. 2000 [cited 2020 set 8];12(2):5-12. Disponível em: <http://www.dst.uff.br>
3. Menezes ML. Validação do fluxograma de corrimento vaginal em gestantes [tese]. Campinas, SP: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 2003. Disponível em: <http://www.dst.uff.br/revista16-1-2004/6.pdf>
  4. Spence D, Melville C. Vaginal discharge. BMJ [Internet]. 2007 Nov [cited 2020 Sep 8];335(7630):1147-51. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.39378.633287.80>
  5. Passos MR, Appolinario MA, Varella RQ. Atendimento de gestantes numa clínica de DST. J Bras Doenças SexTransm [Internet]. 2003 [cited 2020 set oito]; 15(1): 23-9. Disponível em: <http://www.dst.uff.br>
  6. Behets FM, Ward E, Fox L, Reed R, Spruyt A, Bennett L, et al. Sexually transmitted diseases are common in women attending Jamaican family planning clinics and appropriate detection tools are lacking. Sex Transm Inf [Internet]. 1998 Jun [cited 2020 Sep 8];74(Suppl 1):S123-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10023362/>
  7. Costello Daly C, Wangel AM, Hoffman IF, Canner JK, Lule GS, Lema VM, et al. Validation of the WHO diagnostic algorithm and development of an alternative scoring system for management of women presenting with vaginal discharge in Malawi. Sex Transm Inf [Internet]. 1998 Jun [cited 2020 Sep 8];74(Suppl 1):S50-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10023354/>
  8. Goje O, Munoz JL. Vulvovaginitis: find the cause to treat it. CleveClin J Med [Internet]. 2017 Mar [cited 2020 Sep 8];84(3):215-24. Available from: <https://doi.org/10.3949/ccjm.84a.15163>
  9. Eleutério Júnior J, Ferreira RN, Freitas SF, Rodrigues FE, Moreira JC. Vaginosecitolítica: novos conceitos. Femina. 1995;23(5):423-4.
  10. Holland J, Young M, Lee O. Vulvovaginal carriage of yeasts other than *Candida albicans*. SexTransmInfect [Internet]. 2003 [cited 2020 Sep 8];79(3):249-50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/sti.79.3.249>
  11. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. Lancet [Internet]. 2007 Jun [cited 2020 Sep 8];369(9577):1961-71. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60917-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60917-9)
  12. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, et al. Main tenance fluconazol e therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. N Engl J Med [Internet]. 2004 Aug [cited 2020 Sep 8];351(9):876-83. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa033114>
  13. Nasioudis D, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge. BJOG [Internet]. 2017 Jan [cited 2020 Sep 8];124(1):61-9. Available from: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14209>
  14. Marconi C, El-Zein M, Ravel J, Ma B, Lima MD, Carvalho NS, et al. Characterization of the vaginal microbiome in women of reproductive age from five regions in Brazil. SexTransm Dis [Internet]. 2020 Aug [cited 2020 Sep 8];47(8):562-9. Available from: <https://doi.org/10.1097/olq.0000000000001204>
  15. Graves KJ, Ghosh AP, Kissinger PJ, Muzny CA. Trichomonas vaginalis virus: a review of the literature. Int J STD AIDS [Internet]. 2019 Apr [cited 2020 Sep 8];30(5):496-504. Available from: <https://doi.org/10.1177/0956462418809767>
  16. Edwards T, Burke P, Smalley H, Hobbs G. Trichomonas vaginalis: clinical relevance, pathogenicity and diagnosis. Crit Rev Microbiol [Internet]. 2016 May [cited 2020 Sep 8];42(3):406-17. Available from: <https://doi.org/10.3109/1040841X.2014.958050>
  17. Yang S, Zhang Y, Liu Y, Wang J, Chen S, Li S. Clinical significance and characteristics clinical differences of cytolytic vaginoses in recurrent vulvovaginitis. Gynecol Obstet Invest [Internet]. 2017 [cited 2020 Sep 8];82(2):137-43. Available from: <https://doi.org/10.1159/000446945>
  18. Soares R, Vieira-Baptista P, Tavares S. Cytolytic vaginosis: an under diagnosed pathology that mimics vulvovaginal candidiasis. Acta Obstet Ginecol Port [Internet]. 2017 Jun [cited 2020 Sep 8];11(2):106-12. Available from: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/aogg/v11n2/v11n2a07.pdf>
  19. Sobel JD, Subramanian C, Foxman B, Fairfax M, Gygax SE. Mixed vaginitis-more than coinfection and with therapeutic implications. Curr Infect Dis Rep [Internet]. 2013 Apr [cited 2020 Sep 8];15(2):104-8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11908-013-0325-5>
  20. Eleutério Júnior J, Passos MRL, Giraldo PC, Linhares IM, Carvalho NS. Estudo em citologia em meio líquido (SurePath) da associação de *Candida* sp. em mulheres com diagnóstico de vaginose bacteriana. J Bras Doenças SexTransm [Internet]. 2012 [cited

- 2020 set 8];24(2):122-3. Disponível em: <https://doi.org/10.5533/DST-2177-8264-201224211>
21. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. STD treatment guidelines: diseases characterized by vaginal discharge [Internet]. Washington, D.C.: CDC; 2015 [cited 2020 Sep 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/vaginal-discharge.htm>
  22. Ministério da Saúde (BR). 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) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 set 4]. 248p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>
  23. Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, Bosire C, De Sutter P, Temmerman M, et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2011 Jan [cited 2020 Sep 8];11:10. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-10>
  24. Hillier SL. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1993 Aug [cited 2020 Sep 8];169(2 Pt 2):455-9. Available from: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90340-o](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90340-o)
  25. Sood S, Kapil A. An update on trichomoniasis vaginalis. *Indian J Sex Transm Dis* [Internet]. 2008 [cited 2020 Sep 8]; 29(1):7-14. Available from: <http://www.ijstd.org/article.asp?issn=2589-0557;year=2008;volume=29;issue=1;spage=7;epage=14;aulast=Sood>
  26. Allsworth JE, Ratner JA, Peipert JF. Trichomoniasis and other sexually transmitted infections: results from the 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2009 Dec [cited 2020 Sep 8];36(12):738-44. Available from: <https://doi.org/10.1097/olq.0b013e3181b38a4b>
  27. Mann JR, McDermott S, Gill T. Sexually transmitted infection is associated with increased risk of preterm birth in South Carolina women insured by Medicaid. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2010 Jun [cited 2020 Sep 8];23(6):563-8. Available from: <https://doi.org/10.3109/14767050903214574>
  28. Hainer BL, Gibson MV. Vaginitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. 2011 Apr [cited 2020 Sep 8];83(7):807-15. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2011/0401/p807.html>
  29. Paladine HL, Desai UA. Vaginitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. 2018 Mar [cited 2020 Sep 8];97(5):321-9. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2018/0301/p321.html>
  30. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009 Mar [cited 2020 Sep 8];48(5):503-35. Available from: <https://doi.org/10.1086/596757>
  31. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* [Internet]. 1983 Jan [cited 2020 Sep 8];74(1):14-22. Available from: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)91112-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)91112-9)
  32. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1991 Feb [cited 2020 sep 8];29(2):297-301. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC269757/>
  33. Van Schalkwyk J, Yudin MH, Infectious Diseases Committee. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2015 Mar [cited 2020 Sep 8];37(3):266-74. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30316-9](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30316-9)
  34. Haefner HK. Current evaluation and management of vulvovaginitis. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 1999 Jun [cited 2020 Sep 8];42(2):184-95. Available from: <https://doi.org/10.1097/00003081-199906000-00004>
  35. Kusters JG, Reuland EA, Bouter S, Koenig P, Dorigo-Zetsma JW. A multiplex real-time PCR assay for routine diagnosis of bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2015 Sep [cited 2020 Sep 8];34(9):1779-85. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2412-z>
  36. Schwebke JR, Gaydos CA, Nyirjesy P, Paradis S, Kodsi S, Cooper CK. Diagnostic performance of a molecular test versus clinician assessment of vaginitis. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2018 May [cited 2020 Sep 8];56(6):e00252-18. Available from: <https://dx.doi.org/10.1128%2FJCM.00252-18>
  37. Srinivasan S, Fredricks DN. The human vaginal bacterial biota and bacterial vaginosis. *Interdiscip Perspect Infect Dis* [Internet]. 2008

- Feb [cited 2020 Sep 8];750479. Available from: <https://dx.doi.org/10.1155%2F2008%2F750479>
38. Cibley IJ, Cibley IJ. Cytolytic vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1991 Oct [cited 2020 Sep 8];165(4 Pt 2):1245-9. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(12\)90736-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(12)90736-X)
39. Eleuterio Júnior J, Eleuterio RMN, Martins LA, Giraldo PC, Gonçalves AKS. Inflammatory cells in liquid-based cytology smears classified as bacterial vaginosis. *Diagn Cytopathol* [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Sep 8]; 45(12):1100-04. Available from: <https://doi.org/10.1002/dc.23830>
40. Eleutério Júnior J, Eleuterio RMN, Valente ABGV, Queiroz FS, Gonçalves AKS, Giraldo PC. Comparison of BD affirm VPIII with gram and liquid-based cytology for diagnosis of bacterial vaginoses, candidiasis and Trichomonas. *Clin Exp Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 Mar [cited 2020 Sep 8];66(1):32-5. Available from: <https://doi.org/10.1309/AJCP7TBN5VZUGLZU>
41. Machado D, Castro J, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J, Cerca N, et al. Bacterial vaginosis biofilms: challenges to current therapies and emerging solutions. *Front Microbiol* [Internet]. 2016 Jan [cited 2020 Sep 8];6:1528-41. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01528>
42. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, Garland SM, Morris MB, Moss LM, et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis* [Internet]. 2006 Jun [cited 2020 Sep 8];193(11):1478-86. Available from: <https://doi.org/10.1086/503780>
43. Peterman TA, Tian LH, Metcalf CA, Satterwhite CL, Malotte CK, DeAugustine N, et al. High incidence of new sexually transmitted infections in the year following a sexually transmitted infection: a case for rescreening. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Oct [cited 2020 Sep 8];145(8):564-72. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00005>
44. Kissinger P. *Trichomonas vaginalis*: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015 Aug [cited 2020 Sep 8];15:307. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1055-0>
45. Kissinger P, Secor WE, Leichliter JS, Clark RA, Schmidt N, Curtin E, et al. Early repeated infections with *Trichomonas vaginalis* among HIV-positive and HIV-negative women. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 Apr [cited 2020 Sep 8];46(7):994-9. Available from: <https://doi.org/10.1086%2F529149>
46. Blostein F, Levin-Sparenberg E, Wagner J, Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2017 Sep [cited 2020 Sep 8];27(9):575-82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anepidem.2017.08.010>
47. Sobel JD. Genital candidiasis. *Medicine* [Internet]. 2014 Jun [cited 2020 Sep 8];42(7):364-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.04.006>
48. Wendel KA, Workowski KA. Trichomoniasis: challenges to appropriate management. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007 Apr [cited 2020 Sep 8];44(Suppl 3):S123-9. Available from: <https://doi.org/10.1086/511425>
49. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 Jan [cited 2020 Sep 8];1:CD000262. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000262.pub4>
50. Foxman B, Wen A, Srinivasan U, Goldberg D, Marrs CF, Owen J, et al. Mycoplasma, bacterial vaginosis-associated bacteria BVAB3, race, and risk of preterm birth in a high-risk cohort. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2020 Sep 8];210(3):226.e1-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.10.003>
51. Reda S, Gonçalves FA, Mazepa MM, Carvalho NS. Women infected with HIV and the impact of associated sexually transmitted infections. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2018 Aug [cited 2020 Sep 8];142(2):143-7. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12507>

## Abstract

The topic of vaginal discharge is one of the chapters of the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Comprehensive Care for People with Sexually Transmitted Infections, published by the Brazilian Ministry of Health in 2020. The chapter has been developed based on scientific evidence and validated in discussions with specialists. This article presents epidemiological and clinical aspects related to vaginal discharge conditions, as well as guidelines for health service managers and health professionals about screening, diagnosing and treating these conditions, which are one of the main complaints among women seeking health services, and which may be caused by infectious or non-infectious factors. In addition, information is presented on strategies for surveillance, prevention and control actions, in order to promote knowledge of the problem and provision of quality care and effective treatment.

**Keywords:** Vaginitis; Candidiasis, Vulvovaginal; Vaginosis, Bacterial; Trichomonas Infections; Sexually Transmitted Diseases.

## Resumen

El tema del flujo vaginal es uno de los capítulos del Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para la Atención Integral a las Personas con Infecciones de Transmisión Sexual, publicado por el Ministerio de Salud de Brasil en 2020. El documento fue desarrollado en base a evidencia científica y validado en discusiones con especialistas. En este artículo se presentan aspectos epidemiológicos y clínicos relacionados a las situaciones de flujo vaginal, así como pautas para gestores y profesionales de la salud en el cribado, diagnóstico y tratamiento de esas complicaciones, que son una de las principales quejas entre las mujeres que buscan servicios de salud y que pueden ser causadas por factores infecciosos o no infecciosos. Además, se presenta información sobre estrategias para acciones de vigilancia, prevención y control, con el fin de promover la comprensión del problema y la oferta de asistencia de calidad y tratamiento eficaz.

**Palabras clave:** Vaginitis; Candidiasis Vulvovaginal; Vaginosis Bacteriana; Tricomoniasis; Enfermedades de Trasmisión Sexual.

Recebido em 22/07/2020

Aprovado em 30/09/2020

Editora associada: Isis Polianne Ferreira de Carvalho –  orcid.org/0000-0002-0734-0783



# Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam cervicite

doi: 10.1590/S1679-4974202100008.esp1

Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: infections that cause cervicitis

Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: infecciones que causan cervicitis

**Angélica Espinosa Miranda<sup>1</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-5556-8379](https://orcid.org/0000-0002-5556-8379)

**Mariângela Freitas da Silveira<sup>2</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-2861-7139](https://orcid.org/0000-0002-2861-7139)

**Valdir Monteiro Pinto<sup>3</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-6880-7607](https://orcid.org/0000-0002-6880-7607)

**Geralda Carolina Alves<sup>1</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-9842-3834](https://orcid.org/0000-0001-9842-3834)

**Newton Sergio de Carvalho<sup>4</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-7561-4566](https://orcid.org/0000-0001-7561-4566)

<sup>1</sup>Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Pelotas, RS, Brasil

<sup>3</sup>Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo, Programa Estadual de DST/Aids, São Paulo, SP, Brasil

<sup>4</sup>Universidade Federal do Paraná, Departamento de Tocoginecologia, Curitiba, PR, Brasil

## Resumo

As infecções que causam cervicite são um dos temas que compõem o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2020. Tal documento foi elaborado com base em evidências científicas e validado em discussões com especialistas. Este artigo apresenta aspectos epidemiológicos e clínicos das infecções que causam cervicite, bem como recomendações sobre a triagem, diagnóstico e tratamento das pessoas acometidas e suas parcerias sexuais. Além disso, discutem-se estratégias para as ações de vigilância, prevenção e controle desses agravos para os profissionais de saúde e gestores envolvidos no manejo programático e operacional das infecções sexualmente transmissíveis. A ampliação do acesso aos testes para diagnóstico e o tratamento precoce são cruciais para o controle da disseminação dos patógenos causadores de cervicite.

**Palavras-chave:** Cervicite Uterina; Infecções por Chlamydia; Gonorreia; Ectrópio; Terapêutica; Protocolos Clínicos.

## Endereço para correspondência:

**Newton Sergio de Carvalho** – Rua Saldanha Marinho, nº 1422, apto 801, Curitiba, PR, Brasil. CEP: 80430-160  
E-mail: newtonsd@gmail.com



## Apresentação

O presente artigo aborda as infecções que causam cervicite, tema que compõe o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), publicado pela Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde do Brasil. Para a elaboração do PCDT, foram realizadas a seleção e a análise das evidências disponíveis na literatura e discussão em um painel de especialistas. O documento foi aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)<sup>1</sup> e atualizado pelo grupo de especialistas em IST em 2020.

**São fatores associados à cervicite:**  
*mulheres sexualmente ativas com idade inferior a 25 anos, novas ou múltiplas parcerias sexuais, parcerias com IST, história prévia ou presença de outra IST e uso irregular de preservativo.*

## Aspectos epidemiológicos

A cervicite, também denominada endocervicite, é uma inflamação e irritação do colo do útero, reconhecida pela primeira vez como uma questão de importância clínica em 1984.<sup>2</sup> A cervicite pode ser causada por uma IST, cujos agentes mais comuns são *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*. Entretanto, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum* e o vírus do herpes simples também podem causar cervicite.<sup>3-5</sup> Importante ressaltar que a inflamação do segmento externo do colo, sobretudo relacionada ao *T. vaginalis*, e que confere ao colo uterino um aspecto em framboesa, não constitui cervicite, sendo considerada uma extensão da vaginite denominada cérvico-colpite, embora esteja localizada no colo do útero.<sup>6</sup> Há também casos em que nenhuma infecção é identificada e a cervicite geralmente é causada por irritação mecânica ou química. As fontes de irritação mecânica incluem trauma por instrumentos cirúrgicos ou objetos estranhos (por exemplo, pessário,

diafragma, tampão, tampa cervical ou preservativo). A irritação química pode ser causada pela exposição ao látex, duchas vaginais, espermicidas ou cremes contraceptivos.<sup>7</sup>

Estimativas sobre a incidência de infecções por *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* em países da América Latina, em 2016, indicaram que a incidência de gonorreia em gestantes, na Argentina, foi de 0,5%; nas Bahamas, de 2,0%; no Brasil, de 1,0%; na Colômbia, de até 2,0%; e no Haiti, de 2,7% a 3,0%. Em não gestantes, a estimativa de incidência de gonorreia, no Brasil, foi de 1,5%; no Chile, de 0,6%; na Colômbia, de até 0,2%; e no Haiti, de 1,0% a 4,0%. Já a estimativa de incidência de clamídia em gestantes, nas Bahamas, foi de 12,0%; no Brasil, de 9,8% a 16,7%; no Haiti, de 8,0% a 14,0%; no Chile, de 5,9%; no México, de 8,3% a 10,8%; e no Peru, de 10,0%. Em não gestantes, a estimativa de incidência de clamídia, no Brasil, foi de 5,5% a 13,0%; no Chile, de 8,8%; na Colômbia, de até 3,2%; no Haiti, de 1,9% a 11,6%; no México, de 1,5%; e no Suriname, de 9,5%.<sup>8</sup> No Brasil, não existem dados consolidados em nível nacional de infecções causadas por *C. trachomatis* ou *N. gonorrhoeae*, por não serem agravos de notificação compulsória. Estudo conduzido em seis estados brasileiros encontrou prevalências de 2,1% de clamídia, 0,9% de gonorreia e 2,7% de coinfecção por clamídia e gonorreia em mulheres vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*, HIV).<sup>9</sup> Em gestantes e mulheres que procuram atendimento em clínicas de ginecologia,<sup>10-17</sup> as prevalências estão de acordo com as relatadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Os casos de cervicite são assintomáticos em torno de 70% a 80%. Nos casos sintomáticos, as principais queixas são corrimento vaginal, sangramento intermenstrual ou pós-coito, dispareunia, disúria, polaciúria e dor pélvica crônica.<sup>18-23</sup> Os fatores associados à prevalência são: mulheres sexualmente ativas com idade inferior a 25 anos, novas ou múltiplas parcerias sexuais, parcerias com IST, história prévia ou presença de outra IST e uso irregular de preservativo.<sup>10,24-27</sup>

## Aspectos clínicos

Os sintomas da cervicite, quando existentes, podem ser semelhantes aos da vaginite, com corrimento vaginal, prurido ou dispareunia. As infecções por *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* em mulheres

frequentemente não produzem corrimento vaginal; entretanto, se ao exame especular for constatada presença de mucopus cervical e friabilidade do colo, ou se o teste do cotonete resultar positivo, deve ser realizado tratamento para gonorreia e clamídia, pois esses são os agentes etiológicos mais frequentes da cervicite mucopurulenta.<sup>3</sup> O diagnóstico sindrômico de cervicite não é efetivo para aplicação em massa, tendo em vista que o agravo é assintomático na maioria dos casos.<sup>28-30</sup> As principais consequências da cervicite por clamídia e gonorreia, quando não tratadas, incluem a doença inflamatória pélvica e suas complicações (dor pélvica crônica, gravidez ectópica e infertilidade).<sup>18</sup> As lesões cervicais causadas pelo vírus do herpes simples e pela sífilis também podem causar cervicite.<sup>4</sup> É importante ressaltar que a cervicite herpética é frequente na primoinfecção e pode estar associada ao corrimento genital.<sup>3</sup>

## Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial da cervicite causada por *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* pode ser feito pela detecção do material genético dos agentes infecciosos por biologia molecular. Esse é o método de escolha para todos os casos, tanto sintomáticos quanto assintomáticos.<sup>31</sup> A sorologia para clamídia encontra aplicação na investigação diagnóstica de suspeita de infecção sistêmica no passado, como pneumonia em recém-nascidos, linfogranuloma venéreo, salpingite, epididimite, infertilidade e gravidez ectópica, mas é inapropriada para diagnosticar infecções urogenitais.<sup>32</sup> O rastreamento no Brasil está indicado para gestantes com menos de 30 anos de idade na primeira consulta pré-natal, pessoas com IST e pessoas vivendo com HIV no momento do diagnóstico, além de vítimas de violência sexual e usuários de profilaxia pré-exposição (PrEP) e profilaxia pós-exposição (PEP) ao HIV. A inclusão dos testes de biologia molecular para detecção de *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* está prevista no Sistema Único de Saúde (SUS) como procedimento de média complexidade, sob o código 02.02.03.099-7.<sup>33</sup>

As infecções por *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* podem ser diagnosticadas em mulheres utilizando o primeiro jato de urina, ou por coleta de *swabs* da endocérvice ou vagina, incluindo *swabs* vaginais autocoletados. Os testes de amplificação de ácidos nucleicos (*nucleic acid amplification testing*, NAAT)

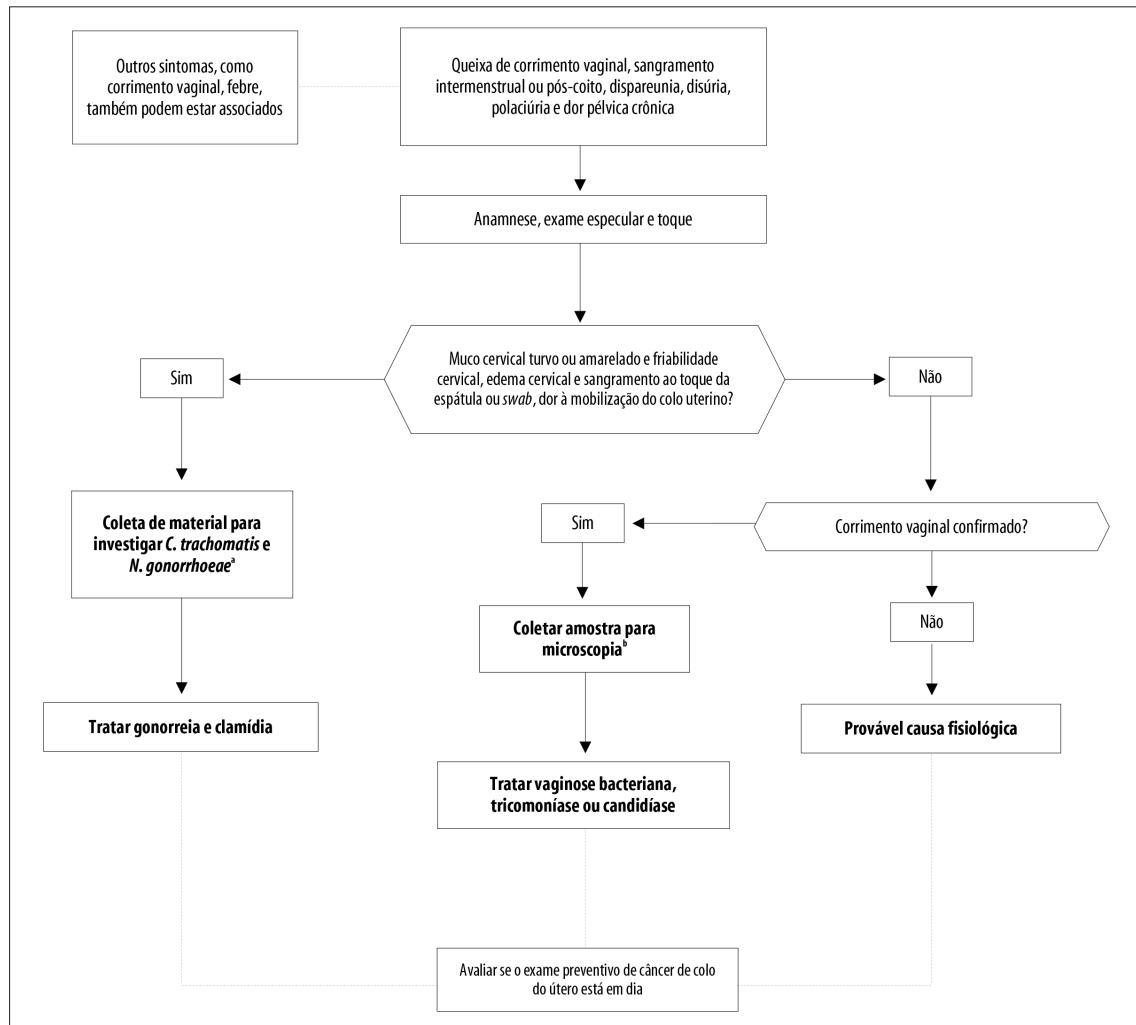
são os testes mais sensíveis para esse tipo de material e são recomendados para detectar *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*.<sup>30</sup> Como exemplo de NAAT, citam-se a reação em cadeia da polimerase e a amplificação mediada por transcrição. Exames em outros sítios anatômicos podem ser realizados em pessoas com história de sexo anal receptivo e sexo oral. No caso da *N. gonorrhoeae*, existe a possibilidade de realização de cultura (meio seletivo de Thayer-Martin modificado), mas essa técnica requer espécimes coletados com *swab* endocervical, que também está disponível para detecção de *N. gonorrhoeae* no reto, orofaringe e região ocular. A sensibilidade dos NAAT para a detecção da *N. gonorrhoeae* em sítios urogenitais e não genitais, em geral, é superior à da cultura.<sup>34</sup> A realização de cultura com teste posterior para determinação da susceptibilidade do gonococo aos antimicrobianos também está indicada no caso de falha terapêutica.<sup>31,35</sup>

O diagnóstico laboratorial de *M. genitalium* deve ser realizado idealmente por meio dos testes de biologia molecular, uma vez que a cultura apresenta menor sensibilidade e menos praticidade devido ao período de crescimento extremamente longo.<sup>5</sup>

## Tratamento

O manejo clínico dos casos de cervicite é importante para o seu controle efetivo. As recomendações para o manejo de cervicite, com descrição da rotina de atendimento, estão apresentadas na Figura 1. Os medicamentos e linhas de tratamento recomendados<sup>33</sup> estão descritos na Figura 2.

Da mesma forma que o protocolo brasileiro, o protocolo norte-americano recomenda como tratamento para *C. trachomatis* a azitromicina 1g, via oral (VO), em dose única, ou doxiciclina 100mg, VO, duas vezes por dia, por sete dias (não recomendado em gestantes).<sup>33,35</sup> No caso de infecções não complicadas da cérvix, uretra e reto por *N. gonorrhoeae*, o regime medicamentoso indicado pelo PCDT é a ceftriaxona 500mg, intramuscular (IM), em dose única, associada com azitromicina 1g, VO, em dose única, administradas, de preferência, simultaneamente.<sup>33</sup> A recomendação de dosagem de ceftriaxona 500mg foi feita pela Conitec<sup>34</sup> com base em uma avaliação de custo-benefício em relação ao uso e impacto financeiro da ceftriaxona 250mg para o país. Doses diferentes de ceftriaxona, como a de 250mg,<sup>35</sup> são preconizadas em



Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020.<sup>33</sup>

Notas: a) Existem kits de biologia molecular que detectam mais patógenos simultaneamente, além de clamídia e gonococo, e que também são úteis para o diagnóstico de cervicite, como *M. genitalium*; b) Mesmo nos casos que apresentam colo e muco cervical normal, *C. trachomatis* e *M. genitalium* podem estar presentes; portanto, provas de biologia molecular, se disponíveis, devem ser utilizadas para afastar essa possibilidade.

**Figura 1 – Recomendações para o manejo de cervicite sintomática**

outros países, conforme disponibilidade do fármaco e evidências locais de susceptibilidade do gonococo aos antimicrobianos.

Um desafio no tratamento da *N. gonorrhoeae* é o aumento de cepas com resistência antimicrobiana clinicamente significativa, incluindo cefalosporinas, tetraciclina, quinolonas e penicilinas. Igualmente, outro agente que vem mostrando grande resistência aos fármacos é o micoplasma. Embora o tratamento de escolha seja a azitromicina como primeira linha, estudos já mostram até 30% de resistência em alguns locais.<sup>4</sup>

Sintomas persistentes após o tratamento de *N. gonorrhoeae* devem ser avaliados por cultura e teste para determinação da susceptibilidade do gonorreico aos antimicrobianos. Ressalta-se que a cervicite persistente pode também ser causada por outros microrganismos. A falha terapêutica deve ser considerada em pessoas que continuam apresentando sintomas de três a cinco dias após o tratamento e sem contato sexual no período, e também em pessoas com um teste de cura positivo (cultura positiva em mais de 72 horas ou NAAT positivo no mínimo sete dias após o tratamento), se não houve relato de contato sexual no período.<sup>33</sup>

Gonorreia/clamídia	Tratamento
Infecção gonocócica NÃO complicada (uretra, colo do útero, reto e faringe)	Ceftriaxona 500mg, intramuscular (IM), dose única mais azitromicina 500mg, 2 comprimidos, via oral (VO), dose única
Infecção gonocócica disseminada	Ceftriaxona 1g, IM OU intravenoso (IV), ao dia, completando ao menos 7 dias de tratamento mais azitromicina 500mg, 2 comprimidos, VO, dose única
Infecção por clamídia ou micoplasma	Azitromicina 500mg, 2 comprimidos, VO, dose única; OU doxiciclina 100mg, VO, 2 vezes ao dia, por 7 dias (exceto gestantes) <sup>a</sup>
Oftalmia neonatal	Tratamento
Prevenção da oftalmia neonatal	Nitrito de prata a 1% (método de Crede), aplicação única, na primeira hora após o nascimento; OU tetraciclina a 1% (colírio), aplicação única, na primeira hora após o nascimento
Tratamento da oftalmia <sup>b</sup> neonatal	Ceftriaxona 25-50mg/kg/dia, IM, no máximo 125mg em dose única

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020.<sup>33</sup>

Notas: a) Nos casos de micoplasma, deve-se dar preferência à azitromicina, pois a doxiciclina apresenta altos níveis de resistência; b) Instilação local de solução fisiológica, de hora em hora; não se indica a instilação local de penicilina; nos casos de resposta terapêutica não satisfatória, considerar a hipótese de infecção simultânea por clamídia.

**Figura 2 – Tratamento de gonorreia e clamídia**

### Vigilância, prevenção e controle

Como a cervicite geralmente é causada por uma IST, é importante reforçar a recomendação do uso de preservativos em todas as relações sexuais. Se uma pessoa for diagnosticada com uma IST, suas parcerias性uais recentes também devem ser testadas e tratadas com o mesmo esquema do caso índice.<sup>33</sup>

Pessoas com teste positivo devem ser aconselhadas a se abster de contato sexual por sete dias após o término do tratamento e a resolução dos possíveis sintomas.<sup>33,35</sup> É importante oferecer informações sobre as infecções, incluindo detalhes sobre transmissão, prevenção e complicações, assim como aconselhamento a todas as parcerias性uais.<sup>33</sup> Recomenda-se fornecer informações verbais e escritas, além de testes para outras IST, como gonorreia, sífilis, HIV e hepatite B, entre outras.

Os contatos性uais devem ser encorajados a realizar testes, além de receber aconselhamento e tratamento para infecção por clamídia e outras IST.<sup>35-39</sup> Todos os contatos性uais nos seis meses anteriores ao início dos sintomas ou diagnóstico devem idealmente ser avaliados, testados e tratados.<sup>37,40</sup>

Os testes para controle de cura para infecção pela *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* não complicada urogenital ou retal não são recomendados como rotina em tratados com esquemas de primeira linha, mas podem ser realizados durante a gravidez, em casos de infecções complicadas ou de persistência dos sintomas.<sup>32</sup> Em situações de infecção por clamídia, também

podem ser consideradas as infecções extragenitais, particularmente quando a azitromicina foi administrada para o tratamento de infecções retais.<sup>38</sup>

Quando indicado, o teste de controle de cura para clamídia deve ser realizado quatro semanas após a conclusão da terapia e por meio de testes moleculares.<sup>37,38</sup> O teste de controle para detectar reinfeção em três a seis meses pode ser idealmente oferecido a mulheres e homens jovens (menores de 25 anos de idade) que apresentaram resultado positivo para *C. trachomatis*.<sup>33,37</sup>

As infecções por *C. trachomatis*, *M. genitalium* e *N. gonorrhoeae* não estão na lista de agravos de notificação compulsória do Ministério da Saúde no Brasil, mas podem ser notificadas por estados e municípios.

Quanto à *N. gonorrhoeae*, devido ao desenvolvimento de alta resistência aos antimicrobianos, a OMS possui um programa para vigilância mundial da susceptibilidade do gonococo aos fármacos, o Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (GASP), sendo o Brasil um dos países participantes desse programa, representado pelo Projeto SenGono (Sensibilidade do Gonococo), que realiza essa vigilância no âmbito nacional a partir de amostras de corrimento uretral masculino, conforme preconizado pela OMS.<sup>41</sup> De forma complementar, no âmbito do Projeto SenGono, também estão sendo pesquisados os agentes etiológicos de corrimento uretral masculino – que são os mesmos patógenos presentes nos casos de cervicite – por meio de testes moleculares realizados com

amostras biológicas coletadas em todos os sítios do projeto.<sup>42</sup>

## Populações especiais

### Gestantes e neonatos

As infecções gonocócicas ou por clamídia durante a gravidez podem estar relacionadas a partos pré-termo, ruptura prematura de membrana, perdas fetais, retardo de crescimento intrauterino e endometrite puerperal, além de conjuntivite e pneumonia do recém-nascido.<sup>43-46</sup>

No recém-nascido, a principal manifestação clínica é a conjuntivite, podendo ocorrer septicemia, artrite, abcessos de couro cabeludo, pneumonia, meningite, endocardite e estomatite.<sup>47</sup> A oftalmia neonatal ocorre no primeiro mês de vida e, se não tratada, pode levar à cegueira, especialmente quando causada pela *N. gonorrhoeae*. Por isso, a doença deve ser tratada imediatamente, a fim de prevenir dano ocular. Geralmente, o recém-nascido é levado ao serviço de saúde por causa de eritema e edema de pálpebras e conjuntiva ou presença de material mucopurulento nos olhos. A conjuntivite por clamídia é bem menos severa e seu período de incubação varia de cinco a 14 dias.<sup>33</sup> A frequência relativa da infecção ocular pelos dois agentes etiológicos depende da prevalência dessas IST em gestantes e do uso da profilaxia ocular na primeira hora após o nascimento.<sup>33</sup>

Quando disponível, deve ser realizada a pesquisa para *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* por biologia molecular na primeira consulta de pré-natal. O tratamento é recomendado para infecção urogenital por *C. trachomatis* não complicada na gravidez e durante a amamentação. O teste de controle de cura também deve ser realizado, se estiver disponível. A azitromicina foi considerada segura e eficaz de acordo com a experiência clínica, sendo também recomendada pela OMS na gravidez.<sup>33</sup>

### Infecção pelo HIV

As IST são consideradas um dos principais fatores de facilitação da transmissão do HIV. A infecção pelo HIV altera o curso natural de muitas infecções, seja prolongando a sua duração e tornando-a mais resistente, seja tornando-a mais recorrente e mantendo um sinergismo entre a infecção pelo HIV e outras IST.<sup>48,49</sup> O colo do útero é um local

comum e bem documentado de transmissão do HIV. A patogenia intracelular invasiva de *C. trachomatis* pode causar danos substanciais no epitélio endocervical, facilitando a infecção por HIV.<sup>50</sup>

Segundo estudos internacionais, a prevalência de infecção por clamídia em mulheres vivendo com HIV pode variar de 2,0% a 10,0%<sup>51-53</sup> e até 18,1%.<sup>52</sup> Estudo na Tailândia demonstrou prevalência de 9,7 para clamídia entre 824 mulheres infectadas pelo HIV.<sup>54</sup> No Brasil, a prevalência pode variar entre 2,1% e 17,6%,<sup>8,55-57</sup> a depender da localidade, da metodologia empregada e do tipo de amostra utilizada. Quanto à *N. gonorrhoeae*, o mecanismo molecular associado ao aumento da transmissão do HIV induzida pelo gonococo ainda não é amplamente definido, devido à indisponibilidade de um modelo *in vitro* adequado. No entanto, há hipóteses de que essa infecção bacteriana promova o recrutamento aumentado de células T CD4+ endocervicais, fornecendo mais alvos para a ativação do HIV-1.<sup>58</sup> A prevalência de gonorreia no Brasil varia de 0,5% a 0,9% nesse grupo.<sup>8,55</sup>

As infecções por clamídia e gonorreia podem ter uma evolução mais severa e maiores índices de complicações quando ocorrem nas mulheres vivendo com HIV.<sup>59-61</sup>

Um estudo de coorte realizado com mulheres infectadas pelo HIV acometidas por cervicite por *M. genitalium* demonstrou prevalência de 7,4%, indicando que *M. genitalium* é uma coinfecção comum em mulheres vivendo com HIV.<sup>62</sup> A associação entre as infecções por HIV e infecções que causam cervicite, além da epidemiologia combinada, ocorre parcialmente devido ao fato de que essas IST apresentam fatores sexuais comuns de comportamento de risco, como múltiplos parceiros性uals.<sup>61</sup> Os critérios de diagnóstico e tratamento de cervicite para pessoas vivendo com HIV são os mesmos utilizados naquelas negativas para o HIV.<sup>63</sup>

### Adolescentes

As adolescentes apresentam um risco maior de contrair IST, incluindo a infecção por *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, tanto do ponto de vista comportamental quanto biológico. Os adolescentes são mais propensos a se envolver em comportamentos sexuais de risco, como ter parcerias simultâneas ou relações sexuais sem utilização de preservativos. Além disso, os adolescentes apresentam menor

probabilidade de acessar e utilizar os serviços de saúde sexual, em comparação com os adultos.<sup>64,65</sup> Esses fatores resultam em uma maior chance de exposição e em uma menor probabilidade de diagnóstico e tratamento. Do ponto de vista biológico, as adolescentes do sexo feminino são particularmente suscetíveis às IST, devido à menor produção de muco cervical e aumento da ectopia cervical.<sup>66</sup> Portanto, se expostas a uma IST, as adolescentes têm maior probabilidade de serem infectadas do que os adultos, pois o epitélio colunar não tem a capacidade de defesa imunológica das células epiteliais.<sup>64,65</sup> Os critérios de diagnóstico e tratamento de cervicite para adolescentes são os mesmos utilizados em mulheres em geral.<sup>64</sup>

## Referências

- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/SCTIE nº 42, de 5 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 out 8 [citado 2020 set 25]; Seção I:88. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0042\\_08\\_10\\_2018.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0042_08_10_2018.html)
- Brunham RC, Paavonen J, Stevens CE, Kiviat N, Kuo CC, Critchlow CW, et al. Mucopurulent cervicitis – the ignored counterpart in women of urethritis in men. *N Engl J Med* [Internet]. 1984 Jul [citado 2020 Sep 29];311(1):1-6. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejm198407053110101>
- Lusk MJ, Konecny P. Cervicitis: a review. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2008 Feb [citado 2020 Sep 28]; 21(1):49-55. Available from: <https://doi.org/10.1097/qco.0b013e3282f3d988>
- Lusk MJ, Garden FL, Rawlinson WD, Naing ZW, Cumming RG, Konecny P. Cervicitis an etiology and case definition: a study in Australian women attending sexually transmitted infection clinics. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2016 May [citado 2020 Sep 28]; 92(3):175-81. Available from: <https://doi.org/10.1136/sextrans-2015-052332>
- Carvalho NS, Palú G, Witkin SS. Mycoplasma genitalium, a stealth female reproductive tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Sep 28]; 39(2):229-34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03707-8>
- Graves KJ, Ghosh AP, Kissinger PJ, Muzny CA. Trichomonas vaginalis virus: a review of the literature. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2019 Apr [citado 2020 Sep 28]; 30(5):496-504. Available from: <https://doi.org/10.1177/0956462418809767>
- Taylor SN. Cervicitis of unknown etiology. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 2014 Jul [citado 2020 Sep 28]; 16(7):409. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11908-014-0409-x>
- Rowley J, Hoorn SV, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2019 Aug [citado 2020 Sep 25]; 97(8):548-62. Available from: <https://dx.doi.org/10.2471%2FBILT.18.228486>
- Miranda AE, Silveira MF, Travassos AG, Tenório T, Val ICCD, Lannoy L, et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae and associated factors among women living with Human Immunodeficiency Virus in Brazil: a multicenter study. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2017 Jul-Aug [citado 2020 Sep 28]; 21(4):402-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.03.014>
- Pinto VM, Szwarcwald CL, Baroni C, Stringari LL, Inocêncio LA, Miranda AE. Chlamydia trachomatis prevalence and risk behaviors in parturient women

## Contribuição dos autores

Miranda AE, Silveira MF, Pinto VM, Alves GC e Carvalho NS contribuíram igualmente com a concepção, delineamento, redação e revisão crítica do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

## Agradecimento

Os autores agradecem aos membros do grupo técnico de especialistas responsáveis pela elaboração do PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST em 2020 a contribuição substancial para a realização deste trabalho.

- aged 15 to 24 in Brazil. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2011 Oct [cited 2020 Sep 28]; 38(10):957-61. Available from: <https://doi.org/10.1097/olq.0b013e31822037fc>
11. 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* [Internet]. 2015 Oct [cited 2020 Sep 25]; 10(10):e0141367. Available from: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0141367>
  12. Silveira MF, Sclowitz IK, Entiauspe LG, Mesenburg MA, Stauffert D, Bicca GL, et al. Chlamydia trachomatis infection in young pregnant women in Southern Brazil: across-sectional study. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2017 Feb [cited 2020 Sep 25]; 33(1):e00067415. Available from: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00067415>
  13. Barcelos MR, Merçon-de-Vargas, Baroni C, Miranda AE. Genital infections in women attending a primary unit of health: prevalence and risk behaviors. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. 2008 Jul [cited 2020 Sep 28]; 30(7):349-54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032008000700005>
  14. Carvalho NS, Pegoraro MG, Takimura M, Oliveira Jr FC. Prevalence of chlamydia trachomatis at pregnant admitted in the public health maternity. *J Bras Doenças Sex Transm* [Internet]. 2010 [cited 2020 Sep 28]; 22(3):141-4. Available from: <http://www.dst.uff.br/revista22-3-2010/Prevalencia%20da%20infeccao%20por%20clamidia.pdf>
  15. Piazzetta RC, Carvalho NS, Andrade RP, Piazzetta G, Piazzetta SR, Carneiro R. Prevalence of chlamydia trachomatis and neisseria gonorrhoea infections in sexual actives young women at a Southern Brazilian city. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. 2011 Nov [cited 2020 Sep 28]; 33(11):328-33. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032011001100002>
  16. Lima YA, Turchi MD, Fonseca ZC, Garcia FLB, Cardoso FAB, Reis MNG, et al. Sexually transmitted bacterial infections among young women in Central Western Brazil. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2014 Aug [cited 2020 Sep 28]; 25:16-21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.03.1389>
  17. 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* [Internet]. 2019 Feb [cited 2020 Sep 28]; 61:e6. Available from: <https://doi.org/10.1590/s1678-9946201961006>
  18. Stamm WE. Chlamydia trachomatis infections of the adult. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, et al. *Sexually transmitted diseases*. 3rd ed. Nova Iorque: MacGraw-Hill, USA; 1999.
  19. Patton DL. Immunopathology and histopathology of experimental chlamydial salpingitis. *Rev Infect Dis* [Internet]. 1985 Nov-Dec [cited 2020 Sep 28]; 7(6):746-53. Available from: <https://doi.org/10.1093/clinids/7.6.746>
  20. Paavonen J, Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction. *Hum Reprod Update* [Internet]. 1999 Sep-Oct [cited 2020 Sep 28]; 5(5):433-47. Available from: <https://doi.org/10.1093/humupd/5.5.433>
  21. Mardh PA. Tubal factor infertility, with special regard to chlamydial salpingitis. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2004 Feb [cited 2020 Sep 28]; 17(1):49-52. Available from: <https://doi.org/10.1097/00001432-200402000-00010>
  22. Bakken IJ, Ghaderi S. Incidence of pelvic inflammatory disease in a large cohort of women tested for Chlamydia trachomatis: a historical follow-up study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2009 Aug [cited 2020 Sep 28]; 9:130. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-130>
  23. Land JA, Van Bergen JEAM, Morré SA, Postma MJ, et al. Epidemiology of Chlamydia trachomatis infection in women and the cost-effectiveness of screening. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2010 Mar-Apr [cited 2020 Sep 28]; 16(2):189-204. Available from: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp035>
  24. Currie MJ, Bowden FJ. The importance of chlamydial infections in obstetrics and gynaecology: an update. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2007 Feb [cited 2020 Sep 28]; 47(1):2-8. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.2006.00670.x>
  25. Lamontagne DS, Baster K, Emmet L, Nichols T, Randall S, McLean L, et al. Incidence and re-infection rates of genital chlamydial infection among women aged 16-24 years attending general practice family planning and genitourinary medicine clinics in England: a prospective cohort study. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2007 Jul [cited 2020 Sep 28]; 83(4):292-303. Available from: <https://doi.org/10.1136/sti.2006.022053>
  26. Skjeldestad FE, Marsico MA, Canta HL, Nordbø SA, Størvold G. Incidence and risk factors for genital Chlamydia trachomatis infection: a 4-year prospective cohort study. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2009 May

- [cited 2020 Sep 28]; 36(5):273-9. Available from: <https://doi.org/10.1097/olq.0b013e3181924386>
27. Wetmore CM, Manhart LE, Wasserheit JN. Randomized controlled trials of interventions to prevent sexually transmitted infections: learning from the past to plan for the future. *Epidemiol Rev* [Internet]. 2010 Apr [cited 2020 Sep 28]; 32(1):121-36. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/epirev/xfp010>
  28. Ryan CA, Courtois BN, Hawes SE, Stevens CE, Eschenbach DA, Holmes KK. Risk assessment, symptoms, and signs as predictors of vulvovaginal and cervical infections in an urban US STD clinic: implications for use of STD algorithms. *Sex Transm Inf.* 1998 Jun;74(Suppl 1):S59-76.
  29. Bourgeois A, Henzel D, Dibanga L, Moulet L-M, Peeters H, Coulaud JP, et al. Prospective evaluation of a flow chart using a risk assessment for the diagnosis of STDs in primary healthcare centers in Libreville, Gabon. *Sex Transm Inf.* 1998 Jun;74(Suppl 1):S128-31.
  30. Mayaud P, Ka-gina G, Cornelissen J, Todd J, Kaatano L, West B, et al. Validation of a WHO algorithm with risk assessment for the clinical management of vaginal discharge in Mwanza, Tanzania. *Sex Transm Inf.* 1998 Jun;74(Suppl 1):S77-84.
  31. Organização Mundial de Saúde - OMS. Diagnóstico laboratorial de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o vírus da imunodeficiência humana [Internet]. Brasília: OMS; Ministério da Saúde; 2013 [citedado 2020 set 28]. 255 p. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840\\_por.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840_por.pdf)
  32. Meyer T. Diagnostic procedures to detect chlamydia trachomatis infections. *Microorganisms* [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Sep 28]; 4(3):25. Available from: <http://www.mdpi.com/journal/microorganisms>
  33. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (PCDT-IST) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citedado 2020 set 28]. 248 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infecoes>
  34. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Ceftriaxona 500mg para tratamento da Neisseria gonorrhoeae resistente à ciprofloxacinha: relatório de recomendação [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [citedado 2020 set 29]. 29 p. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio\\_Ceftriaxona\\_Gonorreia\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Ceftriaxona_Gonorreia_final.pdf)
  35. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR* [Internet]. 2015 Jun [cited 2020 Sep 29]; 64(RR3):1-137. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>
  36. Dize L, Barnes P Jr, Barnes M, Hsieh YH, Marsiglia V, Duncan D, et al. Performance of self-collected penile-meatal swabs compared to clinician-collected urethral swabs for the detection of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, and Mycoplasma genitalium by nucleic acid amplification assays. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2016 Oct [cited 2020 Sep 29]; 86(2):131-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.018>
  37. Lanjouw E, Ouburg S, Vries HJ, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2016 Apr [cited 2020 Sep 29]; 27(5):333-48. Available from: <https://doi.org/10.1177/0956462415618837>
  38. Steedman NM, McMillan A. Treatment of asymptomatic rectal Chlamydia trachomatis: is single-dose azithromycin effective? *Int J STD AIDS* [Internet]. 2009 Jan [cited 2020 Sep 29]; 20(1):16-8. Available from: <https://doi.org/10.1258/ijsa.2008.008211>
  39. Renault CA, Israelski DM, Levy V, Fujikawa BK, Kellogg TA, Klausner JD. Time to clearance of Chlamydia trachomatis ribosomal RNA in women treated for chlamydial infection. *Sex Health* [Internet]. 2011 Mar [cited 2020 Sep 29]; 8(1):69-73. Available from: <https://doi.org/10.1071/sh10030>
  40. Dukers-Muijrs NH, Morré SA, Speksnijder A, van der Sande MA, Hoebe CJ. Chlamydia trachomatis test-of-cure cannot be based on a single highly sensitive laboratory test taken at least 3 weeks after treatment. *PLoS One* [Internet]. 2012 [cited 2020 Sep 29]; 7(3):e34108. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034108>
  41. Wilson TE, Hogben M, Malka ES, Liddon N, McCormack W, Rubin SR, et al. A randomized controlled trial for reducing risks for sexually transmitted infections through enhanced patient-based partner notification. *Am J Public Health* [Internet]. 2009 Apr [cited 2020 Sep 29]; 99(4):631-7. Available from: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2008.154001>

- 2020 Sep 29]; 99(suppl 1):S104-10. Available from: <https://dx.doi.org/10.2105%2FAJPH.2007.112128>
42. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 1.553, de 17 de junho de 2020. Altera a Portaria de Consolidação nº 5/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para instituir a Vigilância Sentinela da Síndrome do Corrimento Uretral Masculino (VS-CUM) [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2020 jun 17 [cited 2020 set 29]:Seção I:61. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt1553\\_18\\_06\\_2020.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt1553_18_06_2020.html)
  43. Bazzo ML, Golffetto L, Gaspar PC, Pires AF, Ramos MC, Franchini M, et al. First nationwide antimicrobial susceptibility surveillance for *Neisseria gonorrhoeae* in Brazil, 2015-16. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018 Jul [cited 2020 Sep 29]; 73(7):1854-61. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dky090>
  44. Mann, JR, Mcdermott S, Gill T. Sexually transmitted infection is associated with increased risk of preterm birth in South Carolina women insured by Medicaid. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2010 Jun [cited 2020 Sep 29]; 23(6):563-8. Available from: <https://doi.org/10.3109/14767050903214574>
  45. Andrews WW, Klebanoff MA, Thom EA, Hauth JC, Carey JC, Meis PJ, al. Midpregnancy genitourinary tract infection with Chlamydia trachomatis: association with subsequent preterm delivery in women with bacterial vaginosis and Trichomonas vaginalis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2006 Feb [cited 2020 Sep 29]; 194(2):493-500. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.08.054>
  46. Silveira MF, Ghanem KG, Erbelding EJ, Burke AE, Johnson HL, Singh RH, et al. Chlamydia trachomatis infection during pregnancy and the risk of preterm birth: a case-control study. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2009 Jul [cited 2020 Sep 29]; 20(7):465-9. Available from: <https://doi.org/10.1258/ijsa.2008.008388>
  47. Rours GIJG, Krijger RR, Ott A, Hendrina FMW, Groot R, Zimmermann LJI, et al. Chlamydia trachomatis and placental inflammation in early preterm delivery. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2011 May [cited 2020 Sep 29]; 26(5):421-8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs10654-011-9569-2>
  48. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* [Internet]. 1999 Feb [cited 2020 Sep 29]; 75(1):3-17. Available from: <https://doi.org/10.1136/sti.75.1.3>
  49. Mwatelah R, McKinnon LR, Baxter C, Abdool Karim Q, Abdool Karim SS. Mechanisms of sexually transmitted infection-induced inflammation in women: implications for HIV risk. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2019 Aug [cited 2020 Sep 29]; 22(Suppl 6):e25346. Available from: <https://doi.org/10.1002/jia2.25346>
  50. McClean H, Carne CA, Sullivan AK, Radcliffe KW, Ahmed-Jushuf I, National Audit Group of British Association for Sexual Health and HIV. Chlamydial partner notification in the British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) 2011 UK national audit against the BASHH Medical Foundation for AIDS and Sexual Health Sexually Transmitted Infections Management Standards. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2012 Oct [cited 2020 Sep 29]; 23(10):748-52. Available from: <https://doi.org/10.1258/ijsa.2012.012035>
  51. Peipert JF. Clinical practice. Genital chlamydial infections. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Dec [cited 2020 sep 29]; 349(25):2424-30. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmcp030542>
  52. Schust DJ, Ibana JA, Buckner HR, Ficarra M, Sugimoto J, Amedee AM. Potential mechanisms for increased HIV-1 transmission across the endocervical epithelium during *C. trachomatis* infection. *Curr HIV Res* [Internet]. 2012 Apr [cited 2020 Sep 29]; 10(3):218-27. Available from: <https://doi.org/10.2174/157016212800618093>
  53. Manning SE, Pfeiffer MR, Nash D, Branco S, Sackoff J, Schillinger J. Incident sexually transmitted infections among persons living with diagnosed HIV/AIDS in New York City, 2001-2002: a population-based assessment. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2007 Dec [cited 2020 Sep 29]; 34(12):1008-15. Available from: <https://doi.org/10.1097/olq.0b013e3180eaa243>
  54. Srifeungfung S, Roongpisuthipong A, Asavapiriyantont S, Lolekha R, Tribuddharat C, Lokpichart S, et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis and *Neisseria gonorrhoeae* in HIV-seropositive patients and gonococcal antimicrobial susceptibility: an update in Thailand. *Japan J Infect Dis* [Internet]. 2009 Oct [cited 2020 Sep 29]; 62(6):467-70. Available from: <https://europepmc.org/article/med/19934542>
  55. Scheer S, Chu PL, Klausner JD, Katz MH, Schwarcz SK. Effect of highly active antiretroviral therapy on diagnoses of sexually transmitted diseases in people with AIDS. *Lancet* [Internet]. 2001 Feb [cited 2020 sep 29]; 357(9254):432-5. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)04007-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04007-1)

56. Adachi K, Klausner JD, Bristow CC, Xu J, Ank B, Morgado ML, et al. Chlamydia and gonorrhea in HIV-infected pregnant women and infant HIV transmission. *SexTransm Dis [Internet]*. 2015 Oct [cited 2020 sep 29]; 42(10):554-65. Available from: <https://doi.org/10.1097/olq.0000000000000340>
57. Pinto VM, Tancredi MV, Silva RJC, Khoury Z, Buchalla CM. Prevalência e fatores associados à infecção por Chlamydiatrachomatis em mulheres com HIV em São Paulo. *Rev Soc Bras Med Trop [Internet]*. 2016 maio-jun [citado 2020 set 29]; 49(3):312-8. Available from: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0169-2016>
58. Silva LC, Miranda AE, Batalha RS, Sabino CCD, Dib E, Costa CM, et al. Chlamydia trachomatis infection among HIV-infected women attending an AIDS clinic in the city of Manaus, Brazil. *Braz J Infect Dis [Internet]*. 2012 [cited 2020 sep 29]; 16(4):335-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.06.023>
59. Brandão VCRA, Lacerda HR, Ximenes RAA. Frequência de papilomavírus humano (HPV) e Chlamydiatrachomatis em gestantes. *Epidemiol Serv Saúde [Internet]*. 2010 jan-mar [citado 2020 set 29]; 19(1):43-50. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742010000100006>
60. Sanyal A, Shen C, Ding M, Reinhart TA, Chen Y, Sankapal S, et al. Neisseria gonorrhoeae uses cellular proteins CXCL10 and IL8 to enhance HIV-1 transmission across cervical mucosa. *Am J Reprod Immunol [Internet]*. 2019 Jun [cited 2020 Sep 29]; 81(6):e13111. Available from: <https://doi.org/10.1111/aji.13111>
61. Reda S, Gonçalves FA, Mazepa MM, Carvalho NS. Women infected with HIV and the impact of associated sexually transmitted infections. *Int J Gynecol Obstet [Internet]*. 2018 Aug [cited 2020 Sep 29]; 142(2):143-7. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12507>
62. Dehon PM, Hagensee ME, Sutton KJ, Oddo HE, Nelson N, McGowin CL. Histological evidence of chronic mycoplasma genitalium-induced cervicitis in hiv-infected women: a retrospective cohort study. *J Infect Dis [Internet]*. 2016 Jun [cited 2020 Sep 29]; 213(11):1828-35. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw025>
63. Joyee AG, Thyagarajan SP, Reddy EV, Venkatesan C, Ganapathy M. Genital chlamydial infection in STD patients: its relation to HIV infection. *Indian J Med Microbiol [Internet]*. 2005 Jan [cited 2020 Sep 29]; 23(1):37-40. Available from: <https://doi.org/10.4103/0255-0857.13871>
64. Hunter P, Dalby J, Marks J, Swain GR, Schrager S. Screening and prevention of sexually transmitted infections. *Prim Care [Internet]*. 2014 Jun [cited 2020 Sep 29]; 41(2):215-37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2014.02.003>
65. Steinberg L. Cognitive and affective development in adolescence. *Trends Cogn Sci [Internet]*. 2005 Feb [cited 2020 Sep 29]; 9(2):69-74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.12.005>
66. Burchell AN, Winer RL, Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine [Internet]*. 2006 Aug [cited 2020 Sep 29]; 24 Suppl 3:S52-61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.031>

## Abstract

Infections that cause cervicitis are a topic presented in the “Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Comprehensive Care for People with Sexually Transmitted Infections”, published by the Brazilian Ministry of Health in 2020. The document was developed based on scientific evidence and validated in discussions with experts. This article presents epidemiological and clinical aspects of infections that cause cervicitis, as well as recommendations on screening, diagnosis and treatment of affected people and their sexual partnerships. In addition, it discusses strategies for surveillance, prevention and control of these infections for health professionals and health service managers involved in the programmatic and operational management of sexually transmitted infections. Expanding access to diagnostic tests and early treatment are crucial for controlling the spread of pathogens that cause cervicitis.

**Keywords:** Uterine Cervicitis; Chlamydia Infections; Gonorrhea; Ectropion; Therapeutics; Clinical Protocols.

## Resumen

Las infecciones que causan cervicitis son un del os temas que integran el Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para la Atención Integral a las Personas con Infecciones de Transmisión Sexual, publicado por Ministerio de Salud de Brasil en 2020. El documento fue desarrollado en base a evidencia científica y validado en discusiones con expertos. Este artículo presenta aspectos epidemiológicos y clínicos de las infecciones que causan cervicitis, así como recomendaciones sobre el cribado, diagnóstico y tratamiento de las personas afectadas y sus parejas sexuales. Además, se discuten estrategias de vigilancia, prevención y control de estas enfermedades para los profesionales y gerentes de salud involucrados en el manejo programático y operativo de las infecciones de transmisión sexual. Ampliar el acceso a las pruebas de diagnóstico y tratamiento temprano es crucial para controlar la propagación de los agentes patógenos que causan cervicitis.

**Palabras clave:** Cervicitis Uterina; Infecciones por Chlamydia; Gonorrhea; Ectropión; Terapéutica; Protocolos Clínicos.

■ Recebido em 21/07/2020  
Aprovado em 16/09/2020

Editora associada: Isis Polianna Silva Ferreira de Carvalho –  orcid.org/0000-0002-0734-0783

# Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam corrimento uretral

doi: 10.1590/S1679-497420210009.esp1

**Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: infections that cause urethral discharge**

**Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: infecciones que causan secreción uretral**

**Leonor Henriette de Lannoy<sup>1</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-9520-8538](https://orcid.org/0000-0002-9520-8538)

**Roberto José de Carvalho da Silva<sup>2</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-9186-0206](https://orcid.org/0000-0001-9186-0206)

**Edilbert Pellegrini Nahn Júnior<sup>3</sup>** –  [orcid.org/0000-0003-1656-3441](https://orcid.org/0000-0003-1656-3441)

**Eduardo Campos de Oliveira<sup>4</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-7066-9904](https://orcid.org/0000-0001-7066-9904)

**Pâmela Cristina Gaspar<sup>1</sup>** –  [orcid.org/0000-0003-4642-0783](https://orcid.org/0000-0003-4642-0783)

<sup>1</sup>Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

<sup>2</sup>Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Programa Estadual de DST/Aids, São Paulo, SP, Brasil

<sup>3</sup>Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Campus Macaé, RJ, Brasil

<sup>4</sup>Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina, Gerência Estadual de IST/Aids/HV, Florianópolis, SC, Brasil

## Resumo

Este artigo aborda as infecções que causam corrimento uretral, tema que compõe o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2020. Tal documento foi elaborado com base em evidências científicas e validado em discussões com especialistas. As uretrites, quando não tratadas de maneira correta, ou quando o microrganismo desenvolve resistência ao tratamento empregado, podem causar danos graves e até irreversíveis à saúde. Os níveis de resistência antimicrobiana que esses agentes têm desenvolvido são considerados uma emergência global em saúde pública. Neste artigo, são apresentados aspectos epidemiológicos e clínicos, recomendações sobre diagnóstico e tratamento e estratégias para as ações de vigilância, prevenção e controle das infecções que causam corrimento uretral, com a finalidade de contribuir com gestores e profissionais de saúde para a qualificação da assistência.

**Palavras-chave:** Uretrite; *Neisseria gonorrhoeae*; *Chlamydia trachomatis*; Protocolos Clínicos; Saúde Pública.

## Endereço para correspondência:

**Leonor Henriette de Lannoy** – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, SRTVN Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D, Edifício PO 700, Brasília, DF, Brasil. CEP: 70719-040  
E-mail: leonordelannoy@gmail.com



## Apresentação

O artigo aborda as infecções que causam corrimento uretral, tema que compõe o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), publicado pela Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde do Brasil. Para a elaboração do PCDT, foram realizadas a seleção e a análise das evidências disponíveis na literatura e discussão em um painel de especialistas. O referido PCDT foi aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)<sup>1</sup> e atualizado pelo grupo de especialistas em IST em 2020.

*São fatores associados à uretrite idade jovem, baixo nível socioeconômico, múltiplas parcerias ou nova parceria sexual, histórico de IST, uso irregular de preservativos e falta de acesso a diagnóstico e tratamento adequados.*

## Aspectos epidemiológicos

A uretrite é definida como uma inflamação da uretra, podendo ser infecciosa ou não. Vários agentes podem causar uretrite infecciosa, no contexto de práticas sexuais sem preservativos. As uretrites são classificadas, de acordo com o agente etiológico, em gonocócicas, causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, e em não gonocócicas, causadas majoritariamente por *Chlamydia trachomatis* e *Mycoplasma genitalium*. Outros agentes, como *Trichomonas vaginalis*, enteobactérias (nas relações anais insertivas), o vírus do herpes simples (*herpes simplex virus*, HSV), o adenovírus e *Candida sp.* são menos frequentes.<sup>2,3</sup>

São fatores associados à uretrite: idade jovem, baixo nível socioeconômico, múltiplas parcerias ou nova parceria sexual, histórico de IST e uso irregular de preservativos, bem como falta de acesso a diagnóstico e tratamento adequados.<sup>2,3</sup>

A Organização Mundial da Saúde (OMS), por meio de estudo de revisão sistemática, estimou, para o ano de 2016, a ocorrência de 370,4 milhões de novas infecções urogenitais curáveis por clamídia, gonorreia,

e tricomoníase em mulheres e homens de 15 a 49 anos.<sup>4</sup> A taxa de incidência global de clamídia em 2016 foi de 34 casos por 1.000 mulheres e 33 casos por 1.000 homens; de gonorreia, 20 casos por 1.000 mulheres e 26 casos por 1.000 homens; e, de tricomoníase, 40 casos por 1.000 mulheres e 42 casos por 1.000 homens.<sup>4</sup> Estudo de revisão sistemática e metanálise sobre a prevalência de *M. genitalium*, que contemplou três estudos com um total de 3.809 pessoas, estimou uma prevalência de 1,3% desse agente em países desenvolvidos e 3,9% em países em desenvolvimento. A prevalência foi similar em homens e mulheres.<sup>5</sup> Análises do sistema europeu de vigilância de doenças transmissíveis verificaram que, em 2018, dos 17 países que coletaram dados sobre o modo de transmissão de gonorreia, 48% de todos os casos confirmados e notificados ocorreram em homens que fazem sexo com homens.<sup>6</sup>

No Brasil, o cenário epidemiológico das infecções que causam corrimento uretral acompanha os altos índices mundiais. Estima-se que a prevalência de gonorreia na população de 15 a 49 anos seja de aproximadamente 1,4% e que a incidência na população geral esteja em torno de 500.000 novos casos por ano.<sup>7</sup>

Quanto ao risco de transmissão dos agentes infecciosos, verifica-se que a *N. gonorrhoeae* é transmitida do homem infectado para a mulher, com probabilidade que pode variar de 50% a 73%, independentemente do número de exposições. Já a probabilidade de o homem se infectar com mulher infectada varia de 20% a 35% em uma exposição.<sup>8</sup> O sexo oral desprotegido resulta em infecção em cerca de 25% das vezes, pois a faringe é um dos maiores reservatórios assintomáticos do patógeno.<sup>9</sup>

No caso da *C. trachomatis*, a probabilidade de um homem contrair a infecção a partir de uma mulher é de 32%, e de a mulher contrair a infecção do homem, de 40%; essa proporção de transmissão se refere a contato com parceiro infectado por ato sexual desprotegido.<sup>10</sup> Embora esteja bem estabelecido que o *M. genitalium* é sexualmente transmitido, não se sabe quantas vezes isso ocorre por episódio de relação sexual desprotegida.<sup>11</sup> Estudos sugerem que a transmissão de *M. genitalium* é provavelmente menor do que a de *C. trachomatis*, o que seria consistente com a carga infecciosa desses agentes. É provável que homens com uretrite não gonocócica sintomática e, presumivelmente, cargas mais altas de

Agente infeccioso	Prática sexual	Transmissão do homem para mulher	Transmissão da mulher para o homem	Referência
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Relação sexual	50% a 73%	20% a 35%	[8]
	Sexo oral	25%	25%	[9]
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Relação sexual	40%	32%	[10]
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Relação sexual	Não há informação	22% a 72%	[14]

**Figura 1 – Risco de transmissão dos agentes infecciosos causadores de corrimento uretral em práticas sexuais desprotegidas**

*M. genitalium* sejam mais infecciosos do que homens com infecção assintomática.<sup>12,13</sup>

O risco de os homens se infectarem com parceiras infectadas por *T. vaginalis* varia de 22% a 72%. Tendo em vista que há contaminação em até 5% das pessoas que relatam sexo anal receptivo recente, é necessário esclarecer se o reto pode ser um reservatório para infecção por *T. vaginalis*.<sup>14</sup> De acordo com o Centro de Prevenção e Controle de Doenças dos Estados Unidos (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) não são recomendados testes retais e orais para *T. vaginalis* devido à falta de evidências dessas infecções nesses locais.

A Figura 1 apresenta síntese dos riscos oferecidos por cada agente infeccioso causador de corrimento uretral.

### Aspectos clínicos

O corrimento uretral é uma síndrome clínica, com identificação de um grupo de sintomas e sinais comuns a determinadas infecções, caracterizada por corrimento de aspecto que varia de mucoide a purulento, com volume variável, podendo estar associado a dor uretral (independentemente da micção), disúria, estrangúria (micção lenta e dolorosa), prurido uretral e eritema do meato uretral. O aspecto do corrimento uretral purulento corresponde a 75% das uretrites causadas por *N. gonorrhoeae* e de 11% a 33% das uretrites não gonocócicas; por sua vez, o aspecto mucoide apresenta-se em cerca de 25% dos casos de uretrites gonocócicas e 50% dos casos de uretrites não gonocócicas.<sup>2</sup>

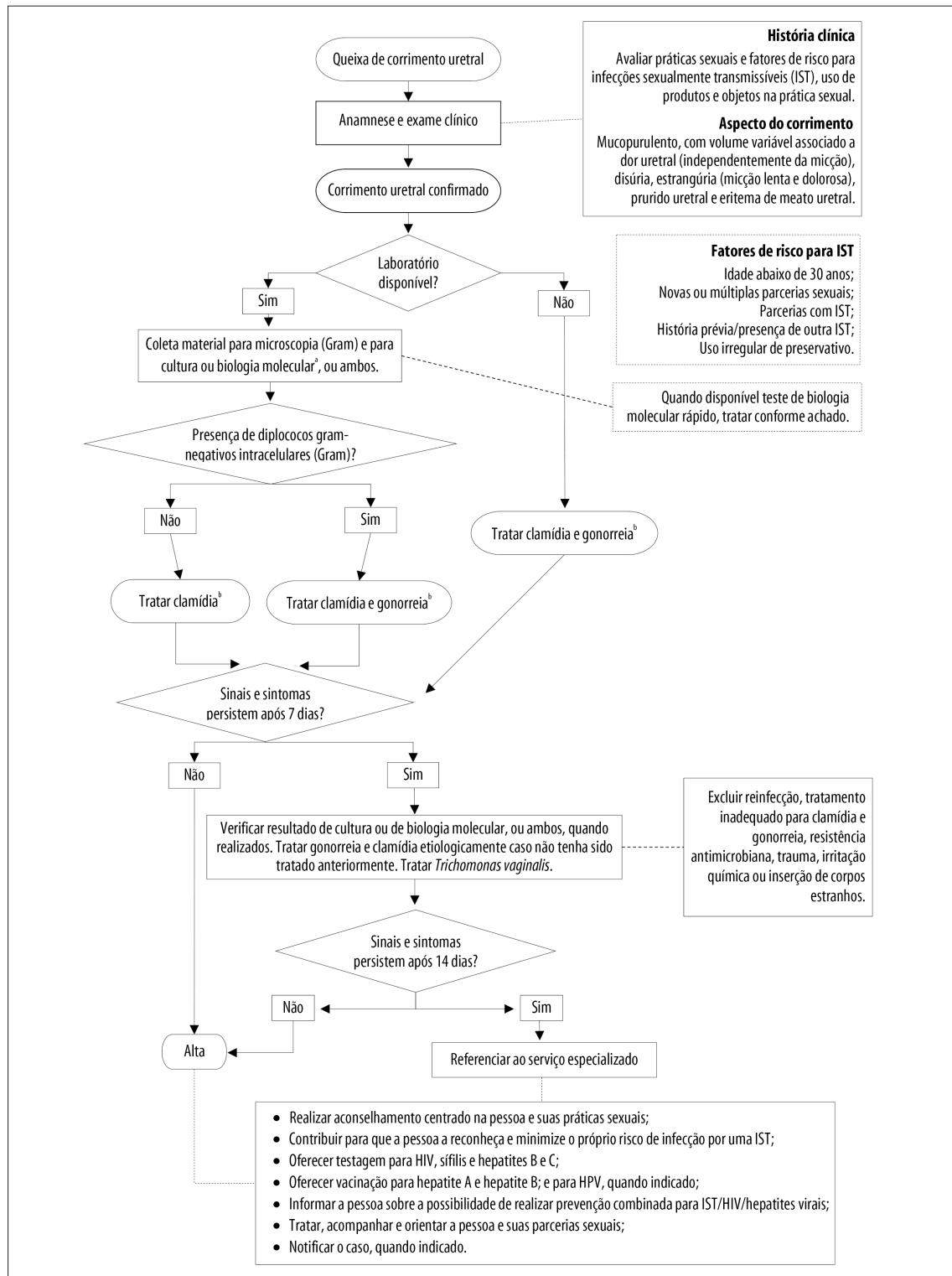
A uretrite gonocócica é um processo infeccioso e inflamatório da mucosa uretral. Após o período de incubação, que dura em média de dois a cinco dias, variando de um a 10 dias, a infecção evolui

sintomaticamente. A disúria é compreendida como a sensação de formigamento e prurido intrauretral seguido de dor à micção. O corrimento, inicialmente mucoide, torna-se purulento em um a dois dias, com grande volume e acompanhado de edema do meato uretral. Alguns homens podem apresentar febre, assim como manifestações de uma infecção aguda sistêmica. Cerca de 95% dos casos tornam-se assintomáticos em três meses, e uma proporção de casos não tratados pode evoluir para cura espontânea em algumas semanas.<sup>15</sup>

As complicações clínicas pelo não tratamento imediato ocorrem em até 50% dos casos, pela progressão da infecção para a uretra posterior. A epididimite aguda compreende a complicação mais frequente, podendo evoluir com obstrução do ducto epididimário, determinando oligospermia, azoospermia e esterilidade. Outras consequências da uretrite gonocócica são: prostatite, orquite, edema peniano (em particular do prepúcio), balanopostite, e, ainda, lesões das glândulas sebáceas e acinosas da região genital, tisonites (glândulas de Tyson), cowperites (glândulas de Cowper) e litrites (glândulas de Littré).<sup>15</sup>

A uretrite não gonocócica é a uretrite sintomática cuja bacterioscopia pela coloração de Gram, cultura e detecção de material genético por biologia molecular são negativas para o gonococo. A infecção por clamídia no homem é responsável por aproximadamente 50% dos casos de uretrites não gonocócicas. O período de incubação no homem é de 14 a 21 dias. Estima-se que dois terços das parceiras estáveis de homens com uretrite não gonocócica hospedem a *C. trachomatis* na endocérvice, podendo, assim, reinfectar seus parceiros性uais e desenvolver quadro de doença inflamatória pélvica se não for realizado tratamento.<sup>16-18</sup>

No homem, a uretrite não gonocócica caracteriza-se, habitualmente, pela presença de corrimentos mucoides, discretos, com disúria leve e intermitente.



Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.<sup>2</sup>

Notas: a) Existem kits de biologia molecular que detectam mais patógenos simultaneamente, além de clamídia e gonoroco, e que também são úteis para o diagnóstico etiológico de uretrites, como *M. genitalium*; b) Esquema terapêutico também contempla tratamento para *M. genitalium*.

**Figura 2 – Recomendações para atendimento às pessoas com queixa de corrimento uretral**

A uretrite subaguda é a forma de apresentação em aproximadamente 50% dos homens com uretrite causada por *C. trachomatis*.<sup>19</sup> Entretanto, em alguns casos, os corrimientos das uretrites não gonocócicas podem simular, clinicamente, os da gonorreia. As uretrites causadas por *C. trachomatis* podem evoluir para prostatite, epididimite, balanite, conjuntivite (por autoinoculação) e síndrome uretro-conjuntivo-sinovial ou síndrome de Reiter.

As mulheres com uretrite apresentam disúria leve, que pode estar associada a corrimento vaginal ou sangramento. O exame físico pode revelar a presença de cervicite mucopurulenta ou até mesmo lesões herpéticas símiles vulvovaginais.<sup>20</sup>

Nos casos de uretrites persistentes, deve-se realizar a avaliação principalmente por meio da história clínica, considerando a possibilidade de reinfecção ou tratamento inadequado para clamídia e gonorreia. Descartadas tais situações, devem-se pesquisar agentes não suscetíveis ao tratamento anterior (por exemplo, *M. genitalium* e *T. vaginalis*), bem como a ocorrência de resistência aos antimicrobianos.<sup>2</sup>

Outras causas não infecciosas de uretrites, como trauma (ordenha continuada), instrumentalização, inserção de corpos estranhos intrauretrais ou parauretrais (*piercings*) e irritação química (uso de produtos lubrificantes e espermicidas) devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de uretrites persistentes.<sup>2</sup>

## Diagnóstico

O manejo do corrimento uretral pode ser realizado por meio da abordagem sindrômica para situações em que não há suporte laboratorial<sup>2,21,22</sup> (Figura 2). Para os casos de corrimento uretral masculino, estima-se que a abordagem sindrômica tenha uma sensibilidade que varia de 84% a 95%.<sup>23</sup>

A utilização de testes diagnósticos é indicada para o rastreamento dos casos assintomáticos de uretrite e para investigação dos casos sintomáticos.<sup>2</sup> O bom desempenho dos testes depende do rigoroso cumprimento de todas as etapas preconizadas pelos fabricantes, incluindo coleta, transporte e armazenamento das amostras.<sup>24</sup>

O rastreamento dos casos assintomáticos de uretrite deve ser realizado utilizando-se técnicas de biologia molecular, que incluem métodos com elevada sensibilidade e especificidade, como a reação em cadeia

da polimerase e a amplificação mediada por transcrição. Esses testes, que se baseiam em amplificação de ácidos nucleicos (*nucleic acid amplification test*, NAAT), permitem a utilização de amostras de corrimento uretral masculino ou urina, ou ambos os tipos de amostra, e a identificação de um ou mais patógenos simultaneamente em uma única amostra, a depender do fabricante. Os resultados são emitidos discriminando-se os patógenos detectados.<sup>24-27</sup>

Para o diagnóstico de uretrites sintomáticas, podem ser realizados diversos testes para auxiliar na identificação do agente causador.<sup>2</sup> Estão incorporados ao Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro a bacterioscopia, a cultura e os métodos de biologia molecular, disponíveis de forma heterogênea nos diferentes níveis de atenção dos serviços de saúde.

Na uretrite gonocócica, é possível visualizar, por meio da bacterioscopia, diplococos Gram-negativos intracelulares em leucócitos polimorfonucleares. O método possui alta sensibilidade e especificidade em amostras de corrimento uretral masculino.<sup>2,24,27</sup> A cultura de amostras em meio seletivo (por exemplo, Thayer-Martin ou similar) é uma técnica com boa sensibilidade e alta especificidade para diagnóstico de *N. gonorrhoeae*, desde que empregada com rigor metodológico.<sup>27</sup> Em suma, realiza-se o cultivo de amostras biológicas em meios de cultura que favoreçam o crescimento de *Neisseria sp*. Como o meio de cultura também permite o crescimento de outras espécies do gênero *Neisseria*, é importante que se faça o Gram das colônias típicas (visualização de diplococos Gram-negativos) e testes de oxidase e catalase, que deverão apresentar resultados positivos quando se tratar de *N. gonorrhoeae*. Para diagnóstico definitivo, podem-se submeter as colônias a provas bioquímicas (manuais ou automatizadas), pois o comportamento particular das bactérias na presença de diversos substratos possibilita a identificação das espécies de *Neisseria*.<sup>2,28,29</sup> A cultura também permite a investigação do perfil de susceptibilidade do gonococo aos antimicrobianos por meio de técnicas para determinação da concentração inibitória mínima, e possui grande utilidade para fins de vigilância e estabelecimento de diretrizes de tratamento.<sup>24,29</sup> Além da bacterioscopia e da cultura, estão disponíveis no SUS as técnicas de biologia molecular, como os NAAT, que apresentam ótimo desempenho para diagnóstico etiológico das uretrites sintomáticas

e são fortemente recomendados no tratamento etiológico do corrimento uretral.

Na ausência dos métodos citados, é possível a utilização de testes que sugerem presença de infecção, porém não definem o agente infeccioso, como o teste positivo de esterase leucocitária na urina de primeiro jato ou o exame microscópico de sedimento urinário de primeiro jato apresentando mais de dez leucócitos polimorfonucleares por campo (aumento de 1.000 vezes).<sup>2</sup>

## Tratamento

O tratamento recomendado das uretrites pode depender ou não de suporte laboratorial.<sup>2</sup> Na presença de queixa de corrimento uretral, após anamnese e exame físico, com corrimento uretral confirmado, caso não haja suporte de laboratório (uretrite sem identificação do agente etiológico), é indicado o tratamento de clamídia e gonorreia com azitromicina 1g, via oral (VO), dose única, e ceftriaxona 500mg, intramuscular (IM), dose única. Na possibilidade de realização de bactérioscopia (Gram), com visualização de diplococos intracelulares Gram-negativos, deve-se tratar gonorreia e clamídia conforme descrito acima (ceftriaxona 500mg, IM, dose única, e azitromicina 1g, VO, dose única); a presença de diplococos intracelulares Gram-negativos indica infecção por gonococo, mas não exclui a possibilidade de infecção por clamídia. Na ausência desses achados, deve-se tratar apenas clamídia com azitromicina 1g, VO, dose única. Quando possível a realização de coleta de material biológico para cultura ou biologia molecular no laboratório, esta deverá ocorrer na primeira consulta. O tratamento deverá ser instituído de imediato e os resultados dos testes poderão ser analisados na consulta de retorno.<sup>2</sup>

Destaca-se que, a partir de resultados do Projeto SenGono 2015-2017 (descrito no subtópico *Resistência aos antimicrobianos*), a diretriz brasileira de tratamento recomenda nacionalmente a terapia dupla de ceftriaxona 500mg, IM, dose única, associada à azitromicina 1g, VO, dose única, para a infecção gonocócica anogenital não complicada (uretra, colo do útero e reto).<sup>2</sup>

Após sete dias do tratamento, deve-se garantir uma consulta para reavaliação de sinais e sintomas e entrega de resultados de exames de cultura ou de biologia molecular, ou ambos, quando realizados.

A remissão da sintomatologia caracteriza cura. Na persistência de sintomas, é importante excluir reinfecção, realização de tratamento inadequado para clamídia e gonorreia, resistência antimicrobiana (principalmente relacionada ao gonococo e *M. genitalium*), trauma, irritação química ou inserção de corpos estranhos. Em complemento, deve-se tratar *T. vaginalis* com metronidazol 250mg, dois comprimidos, VO, duas vezes ao dia, por sete dias, e analisar os resultados dos exames para avaliar a necessidade de instituir novo tratamento conforme achado. Uma consulta para reavaliação deverá ser agendada para após sete dias, com instituição de alta na ausência de sinais e sintomas, e referenciamento para serviços especializados, na persistência desses. As opções de tratamento para uretrites estão apresentadas na Figura 3.<sup>2</sup>

## Vigilância, prevenção e controle

As IST estão entre os problemas de saúde pública mais comuns no Brasil e no mundo. A atenção primária à saúde constitui o ponto de partida para atendimento às IST, com realização de ações de prevenção, diagnóstico, tratamento oportuno e adequado e encaminhamento dos casos que não competem a esse nível de atenção. Para possibilitar a integralidade do cuidado, é fundamental que os serviços se organizem para promover o acesso a outros níveis de atenção, quando necessário.<sup>30</sup>

A anamnese, a identificação das diferentes vulnerabilidades e o exame físico são importantes elementos na abordagem das pessoas com IST. Para garantir a qualidade do atendimento, a adesão ao tratamento e a retenção no serviço de saúde, o profissional de saúde necessita estabelecer uma relação de confiança com a pessoa com IST, assegurando a privacidade e confidencialidade das informações.

É importante que o profissional esteja disponível para diálogo e forneça informações sobre educação em saúde, abordando temas como agentes causais das IST, possíveis formas de transmissão, prevenção, diagnóstico e importância da adesão ao tratamento, além da definição de estratégia para seguimento, atenção às parcerias sexuais e acesso aos insumos de prevenção.<sup>31</sup>

A prevenção e controle das IST que causam uretrites compreendem o uso correto de preservativos durante as relações sexuais; rastreamento e testagem regular de

Condição clínica	Primeira opção	Segunda opção	Observações
Uretrite sem identificação do agente etiológico <sup>a,b</sup>	Ceftriaxona 500mg, intramuscular (IM), dose única mais azitromicina 500mg, 2 comprimidos, via oral (VO), dose única	Ceftriaxona 500mg, IM, dose única mais doxiciclina 100mg, 1 comprimido, VO, 2x/dia, por 7 dias	
Uretrite gonocócica e demais infecções gonocócicas NÃO complicadas (uretra, colo do útero, reto e faringe) <sup>a,b</sup>	Ceftriaxona 500mg, IM, dose única mais azitromicina 500mg, 2 comprimidos, VO, dose única		
Uretrite não gonocócica <sup>b</sup>	Azitromicina 500mg, 2 comprimidos, VO, dose única	Doxiciclina 100mg, 1 comprimido, VO, 2x/dia, por 7 dias	A resolução dos sintomas pode levar até 7 dias após a conclusão da terapia.
Uretrite por clamídia <sup>b</sup>	Azitromicina 500mg, 2 comprimidos, VO, dose única	Doxiciclina 100mg, 1 comprimido, VO, 2x/dia, por 7 dias	A resolução dos sintomas pode levar até 7 dias após a conclusão da terapia.
Retratamento de infecções gonocócicas <sup>b</sup>	Ceftriaxona 500mg, IM, dose única mais azitromicina 500mg, 4 comprimidos, VO, dose única	Gentamicina 240mg, IM mais azitromicina 500mg, 4 comprimidos, VO, dose única	Para casos de falha de tratamento. Possíveis reinfeções devem ser tratadas com as doses habituais.
Uretrite por <i>Mycoplasma genitalium</i> <sup>b</sup>	Azitromicina 500mg, 2 comprimidos, VO, dose única		
Uretrite por <i>Trichomonas vaginalis</i> <sup>b</sup>	Metronidazol 250mg, 2 comprimidos VO, 2x/dia, por 7 dias	Clindamicina 300mg, VO, 2x/dia, por 7 dias	
Infecção gonocócica disseminada (exceto meningite e endocardite)	Ceftriaxona 1g IM ou IV ao dia, completando ao menos 7 dias de tratamento mais azitromicina 500mg, 2 comprimidos, VO, dose única		
Conjuntivite gonocócica no adulto	Ceftriaxona 1g, IM, dose única		

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.<sup>13</sup>

Notas: a) Se houver alergia grave às cefalosporinas, indicar azitromicina 500mg, quatro comprimidos, via oral, dose única (dose total: 2g); b) Os casos e as parcerias devem se abster de relações sexuais desprotegidas até que o tratamento de ambos esteja completo (ou seja, após o término do tratamento com múltiplas doses ou por sete dias após a terapia com dose única).

**Figura 3 – Tratamento e seguimento de casos de sífilis e neurosífilis**

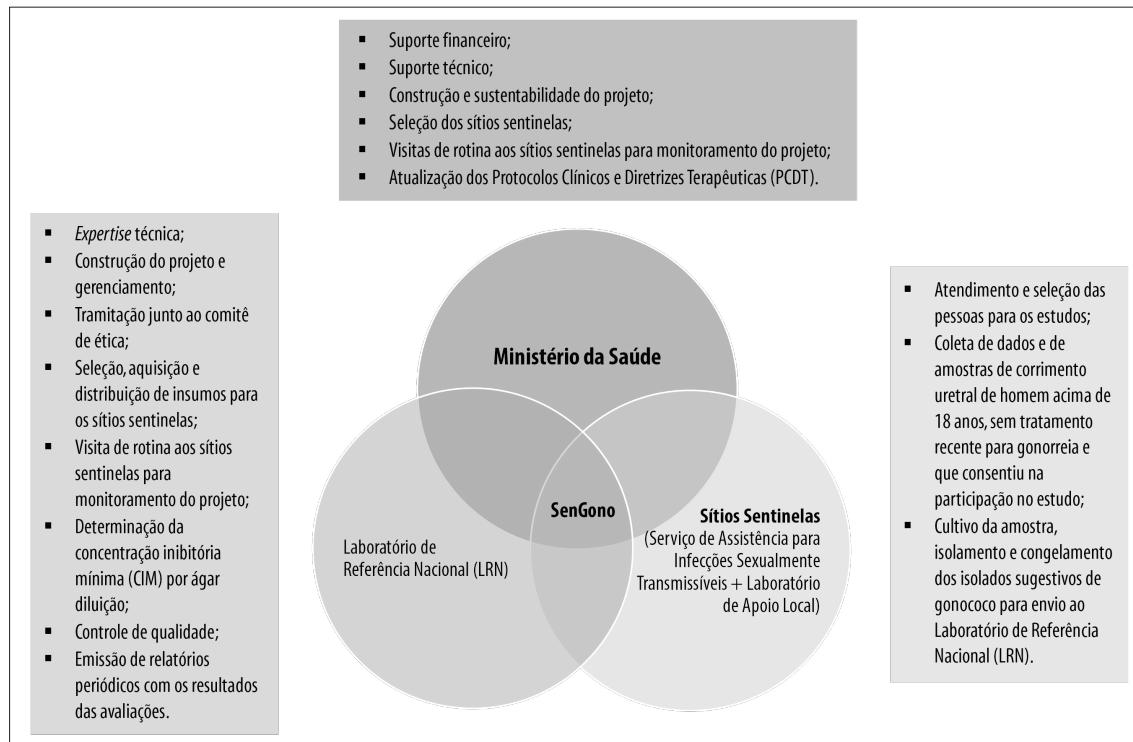
pessoas assintomáticas, realizada nas populações específicas; investigação e manejo dos casos sintomáticos; instituição de tratamento imediato, quando indicado; e tratamento de parcerias性. O tratamento, além de ter função curativa, também visa à interrupção da cadeia de transmissão e à prevenção de complicações decorrentes das uretrites.<sup>2,31</sup>

O rastreamento de gonococo e clamídia, em pessoas assintomáticas, está indicado nas seguintes situações: gestantes menores de 30 anos, na primeira consulta do pré-natal; pessoas vivendo com HIV, no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV; pessoas com indicação de profilaxia pós-exposição ao HIV; pessoas com IST no momento do diagnóstico; pessoas que sofreram violência sexual, no primeiro atendimento e no atendimento quatro a seis semanas após; pessoas com prática sexual anal receptiva (passiva) sem uso

de preservativo; e pessoas em uso de profilaxia pré-exposição ao HIV, semestralmente.<sup>2</sup>

Para que se interrompa a cadeia de transmissão das IST, é fundamental que os contatos sexuais das pessoas infectadas sejam tratados, mesmo quando assintomáticos.<sup>3</sup> Portanto, essa informação deve ser repassada à pessoa com IST, ao tempo em que se fornecem instrumentos para comunicação e apoio até o final do atendimento. Deverá ser garantida a confidencialidade, ausência de coerção e proteção contra a discriminação.<sup>2</sup>

Em homens com sintomas de infecção por gonococo, *C. trachomatis* ou *M. genitalium*, todas as parcerias sexuais durante as oito semanas anteriores precisam ser examinadas e tratadas. Em casos assintomáticos, isso se aplica a todas as parcerias sexuais dos últimos seis meses.<sup>3</sup>



Fonte: adaptado do Boletim Epidemiológico nº 27/2020, do Ministério da Saúde.<sup>32</sup>

**Figura 4 – Funções do Ministério da Saúde, do Laboratório de Referência Nacional e dos Sítios Sentinelas no âmbito do Projeto SenGono**

As uretrites não são agravos de notificação compulsória nacional; entretanto, a síndrome do corrimento uretral é de notificação compulsória em alguns estados brasileiros. Ademais, o Ministério da Saúde do Brasil publicou uma portaria<sup>32</sup> que instituiu sítios para vigilância sentinela da síndrome do corrimento uretral masculino, os quais devem fornecer informações para a construção de dados epidemiológicos oficiais. Além disso, visa-se fortalecer ações de prevenção de IST que causam corrimento uretral, subsidiar recomendações nacionais para o tratamento da síndrome, monitorar a susceptibilidade de gonococos aos antimicrobianos junto ao Projeto SenGono e pesquisar os agentes causais de úlceras genitais e a resistência de *M. genitalium* aos antimicrobianos.<sup>33</sup>

#### Resistência aos antimicrobianos

Ao longo da história da antibioticoterapia, a *N. gonorrhoeae* desenvolveu progressiva resistência aos antibióticos, desde as sulfonamidas até as fluoroquinolonas. Após a disseminação da resistência ao

ciprofloxacino, as cefalosporinas de terceira geração têm sido a base do tratamento, em associação à azitromicina. O surgimento de gonorreia resistente à cefalosporina impactará negativamente na capacidade dos profissionais para tratar a gonorreia de maneira eficaz. Cepas de gonococo consideradas multidroga-resistentes e extensivamente resistentes a medicamentos já são encontradas no continente americano, asiático, em vários países europeus e na Oceania.<sup>34-37</sup> É, portanto, fundamental monitorar continuamente a resistência aos antibióticos e incentivar a pesquisa e o desenvolvimento de novos esquemas de tratamento.<sup>38,39</sup>

A OMS, no “Relatório Global de Vigilância às Infecções Sexualmente Transmitidas de 2018”, prioriza o controle das infecções gonocócicas pela possibilidade iminente de tornarem-se infecções não tratáveis.<sup>40,41</sup> O Brasil é um dos países membros do programa para vigilância mundial da susceptibilidade do gonococo aos antimicrobianos (Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme, GASP).<sup>42</sup> As atividades do

GASP no Brasil acontecem no âmbito do Projeto SenGono, fruto de uma cooperação entre o Ministério da Saúde, o Laboratório de Referência Nacional (Laboratório de Biologia Molecular, Microbiologia e Sorologia da Universidade Federal de Santa Catarina) e os sítios sentinelas distribuídos por todas as regiões do país (Figura 4).<sup>33</sup>

Na primeira edição, ocorrida entre 2015 e 2017, constatou-se uma resistência elevada ao ciprofloxacino, com proporções próximas e até superiores a 50% em todas as regiões do país, e altas proporções de susceptibilidade às cefalosporinas de terceira geração (cefixima e ceftriaxona).<sup>26</sup>

A vigilância realizada no Projeto SenGono integrou o “Plano Nacional de Combate à Resistência aos Antimicrobianos 2019-2023”, e está na sua segunda edição (2018-2020), com a expansão para novos sítios sentinelas e avaliação da suscetibilidade do gonococo a dois novos antimicrobianos (espectinomicina e gentamicina). Além disso, incorporou-se a essa edição a determinação da etiologia do corrimento uretral masculino e a investigação da resistência de *M. genitalium* aos antimicrobianos.<sup>33</sup>

O *M. genitalium* foi identificado pela primeira vez em 1980 e reconhecido como importante causa de uretrites não gonocócicas.<sup>25,43-45</sup> Por não apresentar parede celular, antibióticos como os beta-lactâmicos (incluindo penicilinas e cefalosporinas) não são eficazes.<sup>29</sup> A introdução da azitromicina, utilizada como terapia de dose única para infecções por clamídia, resultou na depuração do *M. genitalium* do trato urogenital, ocorrendo eliminação do patógeno sem o desenvolvimento de doença.<sup>25,43,46-50</sup> Porém, estudos recentes indicam uma tendência ascendente na prevalência de infecções por *M. genitalium* resistentes aos macrolídeos (resistência transmitida) e casos de

resistência induzida após terapia com azitromicina.<sup>3,43,50</sup> Não há evidências de que um regime estendido com azitromicina (1,5g) seja superior ao regime de 1g em dose única.<sup>51</sup> A moxifloxacina permanece altamente ativa contra a maioria dos *M. genitalium* resistentes a macrolídeos. No entanto, foram publicados os primeiros casos clínicos de falha do tratamento com moxifloxacina.<sup>3,28,43,44,50-53</sup> Portanto, o *M. genitalium* é um problema emergente, necessitando de uma vigilância frequente e de estudos com novas opções de diagnóstico e tratamento.<sup>27</sup>

O aumento da resistência, nas últimas décadas, reforça a importância do diagnóstico etiológico e a escolha de tratamentos adequados. Em 2016, a Assembleia Mundial da Saúde adotou a “Estratégia do setor de saúde global sobre infecções sexualmente transmissíveis, 2016-2021”.<sup>38</sup> Essa estratégia inclui a rápida expansão de intervenções e serviços baseados em evidências para eliminar as IST como preocupação de saúde pública até 2030.

## Contribuição dos autores

De Lannoy LH, Gaspar PC, Da Silva RJC, Júnior EPN, De Oliveira EC contribuíram igualmente com a concepção, delineamento, redação e revisão crítica do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

## Agradecimento

Os autores agradecem aos membros do grupo técnico de especialistas responsáveis pela elaboração do PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST em 2020 a contribuição substancial para a realização deste trabalho.

## Referências

- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/SCTIE nº 42, de 5 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 out 8 [citado 2020 jun 28];Seção 1:88. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0042\\_08\\_10\\_2018.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0042_08_10_2018.html)
- Ministério da Saúde (BR). 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) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 out 13]. 131p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>

3. Buder S, Schöfer H, Meyer T, Bremer V, Kohl PK, Skaletz-Rorowski A, Brockmeyer N. Bacterial sexually transmitted infections. *JDDG: J Deutscher Dermatol Gesellschaft [Internet]*. 2019 Mar [cited 2020 Oct 13]; 17(3):287-315. Available from: <https://doi.org/10.1111/ddg.13804>
4. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abud-Raddad L, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ [Internet]*. 2019 Aug [cited 2020 Jun 28]; 97(8):548-62. Available from: <https://dx.doi.org/10.2471%2FBBLT.18.228486>
5. Baumann L, Cina M, Egli-Gany D, Goutaki M, Halbeisen FS, Lohrer G, et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium in different population groups: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect [Internet]*. 2018 Jun [cited 2020 Jun 28]; 94(4):255-62. Available from: <https://doi.org/10.1136/sextrans-2017-053384>
6. European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC. Gonorrhoea: annual epidemiological report for 2018 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2019 [cited 2020 Oct 13]. 8 p. Available from: [www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/gonorrhoea-annual-epidemiological-report-2018.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/gonorrhoea-annual-epidemiological-report-2018.pdf)
7. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Ceftriaxona 500mg para tratamento da Neisseria gonorrhoeae resistente à ciprofloxacina: relatório de recomendação n. 154 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [citado 2020 out 13]. 29 p. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio\\_Ceftriaxona\\_Gonorreia\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Ceftriaxona_Gonorreia_final.pdf)
8. Edwards JL, Apicella MA. The molecular mechanisms used by *Neisseria gonorrhoeae* to initiate infection differ between men and women. *Clin Microbiol Rev [Internet]*. 2004 Oct [cited 2020 Jun 20]; 17(4):965-81. Available from: <https://doi.org/10.1128/cmr.17.4.965-981.2004>
9. Fuchs W, Brockmeyer NH. Sexually transmitted infections. *J Dtsch Dermatol J Dtsch Dermatol Ges [Internet]*. 2014 Jun [cited 2020 Oct 13]; 12(6):451-63. Available from: <https://doi.org/10.1111/ddg.12310>
10. Tu W, Ghosh P, Katz BP. A stochastic model for assessing chlamydia trachomatis transmission risk using longitudinal observational data. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc [Internet]*. 2011 Oct [cited 2020 Oct 13]; 174(4):975-89. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1467-985x.2011.00691.x>
11. Smieszek T, White PJ. Apparently-different clearance rates from cohort studies of mycoplasma genitalium are consistent after accounting for incidence of infection, recurrent infection, and study design. *PLoS One [Internet]*. 2016 Feb [cited 2020 Oct 13]; 11(2):e0149087. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149087>
12. Thurman AR, Musatovova O, Perdue S, Shain RN, Baseman JG, Baseman JB. Mycoplasma genitalium symptoms, concordance and treatment in high-risk sexual dyads. *Int J STD AIDS [Internet]*. 2010 Mar [cited 2020 Oct 13]; 21(3):177-83. Available from: <https://doi.org/10.1258/ijsa.2009.008485>
13. Walker J, Fairley CK, Bradshaw CS, Tabrizi SN, Chen MY, Twin J, et al. The difference in determinants of Chlamydia trachomatis and Mycoplasma genitalium in a sample of young Australian women. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2011 [cited 2020 Oct 13]; 11:35. Available from: <https://dx.doi.org/10.1186%2F1471-2334-11-35>
14. Francis SC, Kent CK, Klausner JD, Rauch L, Kohn R, Hardick A, et al. Prevalence of rectal Trichomonas vaginalis and Mycoplasma genitalium in male patients at the San Francisco STD clinic, 2005-2006. *Sex Transm Dis [Internet]*. 2008 Sep [cited 2020 Jul 10]; 35(9):797-800. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097%2FOLQ.0b013e318177ec39>
15. Penna GO, Hajjar LA, Braz TM. Gonorreia. *Rev Soc Bras Med Trop [Internet]*. 2000 out [citado 2020 jul 25]; 33(5):451-64. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-8682200000500007>
16. Gaydos C, Maldeis NE, Hardick A, Hardick J, Quinn TC. Mycoplasma genitalium compared to chlamydia, gonorrhoea and trichomonas as an aetiological agent of urethritis in men attending STD clinics. *Sex Transm Infect [Internet]*. 2009 Oct [cited 2020 Jul 25]; 85(6):438-40. Available from: <https://doi.org/10.1136/sti.2008.035477>
17. Daley GM, Russell DB, Tabrizi SN, McBride J. Mycoplasma genitalium: a review. *Int J STD AIDS [Internet]*. 2014 Jun [cited 2020 Jul 25]; 25(7):475-87. Available from: <https://doi.org/10.1177/0956462413515196>
18. Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. Mycoplasma genitalium infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2015 Aug [cited 2020 Oct 13]; 61(3):418-26. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/civ312>

19. Brígido HAZ, Mourão JRM. Corrimientos uretrais. In: Leão RNQ (coord.), Bichara CNC, Fraiha NH, Vasconcelos PFC. Medicina tropical e infectologia da Amazônia. Belém: Samauma Editorial; 2013. p. 245-50.
20. Rimawi BH, Soper DE. Infectious diseases of the female reproductive and urinary tract. In: Hacker & Moore's essentials of obstetrics and gynecology [Internet]. Philadelphia: Elsevier; 2016 [cited 2020 Oct 13]. p. 276-90. Disponível em: <http://med-mu.com/wp-content/uploads/2018/07/Hacker-Moore-s-Essentials-of-Obstetrics-and-Gynecology-6E-PDF-UnitedVRG-1-.pdf>
21. Moherdaui F, Vuylsteke B, Siqueira LF, dos Santos Júnior MQ, Jardim ML, de Brito AM, et al. Validation of national algorithms for the diagnosis of sexually transmitted diseases in Brazil: results from a multi-centre study. *Sex Transm Infect* [Internet]. 1998 Jun [cited 2020 Jun 5]; 74(Suppl 1):S38-43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10023352/>.
22. Menezes Filho JR, Sardinha JCG, Galbán E, Saraceni V, Talhari C. Effectiveness of syndromic management for male patients with urethral discharge symptoms in Amazonas, Brazil. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2017 Nov-Dec [cited 2020 Jun 3]; 92(6):779-84. Available from: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175453>
23. Wi TE, Ndowa FJ, Ferreyra C, Kelly-Cirino C, Taylor MM, Toskin I, et al. Diagnosing sexually transmitted infections in resource-constrained settings: challenges and ways forward. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2019 Aug [cited 2020 Jun 20]; 22(Suppl 6):e25343. Available from: <https://doi.org/10.1002/jia2.25343>.
24. World Health Organization - WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2020 Jun 20]. 228 p. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840\\_eng.pdf;jsessionid=89BC7AF948F36261070A5DB66F-3CF2BA?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840_eng.pdf;jsessionid=89BC7AF948F36261070A5DB66F-3CF2BA?sequence=1)
25. Taylor-Robinson D. Diagnosis and antimicrobial treatment of *Mycoplasma genitalium* infection: sobering thoughts. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2014 Jun [cited 2020 Oct 13]; 12(6):715-22. Available from: <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.919220>
26. Bazzo ML, Golfetto L, Gaspar PC, Pires AF, Ramos MC, Franchini M, et al. First nationwide antimicrobial susceptibility surveillance for *Neisseria gonorrhoeae* in Brazil, 2015-16. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018 Jul [cited 2020 Jun 12]; 73(7):1854-61. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dky090>
27. Unemo M, Seifert HS, Hook EW, Hawkes S, Ndowa F, Dillon JR. Gonorrhoea. *Nat Rev Dis Primers* 5 [Internet]. 2019 Nov [cited 2020 Jun 15]; 5(1):79. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0136-6>
28. Murray GL, Bradshaw CS, Bissessor M, Danielewski J, Garland SM, Jensen JS, et al. Increasing macrolide and fluoroquinolone resistance in mycoplasma genitalium. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2017 May [cited 2020 Oct 13]; 23(5):809-12. Available from: <https://dx.doi.org/10.3201%2Feid2305.161745>
29. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2015 Jun [cited 2020 Jun 20];64(RR-03):1-137. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5885289/>.
30. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Cadernos de atenção básica: HIV/Aids, hepatites e outras DST [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2006 [cited 2020 out 13]. 196 p. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abcad18.pdf>
31. Barberá MJ, Serra-Pladell J. Infección gonocócica: un problema aún sin resolver. *Enferm Infect Microbiol Clin* [Internet]. 2019 Feb [cited 2020 Jun 3]; 37(7):458-66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.12.008>
32. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 1.553, de 17 de junho de 2020. Altera a Portaria de Consolidação nº 5/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para instituir a Vigilância Sentinela da Síndrome do Corrimento Uretral Masculino (VS-CUM) [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2020 jun 18 [cited 2020 out 13]; Seção 1:61. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt1553\\_18\\_06\\_2020.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt1553_18_06_2020.html)
33. Ministério da Saúde (BR). Informe semanal sa-rampo – Brasil, semanas epidemiológicas 1 a 25, 2020. *Bol Epidemiol* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 out 13]; 51(27). Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/July/09/Boletim-epidemiologico-SVS-27-06.07.2020.pdf>
34. Allen VG, Mittneri L, Seah C, Rebbapragada A, Martin IE, Lee C, et al. *Neisseria gonorrhoeae* treatment failure and susceptibility to cefixime

- in Toronto, Canada. *JAMA* [Internet]. 2013 Jan [cited 2020 Jun 3];309(2):163-70. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.176575>
35. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Gallay A, Sednaoui P. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2012 Mar [cited 2020 Jun 3];56(3):1273-80. Available from: <https://doi.org/10.1128/aac.05760-11>
  36. Unemo M, Nicholas RA. Emergence of multi-drug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhea. *Future Microbiol* [Internet]. 2012 Dec [cited 2020 Jun 3];7(12):1401-22. Available from: <https://doi.org/10.2217/fmb.12.117>
  37. Lewis DA. Global resistance of *Neisseria gonorrhoeae*: when theory becomes reality. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2014 Feb [cited 2020 Jun 3];27(1):62-7. Available from: <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000025>
  38. World Health Organization - WHO. Global health sector strategy on Sexually Transmitted Infections, 2016-2021 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2020 Jun 10]. Available from: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/ghss-stis/en/>
  39. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019 [cited 2020 Oct 13]. Available from: [www.cdc.gov/DrugResistance/Biggest-Threats.html](http://www.cdc.gov/DrugResistance/Biggest-Threats.html)
  40. Tien V, Punjabi C, Holubar MK. Antimicrobial resistance in sexually transmitted infections. *J Travel Med* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Jun 3]; 27(1):taz101. Available from: <https://doi.org/10.1093/jtm/taz101>
  41. World Health Organization - WHO. Report on global sexually transmitted infection surveillance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2020 Jun 7]. Available from: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/stis-surveillance-2018/en/>
  42. World Health Organization - WHO. The gonococcal antimicrobial surveillance programme (GASP) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2020 Jun 15]. Available from: [https://www.who.int/reproductivehealth/topics/rtis/gonococcal\\_resistance/en/](https://www.who.int/reproductivehealth/topics/rtis/gonococcal_resistance/en/)
  43. Horner P, Blee K, Adams E. Time to manage Mycoplasma genitalium as an STI: but not with azithromycin 1g!. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2014 Feb [cited 2020 Oct 13]; 27(1):68-74. Available from: <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000030>
  44. Manhart LE, Jensen JS, Bradshaw CS, Golden MR, Martin DH. Efficacy of antimicrobial therapy for mycoplasma genitalium infections. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Oct 13]; 61(Suppl 8):S802-17. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/civ785>
  45. Birger R, Saunders J, Estcourt C, Sutton AJ, Mercer CH, Roberts T, et al. Should we screen for the sexually-transmitted infection Mycoplasma genitalium? Evidence synthesis using a transmission-dynamic model. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Nov [cited 2020 Oct 13]; 7(1):16162. Available from: <https://dx.doi.org/10.1038%2Fs41598-017-16302-8>
  46. Kikuchi M, Ito S, Yasuda M, Tsuchiya T, Hatazaki K, Takanashi M, et al. Remarkable increase in fluoroquinolone-resistant Mycoplasma genitalium in Japan. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2014 Sep [cited 2020 Oct 13]; 69(9):2376-82. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dku164>
  47. Salado-Rasmussen K, Jensen JS. Mycoplasma genitalium testing pattern and macrolide resistance: a Danish nationwide retrospective survey. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 Jul [cited 2020 Oct 13]; 59(1):24-30. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu217>
  48. Jensen JS, Bradshaw C. Management of mycoplasma genitalium infections – can we hit a moving target? *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015 Aug [cited 2020 Oct 13]; 15:343. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1041-6>.
  49. Sethi S, Zaman K, Jain N. Mycoplasma genitalium infections: current treatment options and resistance issues. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2017 Sep [cited 2020 Oct 13]; 10:283-92. Available from: <https://dx.doi.org/10.2147%2FIDR.S105469>
  50. Bissessor M, Tabrizi SN, Twin J, Abdo H, Fairley CK, Chen MY, et al. Macrolide resistance and azithromycin failure in a Mycoplasma genitalium-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Apr [cited 2020 Oct 13]; 60(8):1228-36. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu1162>
  51. Read TR, Fairley CK, Tabrizi SN, Bissessor M, Vodstrcil L, Chen MY, et al. Azithromycin 1.5g over 5 days compared to 1g single dose in urethral

- mycoplasma genitalium: impact on treatment outcome and resistance. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Feb [cited 2020 Oct 13]; 64(3):250-6. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw719>
52. Dionne-Odom J, Geisler WM, Aaron KJ, Waites KB, Westfall AO, Van Der Pol B, et.al. High prevalence of multidrug-resistant mycoplasma genitalium in human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men in Alabama. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 Feb [cited 2020 Oct 13]; 66(5):796-8. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cix853>
53. Gratrix J, Plitt S, Turnbull L, Smyczek P, Brandley J, Scarrott R, et al. Prevalence and antibiotic resistance of Mycoplasma genitalium among STI clinic attendees in western Canada: a cross-sectional analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2017 Jul [cited 2020 Oct 13]; 7(7):e016300. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016300>

## Abstract

*This article approach infections that cause urethral discharge, theme which is part of the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Comprehensive Care for People with Sexually Transmitted Infections, published by the Ministry of Health of Brazil in 2020. These guidelines were prepared based on scientific evidence and validated in discussions with experts. When urethritis is not treated correctly, or when the microorganism develops antimicrobial resistance, it can cause serious and even irreversible health damage. It is noteworthy that the high levels of antimicrobial resistance developed by pathogens that causes urethritis comprises a global emergency in public health. This article presents epidemiological and clinical aspects, recommendations on diagnostic and treatment, and strategies for surveillance, prevention and control actions of infections that cause urethral discharge, with the purpose of contributing with managers and health professionals to care qualification.*

**Keywords:** Urethritis; *Neisseria gonorrhoeae*; *Chlamydia trachomatis*; Clinical Protocols; Public Health.

## Resumen

*El artículo trata de las infecciones que causan secreción uretral, tema que hace parte del Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para Atención Integral a Personas con Infecciones de Transmisión Sexual, publicado por el Ministerio de Salud de Brasil en 2020. Dicho documento se elaboró con base en evidencias científicas y se validó en discusiones con expertos. Las uretritis, cuando no tratadas correctamente o cuando el microorganismo desarrolla resistencia al tratamiento, puede ocasionar daños graves a la salud. Los niveles de resistencia antimicrobiana que estos agentes desenvuelven son considerados una emergencia de salud pública. En este artículo, se presentan aspectos epidemiológicos y clínicos, recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento y estrategias para acciones de monitoreo epidemiológico, prevención y control de las infecciones que causan secreción uretral, a fin de contribuir con gerentes y personal de salud para la calificación de la asistencia.*

**Palabras clave:** Uretritis; *Neisseria gonorrhoeae*; *Chlamydia trachomatis*; Protocolos Clínicos; Salud Pública.

Recebido em 31/07/2020

Aprovado em 01/10/2020

Editora associada: Isis Polianna Silva Ferreira de Carvalho –  [orcid.org/0000-0002-0734-0783](https://orcid.org/0000-0002-0734-0783)



# Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam úlcera genital

doi: 10.1590/S1679-4974202100010.esp1

**Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: infections that cause genital ulcers**

**Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: infecciones que causan úlcera genital**

**Mauro Cunha Ramos<sup>1</sup>** –  [orcid.org/0000-0003-4341-2390](https://orcid.org/0000-0003-4341-2390)

**José Carlos Sardinha<sup>2</sup>** –  [orcid.org/0000-0003-2177-0904](https://orcid.org/0000-0003-2177-0904)

**Herculano Duarte Ramos de Alencar<sup>2</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-9834-6135](https://orcid.org/0000-0002-9834-6135)

**Mayra Gonçalves Aragón<sup>4</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-6631-1790](https://orcid.org/0000-0001-6631-1790)

**Leonor Henriette de Lannoy<sup>4</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-9520-8538](https://orcid.org/0000-0002-9520-8538)

<sup>1</sup>Secretaria de Estado de Saúde do Rio Grande do Sul, Ambulatório de Dermatologia Sanitária, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>2</sup>Fundação de Dermatologia Tropical e Venerologia Alfredo da Matta, Manaus, AM, Brasil

<sup>3</sup>Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo, Programa Estadual de DST/Aids, São Paulo, SP, Brasil

<sup>4</sup>Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

## Resumo

As infecções que causam úlcera genital são um dos temas que compõem o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2020. Tal documento foi elaborado com base em evidências científicas e validado em discussões com especialistas. Este artigo aborda a síndrome clínica de úlcera genital causada por infecções sexualmente transmissíveis e seus agentes etiológicos mais comuns: *Treponema pallidum* (sífilis), vírus herpes simples 2 (herpes genital) e vírus herpes simples 1 (herpes perioral), *Haemophilus ducreyi* (cancroide), *Chlamydia trachomatis* sorotipos L1, L2 e L3 (linfogranuloma venéreo) e *Klebsiella granulomatis* (donovanose). São apresentados aspectos epidemiológicos e clínicos dessas infecções, bem como orientações para seu diagnóstico e tratamento, além de estratégias para as ações de vigilância, prevenção e controle, com a finalidade de subsidiar gestores e profissionais de saúde na qualificação da assistência.

**Palavras-chave:** Sífilis; Cancro; Herpes Genital; Cancroide; Linfogranuloma Venéreo; Granuloma Inguinal.

## Endereço para correspondência:

**Leonor Henriette de Lannoy** – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, SRTVN, Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D, Edifício PO 700, Brasília, DF, Brasil. CEP 70719-040  
E-mail: leonordelannoy@gmail.com



## Apresentação

O presente artigo aborda as infecções que causam úlcera genital, tema que compõe o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), publicado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil em 2020.<sup>1</sup> Para a elaboração desse documento, foram realizadas seleção e análise das evidências disponíveis e discussão em painel de especialistas, além da aprovação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).<sup>2</sup>

**Aproximadamente 70% dos casos de úlceras genitais atendidos em clínicas especializadas são decorrentes de infecções sexualmente transmissíveis, particularmente em adolescentes e adultos jovens.**

## Aspectos epidemiológicos

Aproximadamente 70% dos casos de úlceras genitais atendidos em clínicas especializadas são decorrentes de IST, particularmente em adolescentes e adultos jovens.<sup>3</sup> Como síndrome, as úlceras genitais não são agravos de notificação compulsória no Brasil, o que dificulta quantificar sua ocorrência. São, no entanto, causa frequente de consultas e constituem significativo cofator para transmissão do vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*, HIV).<sup>4</sup> As úlceras genitais podem apresentar diferentes causas, como outras infecções, trauma, doenças inflamatórias (por exemplo, pênfigo, eritema multiforme, dermatite de contato, líquen plano erosivo ou erupção fixa por drogas) e lesões neoplásicas (por exemplo, carcinoma espinocelular ou outras neoplasias). Essas últimas são particularmente importantes em pessoas idosas e com imunodepressão.<sup>1</sup>

O estabelecimento do agente etiológico em bases clínicas é difícil, devido ao polimorfismo nas apresentações.<sup>5</sup> A disponibilidade de testes diagnósticos acurados e com resultado rápido varia conforme os diferentes agentes e os distintos cenários nos sistemas de saúde. Por essa razão, a Organização Mundial da

Saúde (OMC) preconizou o tratamento sindrômico, adotado por vários países.<sup>3,6,7</sup>

O agente mais comumente encontrado em úlceras genitais é o vírus do herpes simples (*herpes simplex virus*, HSV), em seus tipos 1 e 2. São vírus DNA que pertencem à família *Herpesviridae*.<sup>8</sup> O segundo agente mais comum é o *Treponema pallidum*, causador da sífilis. Esses agentes podem também ser encontrados em associação.<sup>3,9</sup> O Brasil, de forma semelhante a outros países,<sup>10</sup> enfrenta elevação importante nos casos de sífilis desde 2017. Em 2018, o país apresentou taxa de detecção de sífilis adquirida de 75,8 casos por 100 mil habitantes.<sup>10</sup>

O cancroide é causado pelo *Haemophilus ducreyi*, uma bactéria Gram-negativa de transmissão sexual. A doença, que ocorre com maior frequência em homens e nas regiões tropicais,<sup>1,11</sup> vem sofrendo significativa redução, possivelmente em decorrência da introdução da abordagem sindrômica.<sup>12</sup> Em revisão sistemática realizada com publicações no período de 1980 a 2014, observou-se que, após o ano 2000, até 15% das úlceras genitais eram cancroide, com 14 estudos realizados em 13 países.<sup>6</sup> Desde o ano 2000, os casos de cancroide são esporádicos na Europa.<sup>11</sup> Em estudo brasileiro, realizado em centro especializado de IST em Manaus, não foi identificado nenhum caso de cancroide em 434 úlceras genitais analisadas consecutivamente sem seleção prévia.<sup>7</sup>

O linfogranuloma venéreo é causado pela *Chlamydia trachomatis*, sorotipos L1, L2 e L3, que são altamente invasivos. A transmissão é também atribuída a pessoas assintomáticas.<sup>13,14</sup> É doença endêmica entre homens que fazem sexo com homens (HSH) na Europa, predominantemente infecções anogenitais e retais.<sup>14</sup> Surtos de linfogranuloma venéreo em países de alta renda, também entre HSH (principalmente pela variante L2b), foram associados à exposição anal receptiva sem proteção e à infecção com HIV.<sup>15</sup> Acredita-se que a atividade sexual facilitada por viagens globais, redes sociais *on-line* e a profilaxia pré-exposição da infecção pelo HIV têm contribuído para sua reemergência.<sup>15</sup>

A donovanose é causada pela *Klebsiella granulomatis*, sendo uma doença muito rara, mais encontrada em países de climas tropicais e subtropicais. Associada à transmissão sexual, possui transmissibilidade baixa e seus mecanismos de transmissão não são bem conhecidos.<sup>16</sup>

## Aspectos clínicos

Os aspectos clínicos das úlceras genitais são bastante variados e têm baixa relação de sensibilidade e especificidade com o agente etiológico.<sup>9</sup> O diagnóstico com base na impressão clínica apresentou valores preditivos positivos de 30,9% para sífilis e 32,7% para cancroide, sem correlação clínica para casos com cancro misto no Brasil.<sup>9</sup> Ainda assim, as características das úlceras genitais devem ser avaliadas e variam conforme o agente etiológico.

### Vírus do herpes simples 1 e 2

A infecção pelo HSV 1 e 2, por vezes, apresenta-se como primoinfecção sintomática, que ocorre com uma incubação de seis dias em média e uma duração aproximada de 20 dias.<sup>8,17,18</sup> É caracterizada por numerosas vesículas que evoluem para lesões ulceradas, dolorosas, cujos fundos apresentam-se recobertos por um induto amarelado. São acompanhadas de mal-estar geral, febre, mialgia, linfadenomegalia regional dolorosa e severos sintomas urinários, especialmente em mulheres.<sup>18</sup>

Ocorrida a infecção, o vírus é transportado ao longo dos axônios dos nervos periféricos para gânglios sensitivos e entra em latência, estado em que pode persistir por toda a vida ou sofrer reativações. Reativado, o vírus migra para as superfícies mucosa e cutânea, novamente pelos nervos sensoriais, podendo ser eliminado de forma assintomática ou causar episódios de lesões recorrentes. Os surtos, que podem eventualmente ser a primeira manifestação, são espontâneos ou induzidos por vários fatores (por exemplo, exposição à radiação ultravioleta, infecções, uso de medicamentos, imunodeficiência ou estresse físico ou emocional). Manifestações recorrentes são mais frequentes pelo HSV-2 em comparação com o HSV-1.<sup>17</sup> A maioria dos indivíduos infectados apresentará recorrências em período menor que um ano, e a cada ano subsequente, sua intensidade e número médio diminuem em cerca de um evento por ano. Essas recorrências são mais leves e apresentam menor duração. São frequentemente precedidas por sinais prodromicos identificados pelo indivíduo, como prurido, parestesia ou dor no local de surgimento das lesões, na proximidade da região de ocorrência da primoinfecção. Inicialmente, são vesículas de conteúdo citrino agrupadas em cachos sobre uma base eritematosa. As vesículas

raramente são encontradas nas mucosas, pois se rompem mais rapidamente, e originam úlceras policíclicas que regridem espontaneamente em aproximadamente sete a dez dias.<sup>17,18</sup>

### Sífilis

Doença crônica transmitida pelo contato sexual, seja genital, anal ou oral, ou, ainda, por transmissão vertical.<sup>1,19,20</sup> Alterna períodos de latência e manifestações clínicas, frequentemente lesões cutaneomucosas, e pode acometer qualquer órgão com manifestações transitórias ou definitivas, a depender do órgão acometido.<sup>13</sup> A úlcera genital clássica, denominada cancro duro, ocorre tipicamente como úlcera única e indolor, com fundo limpo e base infiltrada, ocorrendo no local de entrada do *T. pallidum*.<sup>9,20</sup> Mais comum nos órgãos genitais, a úlcera pode passar despercebida, principalmente quando localizada em cavidades, como interior da vagina, regiões perianal e retal e cavidade oral. O período de incubação é de dez a 90 dias, com média de três semanas. O cancro duro desaparece sem cicatriz, com ou sem tratamento, em aproximadamente três a oito semanas. Tipicamente é acompanhado de aumento dos linfonodos regionais, mais frequentemente unilaterais, em geral múltiplos, sendo que um se destaca pelo maior tamanho. São indolores, de consistência elástica e não supurativos.<sup>19,20,21</sup>

### Cancroide

O cancro mole ou cancro de Ducrey é tipicamente caracterizado por úlceras genitais ou perianais muito dolorosas. Raramente ocorre na cavidade oral ou outras regiões do tegumento. Possui borda irregular e fundo sujo, recoberto por induto amarelado, necrótico e fétido. Quando removido, revela tecido de granulação friável e de base não infiltrada. As localizações mais frequentes, no homem, são o frênuo e o sulco bálano-prepuclial, e na mulher, a fúrcula e a face interna dos pequenos e grandes lábios.<sup>12</sup> Lesões satélites por autoinoculação são comuns, assim como cicatrizes desfigurantes. É acompanhado de adenite inguinal em 30% a 50% dos casos, um bubão inflamatório unilateral que tende a fistulizar por um único orifício. Linfonodos tensos e com flutuação podem ser aliviados por aspiração com agulha. A drenagem ou excisão dos linfonodos acometidos é contraindicada. Podem acometer cadeias de linfonodos profundos sob a forma de doença sistêmica.<sup>11</sup>

### Linfogranuloma venéreo

Apresenta úlcera que geralmente passa despercebida pela pessoa infectada ou pelo profissional de saúde. Sua evolução ocorre em três fases: inoculação, disseminação linfática regional e sequela.

A fase de inoculação inicia-se por pápula, pústula ou pequena úlcera indolor, que desaparece sem deixar sequela. Pode ocorrer no reto e raramente na uretra ou no colo do útero. Dependendo de sua localização, pode apresentar exsudato mucopurulento.<sup>14,22</sup> A fase de disseminação linfática regional desenvolve-se entre uma e seis semanas após a infecção. Em especial na mulher, a cadeia ganglionar acometida depende da localização da lesão inicial. No homem, a linfadenopatia inguinal representa o principal motivo de consulta e é unilateral em 70% dos casos.<sup>14,22</sup> Na última fase clínica da doença, chamada fase de sequela, o comprometimento dos gânglios evolui com fusão de linfonodos em uma grande massa, com liquefação e fistulização por orifícios múltiplos. O contato orogenital pode causar glossite ulcerativa com linfadenopatia regional. Pode cursar com proctite ou proctocolite, simulando, por vezes, câncer de reto. A doença pode ser acompanhada de sintomas gerais, como febre, mal-estar, anorexia, emagrecimento, artralgia, sudorese noturna e meningismo. Em caso de lesões iniciais no colo uterino ou no fundo de saco vaginal, a drenagem linfática é realizada por gânglios pararretais, com dano permanente da rede linfática. A obstrução linfática crônica leva à elefantíase genital, que, na mulher, é denominada estiomene. Podem ocorrer fistulas retais, vaginais ou vesicais, assim como estenose orificial, eventos que devem sempre sugerir o diagnóstico de linfogranuloma venéreo.<sup>14,22</sup>

### Donovanose

A lesão inicial pode ter aspectos variados. Pode iniciar-se com uma úlcera de borda plana que evolui para uma úlcera hipertrófica ou vegetante, com fundo granuloso, sendo única ou múltipla, bem delimitada, que evolui lenta e progressivamente. Tem aspecto vermelho vivo e fácil sangramento à manipulação. Há predileção pelas dobras cutâneas ou mucosas, com frequente “configuração em espelho”.<sup>23</sup> Não ocorre adenite, mas podem surgir pseudobubões na região inguinal (nódulos granulomatosos subcutâneos). A elefantíase genital é uma sequela tardia por fenômenos obstrutivos linfáticos. A disseminação extragenital é rara

e, na maior parte das vezes, ocorre a partir de lesões genitais ou perigenitais primárias.<sup>16,23</sup> O diagnóstico diferencial da donovanose inclui sífilis, cancroide, tuberculose e outras doenças granulomatosas, amebíase cutânea, neoplasias ulceradas e leishmaniose tegumentar americana.<sup>1,16</sup>

### Diagnóstico

O atendimento de pessoas com lesões apresenta particularidades. A entrevista deve ser realizada em ambiente de privacidade, de forma empática e sem juízo de valores, seja por meio de discurso ou linguagem não verbal. Deve incluir indagações sobre práticas sexuais e identificação de fatores de risco para IST, como: idade abaixo de 30 anos; história de novas ou múltiplas parcerias性uais, especialmente nos últimos três meses; parcerias性uais com IST, IST prévias ou concomitantes; e utilização irregular de preservativos.<sup>9,24,25</sup> Drogas psicoativas, encontros性uais anônimos ou grupais, atividade sexual profissional, abuso sexual, situação de rua ou privação de liberdade devem ser considerados. Populações com dificuldade de acesso aos serviços, como pessoas transexuais, merecem especial atenção.

O diagnóstico etiológico de úlceras genitais baseado em anamnese e exame físico pode ser impreciso; por isso, é importante a utilização de testes diagnósticos sempre que disponíveis.<sup>9,26</sup> Esses exames, no entanto, só possuem valor no caso de os resultados estarem disponíveis de forma imediata, pois a instituição de tratamento não deve ser postergada em função dos resultados. A sensibilidade desses exames é variável em virtude de particularidades técnicas e depende da quantidade de patógenos na amostra obtida.<sup>9,27</sup>

### Vírus do herpes simples tipos 1 e 2

Estão disponíveis testes sorológicos para detecção do HSV 1 e 2. Apesar de esses testes pouco auxiliarem no diagnóstico, a identificação do tipo viral pode ser útil na avaliação de prognóstico e aconselhamento. Estima-se que o HSV-2 tenha maior transmissibilidade, incluindo a transmissão da gestante para o recém-nascido.<sup>9,24</sup>

A cultura viral, reservada para ambientes de pesquisa e considerada exame padrão ouro, vem sendo substituída por testes que se baseiam na amplificação de ácidos nucleicos (*nucleic acid amplification test*, NAAT), os quais possuem maior sensibilidade e praticidade.<sup>26</sup>

### *Treponema pallidum*

A microscopia em campo escuro pode permitir a identificação de espiroquetas com forma e movimentos característicos. Utiliza-se linfa obtida pela expressão, idealmente sem sangramento, que deve ser analisada imediatamente. A utilização de material obtido em lesões da cavidade oral é inapropriada, devido à presença de espiroquetas saprófitas não relacionadas à sífilis. A imunofluorescência direta ou colorações especiais necessitam processamento mais longo e dificilmente serão úteis no contexto clínico. A identificação de lesão genital indica investigação sorológica para esclarecimento diagnóstico e rastreamento de IST concomitantes. Existem dois tipos de testes sorológicos, os treponêmicos e os não treponêmicos. Entre os testes treponêmicos, podem ser citados: testes rápidos por imunocromatografia, *fluorescent treponemal antibody-absorption* (FTA-Abs), *T. pallidum particle agglutination assay* (TPHA), eletroquimioluminescência e o ensaio de imunoabsorção enzimática (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). Os testes não treponêmicos, como o *venereal disease research laboratory* (VDRL) e *rapid plasma reagin* (RPR), possuem particular importância no seguimento sorológico.<sup>19,20,26</sup> Os testes treponêmicos tornam-se positivos, em média, de uma a três semanas do início da lesão, pouco mais precocemente do que os não treponêmicos. Os testes rápidos, distribuídos pelo Ministério da Saúde, são práticos, seguros e de fácil execução por profissional treinado. Fornecem resultado em até 30 minutos e permitem suporte diagnóstico, tomada de decisão no momento da consulta e tratamento imediato.<sup>27</sup>

### *Haemophilus ducreyi*

A microscopia de esfregaços obtidos de lesões com exsudato abundante pode permitir a identificação de estreptobacilos organizados dois a dois, configuração comparada a “trilhos de trem”. Esse exame tem sensibilidade e especificidade bastante inferiores em relação à cultura, a qual, no entanto, é um procedimento com muitas exigências e de difícil execução. As técnicas de amplificação de DNA, como NAAT, passaram a ser consideradas o padrão ouro para a detecção do *H. ducreyi*, com sensibilidade de até 98,4%. Alguns *kits* para reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*, PCR) têm a

vantagem de testar simultaneamente outros agentes, como *T. pallidum* e HSV.<sup>9,11,12,26</sup>

### *Chlamydia trachomatis*

Os testes NAAT, que incluem PCR e reação em cadeia da ligase, são os métodos recomendados para detecção de *C. trachomatis* em material colhido de espécimes de úlcera, reto, aspirados de bubão, faringe, espécimes de biópsia e amostras de urina, pouco disponíveis na rotina.<sup>14,21,28</sup> Os testes sorológicos apresentam pouca importância para a identificação de *C. trachomatis*.<sup>9,26</sup>

### *Klebsiella granulomatis*

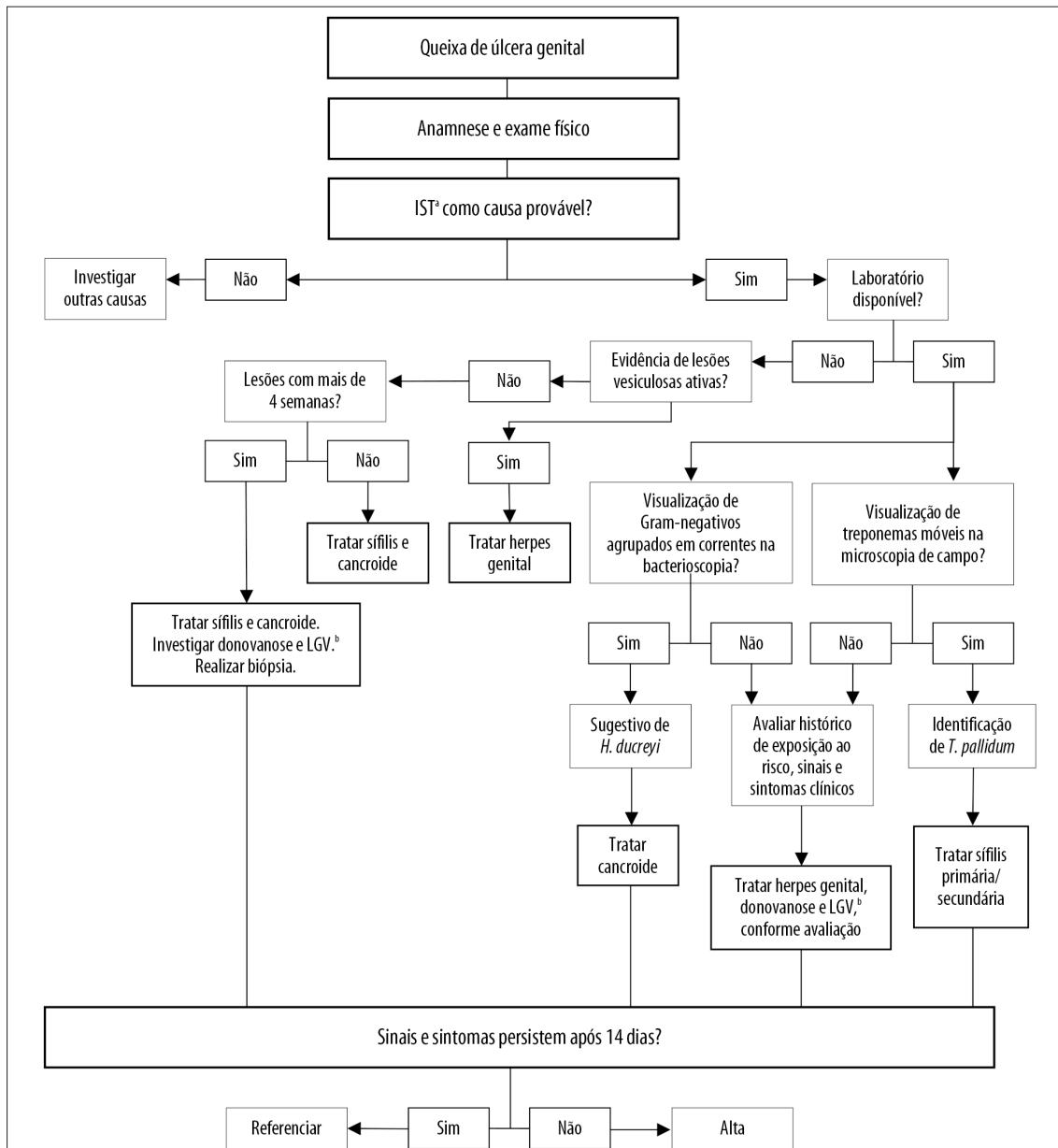
O diagnóstico pode ser estabelecido pela identificação dos corpúsculos de Donovan na microscopia de esfregaços de fragmentos teciduais ou seu estudo anatomo-patológico, corados pelos métodos de Giemsa, Leishman, Wright ou Rapi-Diffi. É um microrganismo de difícil cultura e os NAAT estão disponíveis, especialmente em instituições de pesquisa.<sup>9,16,26,29</sup>

## Tratamento

As IST são a principal causa de úlceras genitais e devem invariavelmente compor as hipóteses diagnósticas, em especial na presença de elementos epidemiológicos. Úlceras de evolução mais longa, de mais de quatro semanas, requerem avaliação mais cuidadosa, uma vez que podem estar relacionadas a processos neoplásicos, doenças infecciosas crônicas ou imunossupressão. Na maioria das vezes, esses processos requerem atendimento especializado, realização de biópsia e estudos histopatológicos.

A importância das IST como questão de saúde pública reside na sua elevada frequência de ocorrência e na necessidade de interromper a transmissão. A utilização de exames laboratoriais, ainda que desejável, apresenta limitações. Em caso de úlcera genital com suspeita de IST, não é aceitável retardar o tratamento em função dos resultados de exames laboratoriais. A utilização de combinações de opções terapêuticas, visando ao tratamento de um ou mais agentes, é desejável em alguns cenários.<sup>9,19,20,24,25,30</sup>

A Figura 1 apresenta orientações para o manejo de infecções que causam úlceras genitais.<sup>1</sup> Em decorrência da significativa redução da incidência do cancroide,<sup>7</sup> da falta de vigilância epidemiológica desse agravo<sup>31</sup> e da constante necessidade de atualização das recomendações, o Ministério da Saúde instituiu,



Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.<sup>1</sup>  
Notas: a) IST: infecções sexualmente transmissíveis; b) LGV: linfogranuloma venéreo.

**Figura 1 – Recomendações para manejo de infecções que causam úlcera genital**

em 2018, projeto para identificar os principais agentes etiológicos das úlceras genitais (HSV tipo 1 e 2, *T. pallidum* e *H. ducreyi*) utilizando testes moleculares em serviços específicos. Os achados desse projeto poderão modificar o atual fluxograma de conduta frente às úlceras genitais, a exemplo do que ocorreu com a síndrome do corrimento uretral.<sup>32,33</sup>

Durante a avaliação de queixa de úlcera genital, diante da evidência ou história de lesões vesiculosas características, é indicado o tratamento de herpes genital. Caso se trate do primeiro episódio, deve-se prescrever aciclovir 200mg, dois comprimidos, via oral, três vezes ao dia, por sete a dez dias, e, em caso de recidiva, aciclovir 200mg, dois comprimidos,

via oral, três vezes ao dia, por cinco dias. Em casos de necessidade de supressão de herpes genital (seis ou mais episódios por ano), deve-se utilizar aciclovir 200mg, dois comprimidos, via oral, duas vezes ao dia, por até seis meses, com possibilidade de prolongar o tratamento por até dois anos.

No caso do tratamento das demais IST que cursam com úlceras genitais e quadros com menos de quatro semanas de evolução, deve-se tratar sífilis (cancro duro) com penicilina benzatina, dose única de 2,4 milhões de unidades internacionais (UI), intramuscular profundo (1,2 milhão UI em cada glúteo), e cancroide com azitromicina 1g, dose única, via oral. Nos casos de lesões com mais de quatro semanas de evolução, deve-se realizar biópsia e avaliar a instituição do tratamento de sífilis, cancroide, linfogranuloma venéreo e donovanose. Para o linfogranuloma venéreo e donovanose, são necessários tratamentos mais prolongados. No caso de linfogranuloma, deve-se usar doxiciclina 100mg, via oral, duas vezes por dia, durante 21 dias, como primeira opção, e azitromicina como alternativa. No caso de donovanose, recomenda-se usar como primeira opção azitromicina 500mg, dois

comprimidos, via oral, uma vez por semana, por pelo menos três semanas ou até a cicatrização das lesões, e, como tratamento alternativo, pode ser avaliado o uso de doxiciclina, ciprofloxacino ou sulfametoxazol-trimetropina.<sup>1</sup> Os tratamentos recomendados, inclusive em situações especiais como imunossupressão e gestação, estão sintetizados nas Figuras 2 e 3. É importante destacar que, diante de lesão de evolução súbita e com história de exposição a fármacos, deve ser considerada a erupção fixa por drogas.<sup>24,34</sup>

As parcerias sexuais dos últimos três meses devem ser orientadas quanto aos riscos de exposição, além de avaliadas e tratadas conforme achados clínicos, laboratoriais ou epidemiológicos.<sup>8,9,12,24,25</sup> Devem-se avaliar as parcerias sexuais de indivíduos com sífilis cuja exposição ocorreu até 90 dias antes do início de sintomas,<sup>19,20</sup> realizando seu tratamento presuntivo com dose única de penicilina benzatina 2,4 milhões UI, dose única, intramuscular. As parcerias sexuais de indivíduos com cancroide cuja exposição ocorreu até dez dias antes de início de sintomas devem ser avaliadas e tratadas com azitromicina 500mg, dois comprimidos, via oral, dose única.<sup>9,12</sup> Para as parcerias assintomáticas de pessoas

Condição clínica	Tratamento	Comentários
<b>Primeiro episódio</b>	Aciclovir <sup>a</sup> 200mg, 2 comprimidos, via oral (VO), 3x/dia, por 7-10 dias ou aciclovir 200 mg, 1 comprimido, VO, 5x/dia (7h, 11h, 15h, 19h, 23h, 7h), por 7-10 dias	Iniciar o tratamento o mais precocemente possível. <sup>b</sup>
		O tratamento pode ser prolongado se a cicatrização estiver incompleta após 10 dias de terapia. <sup>c</sup>
<b>Recidiva</b>	Aciclovir <sup>a</sup> 200mg, 2 comprimidos, VO, 3x/dia, por 5 dias ou Aciclovir <sup>a</sup> 200mg, 4 comprimidos, VO, 2x/dia, por 5 dias	O tratamento deve ser iniciado preferencialmente no período prodromico (aumento de sensibilidade local, ardor, dor, prurido e hiperemia da região genital). <sup>b,c</sup>
	Aciclovir <sup>a</sup> 200mg, 2 comprimidos, VO, 2x/dia, por até 6 meses, podendo o tratamento ser prolongado por até 2 anos	Consideram-se elegíveis para o tratamento supressivo indivíduos com episódios repetidos de herpes genital (mais de 6 ao ano).
<b>Gestação</b>	Aciclovir <sup>a</sup> endovenoso, 5-10 mg/kg de peso, de 8/8h, por 5 a 7 dias, ou até resolução clínica	Indicada avaliação periódica de função renal e hepática. <sup>b,c</sup>
	Tratar o primeiro episódio em qualquer trimestre da gestação, conforme o tratamento para o primeiro episódio.	Em caso de lesões extensas em indivíduos com imunossupressão (usuários crônicos de corticoides, pessoas em uso de imunomoduladores, transplantados de órgãos sólidos e pessoas vivendo com HIV), pode-se optar pelo tratamento endovenoso. <sup>b,c</sup>
<b>Herpes genital em imunossuprimidos</b>	Se a primoinfecção ocorreu na gestação ou se recidivas foram frequentes no período gestacional, pode-se realizar terapia supressiva, a partir da 36 <sup>a</sup> semana, com aciclovir 400mg, 3x/dia.	

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.<sup>1</sup>

Notas: a) O tratamento com antivirais é eficaz para redução da intensidade e duração dos episódios, quando realizado precocemente; b) O tratamento local pode ser feito com compressas de solução fisiológica ou degermante em solução aquosa, para higienização das lesões. Analgésicos orais podem ser utilizados, se necessário. É recomendado retorno em uma semana para reavaliação das lesões; c) A forma de transmissão, a possibilidade de infecção assintomática, o medo de rejeição por parte das parcerias sexuais e as preocupações sobre a capacidade de ter filhos são aspectos que devem ser abordados. É importante mencionar que não há associação entre herpes simples genital e câncer.

**Figura 2 – Tratamento de herpes genital**

Infecção sexualmente transmissível	Primeira opção	Alternativa	Comentários
<b>Sífilis (cancro duro)</b>	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões de unidades internacionais (UI), intramuscular (IM), dose única (1,2 milhão UI em cada glúteo)	Doxiciclina <sup>a</sup> 100mg, 12/12h, via oral (VO), por 15 dias	Tratamento para sífilis recente: sífilis primária, secundária e latente recente (com até um ano de evolução).
<b>Cancroide</b>	Azitromicina 500mg, 2 comprimidos, VO, dose única	Ceftriaxona 250mg, IM, dose única ou ciprofloxacino <sup>b</sup> 500mg, 1 comprimido, VO, 2x/dia, por 3 dias	Se considerada sífilis tardia: tratar com benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM, semanal (1,2 milhão UI em cada glúteo), por 3 semanas (dose total: 7,2 milhões UI, IM). Alternativa: doxiciclina 100mg, 12/12h, VO, por 30 dias.
<b>Linfogranuloma venéreo</b>	Doxiciclina <sup>a</sup> 100mg, VO, 1 comprimido, 2x/dia, por 21 dias	Azitromicina 500mg, 2 comprimidos, VO, 1x/semana, por 21 dias (preferencial nas gestantes)	O prolongamento da terapia pode ser necessário até a resolução da sintomatologia. A antibioticoterapia não tem efeito expressivo na duração da linfadenopatia inguinal, mas os sintomas agudos são frequentemente erradicados de modo rápido. Os antibióticos não revertem sequelas como estenose retal ou elefantíase genital.
<b>Donovanose</b>	Azitromicina 500mg, 2 comprimidos, VO, 1x/semana, por pelo menos três semanas, ou até a cicatrização das lesões	Doxiciclina <sup>a</sup> 100mg, 1 comprimido, VO, 2x/dia, por pelo menos 21 dias, ou até o desaparecimento completo das lesões ou ciprofloxacino <sup>b</sup> 500mg, 1 e ½ comprimido, VO, 2x/dia, por pelo menos 21 dias, ou até a cicatrização das lesões (dose total: 750mg) ou sulfametoxazol-trimetoprima (400/80mg), 2 comprimidos, VO, 2x/dia, por no mínimo 3 semanas, ou até a cicatrização das lesões	Não havendo resposta na aparência da lesão nos primeiros dias de tratamento com ciprofloxacino, recomenda-se adicionar um aminoglicosídeo, como a gentamicina, 1mg/kg/dia, endovenoso, 3x/dia, por pelo menos três semanas, ou até cicatrização das lesões. Em pessoas vivendo com HIV, sugerem-se os mesmos esquemas terapêuticos; o uso de terapia parenteral com a gentamicina deve ser considerado nos casos mais graves. As sequelas da destruição tecidual ou obstrução linfática podem exigir correção cirúrgica.

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020<sup>1</sup> e diretrizes do CDC, 2015.<sup>9</sup>

Notas: a) Doxiciclina está contraindicada para gestantes e lactantes; b) Ciprofloxacino está contraindicado para gestantes, lactantes e crianças.

**Figura 3 – Tratamento de úlceras genitais com diagnóstico de sífilis, cancroide, linfogranuloma venéreo ou donovanose**

com HSV-1 e HSV-2, não é recomendado tratamento presuntivo.<sup>8,31,35</sup> Indica-se tratamento presuntivo de parcerias sexuais de pessoas com clamídia, com exposição até 60 dias antes de início de sintomas,<sup>9,14,22,28</sup> com azitromicina 500mg, dois comprimidos, via oral, dose única ou doxiciclina 100mg, um comprimido via oral, duas vezes ao dia por sete dias (contraindicada em gestantes, lactantes e menores de 9 anos). Em caso de donovanose, não é recomendado tratamento presuntivo de parcerias sexuais assintomáticas, pela baixa infectividade.<sup>16,29</sup>

### Vigilância, prevenção e controle

O aconselhamento centrado na pessoa e suas práticas sexuais objetiva o reconhecimento das práticas de maior risco e o estabelecimento de um plano de redução de risco à luz das recomendações da prevenção combinada para IST, HIV e hepatites virais.<sup>1</sup> Deve-se indicar o uso de métodos de barreira durante a atividade sexual oral, vaginal e anal. Acessórios sexuais devem ser de uso individual e higienizados antes e depois de uso.<sup>1,9</sup> Deve-se ofertar profilaxia

da infecção pelo HIV em pós-exposição ou em pré-exposição, quando indicado.<sup>1</sup>

Testes rápidos para detecção da infecção pelo HIV, sífilis e hepatites B e C devem invariavelmente ser recomendados. Testes sorológicos de seguimento pós-terapêuticos são indicados para pessoas com sífilis. A vacinação para profilaxia do HPV e das hepatites A e B deve seguir as recomendações.<sup>9,24,25</sup> O rastreamento de infecções por *C. trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* por NAAT em amostras de urina, exsudato uretral ou cervical é recomendado, em que pese sua indisponibilidade na rotina da maioria dos serviços.<sup>1</sup>

Os casos de sífilis com úlcera que apresentarem um teste reagente (treponêmico ou não treponêmico) devem ser notificados compulsoriamente como sífilis adquirida,<sup>31</sup> e os parceiros somente serão notificados após a investigação, a depender de resultado de exames e presença de sintomas, conforme definição de caso de sífilis adquirida.<sup>1</sup>

## Populações especiais

### Gestantes

Úlceras genitais por IST merecem atenção cuidadosa, devido ao potencial de transmissão vertical de alguns de seus agentes etiológicos, em especial o *T. pallidum*. A suspeição de sífilis na gestante indica tratamento de acordo com o estágio clínico, de forma mandatória, independentemente de resultados laboratoriais. Testes não treponêmicos pós-tratamento devem ser realizados a cada 30 dias.<sup>9,19,20</sup> O HSV também apresenta especificidades em seu manejo durante a gestação. Sua ocorrência no final da gestação aumenta o risco de complicações fetais e neonatais. Em situação de presença de lesões em atividade em região genital, há indicação de parto cesáreo.<sup>8,36,37</sup> É rara a ocorrência de eventos adversos na gestação associados ao cancroide e à donovanose.<sup>9</sup> No caso da donovanose, existem relatos de casos de transmissão

perinatal com acometimento de estruturas otorrinolaringológicas do recém-nato.<sup>38-40</sup>

### Pessoas com infecção pelo HIV

Os regimes de tratamento das IST são os mesmos recomendados para pessoas sem infecção pelo HIV. As úlceras genitais facilitam a transmissão de HIV, aumentando a importância do tratamento precoce, e o maior risco mostrou-se especialmente significativo no caso do herpes genital, sífilis e cancroide.<sup>9,23,24</sup> A coinfecção com sífilis pode alterar o curso clínico dessa doença, com manifestações atípicas e agressivas<sup>19,20</sup> e, na coinfecção com HSV, as lesões podem ser mais dolorosas, atípicas e com maior duração, podendo exigir medicamentos via endovenosa para controle dos sintomas.<sup>8,35</sup> O cancroide e o linfogranuloma venéreo devem ser monitorados cuidadosamente, uma vez que podem necessitar de tratamento mais prolongado, devido à maior chance de retardo na resposta ou falha terapêutica.<sup>14,21,27</sup>

## Contribuição dos autores

Ramos MC, Aragon MG e de Lannoy LH contribuíram com a concepção, delineamento e redação do manuscrito. Ramos MC, Sardinha JC e Alencar HDR contribuíram na elaboração dos aspectos clínicos, tratamento e vigilância, prevenção e controle, e revisaram criticamente o manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

## Agradecimento

Os autores agradecem aos membros do grupo técnico de especialistas responsáveis pela elaboração do PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST em 2020 pela contribuição para a realização deste trabalho.

## Referências

1. Ministério da Saúde (BR). 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) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 out 19]. 248 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infecoes>

2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 42, de 5 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 out 8 [citado 2020 jul 31]; Seção 1:88. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/Portaria\\_SCTIE\\_N42\\_05\\_10\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/Portaria_SCTIE_N42_05_10_2018.pdf)
3. Noda AA, Blanco O, Correa C, Pérez L, Kourí V, Rodríguez I. Etiology of genital ulcer disease in male patients attending a sexually transmitted diseases clinic: first assessment in Cuba. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2016 Aug [cited 2020 Oct 19]; 43(8):494-7. Available from: <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000470>
4. World Health Organization - WHO. Report on global sexually transmitted infection surveillance, 2018 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/stis-surveillance-2018/en/>
5. Moherdaui F, Vuylsteke B, Siqueira LF, Santos Júnior MQ, Jardim ML, Brito AM, et al. Validation of national algorithms for the diagnosis of sexually transmitted diseases in Brazil: results from a multicenter study. *Sex Transm Infect*. 1998 Jun;74(Suppl 1):S38-43.
6. González-Beiras C, Marks MY, Chen C, Roberts S, Mitjà O. Epidemiology of *Haemophilus ducreyi* infections. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2016 Jan [cited 2020 Oct 19]; 22(1):1-8. Available from: <https://dx.doi.org/10.3201%2Feid2201.150425>
7. Naveca FG, Sabidó M, Amaral TAP, Veras EA, Contreras Mejía MC, et al. Etiology of genital ulcer disease in a sexually transmitted infection reference center in Manaus, Brazilian Amazon. *PLoS One* [Internet]. 2013 [cited 2020 Oct 19]; 8(5):e63953. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063953>
8. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, Geretti A, Nilsen A, Lautenschlager S, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 19]; 28(14):1366-79. Available from: <https://doi.org/10.1177/0956462417727194>
9. Workowski KA. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 [cited 2020 Oct 19]; 61(Suppl 8):S759-62. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/civ7712015>
10. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Sífilis | 2019. *Bol Epidemiol* [Internet]. 2019 out [cited 2020 out 19]; especial. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-sifilis-2019>
11. Lautenschlager S, Kemp M, Christensen JJ, Mayans MV, Moi H. 2017 European guideline for the management of chancroid. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2017 Mar [cited 2020 Oct 19]; 28(4):324-9. Available from: <https://doi.org/10.1177/0956462416687913>
12. O'Farrell N, Lazaro N. UK National guideline for the management of chancroid 2014. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2014 Dec [cited 2020 Oct 19]; 25(14):975-83. Available from: <https://doi.org/10.1177/0956462414542988>
13. Buder S, Schöfer H, Meyer T, Bremer V, Kohl PK, Skaletz-Rorowski A, Brockmeyer N. Bacterial sexually transmitted infections. *J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. 2019 Mar [cited 2020 Oct 19]; 17(3):287-315. Available from: <https://doi.org/10.1111/ddg.13804>
14. Vries HJC, Barbeyrac B, De Vrieze NHN, Viset JD, White JA, Vall-Mayans M, et al. 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *JEADV* [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 19]; 33:1821-8. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdv.15729>
15. Williamson DA, Chen MY. Emerging and reemerging sexually transmitted infections. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 19]; 382(21):2023-32. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmra190719>
16. O'Farrell N, Moi H. 2016 European guideline on donovanosis. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2016 Feb [cited 2020 Oct 19]; 27(8):605-7. Available from: <https://doi.org/10.1177/0956462416633626>
17. Garland SM, Steben M. Genital herpes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 19]; 28(7):1098-110. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.07.015>
18. Money D, Steben M. No. 207 - Genital herpes: gynaecological aspects. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2017 Jul [cited 2020 Oct 19]; 39(7):e105-11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.04.015>
19. Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Sukthankar A, Stott C, et al. UK national

- guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2016 May [cited 2020 Oct 19]; 27(6):421-46. Available from: <https://doi.org/10.1177/0956462415624059>
20. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočnik M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2020 Oct 19]; 28(12):1581-93. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdv.12734>
  21. Belda JW, Di Chiaccio N, Criado PR. Tratado de dermatologia. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2015. 2768p.
  22. Stoner BP, Cohen SE. Lymphogranuloma venereum 2015: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Oct 19]; 61(Suppl 8):S865-73. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/civ756>
  23. Velho PE, Souza EM, Belda Junior W. Donovanosis. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2008 [cited 2020 Oct 19]; 12(6):521-5. Available from: <https://doi.org/10.1590/s1413-86702008000600015>
  24. Gabrielson AT, Le TV, Fontenot C, Usta M, Hellstrom WJG. Male genital dermatology: a primer for the sexual medicine physician. *Sex Med Rev* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Oct 19]; 7(1):71-83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.09.004>
  25. Wagenlehner FME, Brockmeyer NH, Discher T, Friese K, Wichelhaus TA. The presentation, diagnosis, and treatment of sexually transmitted infections. *Dtsch Arztbl Int* [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 19]; 113(1-2):11-22. Available from: <https://doi.org/10.3238/arztbl.2016.0011>
  26. World Health Organization - WHO. Diagnóstico laboratorial de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o vírus da imunodeficiência humana [Internet]. Brasília: Organização Mundial da Saúde; Ministério da Saúde; 2013 [citado 2020 out 19]. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840\\_por.pdf?sequence=7](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840_por.pdf?sequence=7)
  27. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, HIV/Aids e Hepatites Virais. Manual para o diagnóstico da sífilis [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [citado 2020 out 19]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/manual-tecnico-para-diagnostico-da-sifilis>
  28. White J, O'Farrell N, Daniels D. 2013 UK National guideline for the management of lymphogranuloma venereum. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2013 Jul [cited 2020 Oct 19]; 24(8):593. Available from: <https://doi.org/10.1177/0956462413482811>
  29. O'Farrell N, Hoosen A, Kingston M. 2018 UK national guideline for the management of donovanosis. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2018 Sep [cited 2020 Oct 19]; 29(10):946-8. Available from: <https://doi.org/10.1177/0956462418770319>
  30. Prabhakar P, Narayanan P, Deshpande GR, Das A, Neilsen G, Mehendale S, et al. Genital ulcer disease in india: etiologies and performance of current syndrome guidelines. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2012 Nov [cited 2020 Oct 19]; 39(11):906-10. Available from: <https://doi.org/10.1097/olq.0b013e3182663e22>
  31. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 1.984, de 12 de setembro de 2014. Define a lista nacional de doenças e agravos de notificação compulsória, na forma do Anexo, a serem monitorados por meio da estratégia de vigilância em unidades sentinelas e suas diretrizes [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2014 set 15 [citado 2020 maio 31]; Seção 1:59. Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/acamt/documents/emfoco/portaria-n-1984-12-09-2014.pdf>.
  32. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Vigilância das Infecções Sexualmente Transmissíveis. Vigilância epidemiológica das infecções sexualmente transmissíveis no Brasil. *Bol Epidemiol* [Internet]. 2020 fev [cited 2020 jun 9]; 51(8):11-5. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/21/Boletim-epidemiologico-SVS-08.pdf>.
  33. Bazzo ML, Golffetto L, Gaspar PC, Pires AF, Ramos MC, Franchini M, et al. First nationwide antimicrobial susceptibility surveillance for *Neisseria gonorrhoeae* in Brazil, 2015–16. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 19]; 73(7):1854-61. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dky090>
  34. Sehgal VN, Pandhi D, Khurana A. Nonspecific genital ulcers. *Clin Dermatol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2020 Aug 6]; 32(2):259-74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cldermatol.2013.08.024>
  35. Patel R, Green J, Clarke E, Seneviratne K, Abbt N, Evans C, et al. 2014 UK national guideline for the management of anogenital herpes. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2015 Oct [cited 2020 Oct 19]; 26(11):763-76. Available from: <https://doi.org/10.1177/0956462415580512>

36. Gnann JW, Whitley RJ. Genital herpes. N Engl J Med [Internet]. 2016 Aug [cited 2020 Oct 19]; 375:666-74. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1603178>
37. Foley E, Clarke E, Beckett VA, Harrison S, Pillai A, FitzGerald M, et al. Management of genital herpes in pregnancy [Internet]. London: BASHH; 2014 [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/management-genital-herpes.pdf>.
38. Govender D, Narddok K, Chetty R. Granuloma inguinale: an usual cause of otitis media and mastoiditis in children. Am J Clin Pathol [Internet]. 1997 Novv [cited 2020 Oct 19]; 108(5):510-4. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcp/108.5.510>
39. Scott CW, Harper D, Jason RS. Neonatal granuloma venereum. Am J Dis Child [Internet]. 1953 Mar [cited 2020 Oct 19]; 85(3):308-15. Available form: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1953.02050070320006>
40. Ramdial PK, Sing Y, Ramburan A, Naidu TK, Samuel EY, Bagratee JS, et al. Infantile donovanosis presenting as external auditory canal polyps. A diagnostic trap. Am J Dermatopathol [Internet]. 2012 Dec [cited 2020 Oct 19]; 34(8):818-21. Available from: <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e3182540ccb>

## Abstract

Infections that cause genital ulcers are one of the themes comprising the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Comprehensive Care for People with Sexually Transmitted Infections, published by the Brazilian Ministry of Health in 2020. The Protocol and Guidelines have been developed based on scientific evidence and validated in discussions with specialists. This article addresses clinical genital ulcer syndrome caused by sexually transmitted infections, and its most common etiological agents: *Treponema pallidum* (syphilis), *herpes simplex virus-2* (genital herpes) and *herpes simplex virus-1* (perioral herpes), *Haemophilus ducreyi* (chancroid), *Chlamydia trachomatis* serotypes L1, L2 and L3 (venereal lymphogranuloma), and *Klebsiella granulomatis* (donovanosis). Epidemiological and clinical aspects of these infections are presented, as well as guidelines for their diagnosis and treatment, in addition to strategies for surveillance, prevention and control actions, with the purpose of supporting health managers and professionals in the qualification of care.

**Keywords:** Syphilis; Chancre; Herpes Genitalis; Chancroid; Lymphogranuloma Venereum; Granuloma Inguinale.

## Resumen

El tema de las infecciones que causan úlcera genital hace parte del Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para Atención Integral a las Personas con Infecciones de Transmisión Sexual, publicado por el Ministerio de Salud de Brasil en 2020. Dicho documento fue elaborado con base en evidencias científicas y validado en discusiones con expertos. Este artículo trata del síndrome de úlcera genital clínica provocada por infecciones de transmisión sexual, con sus agentes etiológicos más comunes: *Treponema pallidum* (sífilis), virus del herpes simple-1 (herpes genital) y virus del herpes simple-2 (herpes perioral), *Haemophilus ducreyi* (chancroide), *Chlamydia trachomatis*, serotipos L1, L2 y L3 (linfogranuloma venéreo), y *Klebsiella granulomatis* (donovanosis). Se presentan aspectos epidemiológicos y clínicos de esas infecciones, bien como pautas para su diagnóstico y tratamiento, además de estrategias para acciones de monitoreo epidemiológico, prevención y control, a fin de contribuir con gerentes y personal de salud en la calificación de la asistencia.

**Palabras clave:** Sífilis; Chancre; Herpes Genital; Chancroide; Linfogranuloma Venéreo; Granuloma Inguinal.

■ Recebido em 07/08/2020

■ Aprovado em 05/10/2020

Editora associada: Isis Polianna Silva Ferreira de Carvalho –  orcid.org/0000-0002-0734-0783

# Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: doença inflamatória pélvica

doi: 10.1590/S1679-4974202100011.esp1

Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: pelvic inflammatory disease

Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: enfermedad inflamatoria pélvica

**Maria Luiza Bezerra Menezes<sup>1</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-7001-2005](https://orcid.org/0000-0001-7001-2005)

**Paulo Cesar Giraldo<sup>2</sup>** –  [orcid.org/0000-0003-4365-9879](https://orcid.org/0000-0003-4365-9879)

**Iara Moreno Linhares<sup>3</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-7846-6885](https://orcid.org/0000-0002-7846-6885)

**Neide Aparecida Tosato Boldrini<sup>4</sup>** –  [orcid.org/0000-0003-1140-5057](https://orcid.org/0000-0003-1140-5057)

**Mayra Gonçalves Aragón<sup>5</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-6631-1790](https://orcid.org/0000-0001-6631-1790)

<sup>1</sup>Universidade de Pernambuco, Departamento Materno-Infantil, Recife, PE, Brasil

<sup>2</sup>Universidade Estadual de Campinas, Departamento de Tocoginecologia, Campinas, SP, Brasil

<sup>3</sup>Universidade de São Paulo, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, São Paulo, SP, Brasil

<sup>4</sup>Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Vitória, ES, Brasil

<sup>5</sup>Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

## Resumo

O tema doença inflamatória pélvica está contemplado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2020. A doença inflamatória pélvica é a infecção aguda do trato genital superior feminino decorrente da ascensão canalicular de microrganismos cervicovaginais endógenos e, principalmente, os de transmissão sexual. Entre os agentes etiológicos envolvidos, destacam-se *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*. As sequelas mais importantes são dor pélvica crônica, infertilidade e gravidez ectópica. O diagnóstico clínico apresenta-se como a abordagem prática mais importante. O tratamento com antibióticos deve ser iniciado imediatamente diante da suspeição clínica. Descrevem-se orientações para gestores e profissionais de saúde sobre testes diagnósticos, tratamento preconizado, seguimento, aconselhamento, notificação, manejo de parcerias sexuais e de populações especiais. Com a maior disponibilidade da técnica de biologia molecular no Brasil, recomenda-se o rastreio de *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* como estratégia preventiva da doença.

**Palavras-chave:** Infecção Pélvica; Dor Pélvica; Gravidez Ectópica; Infertilidade; *Chlamydia trachomatis*; *Neisseria gonorrhoeae*.

## Endereço para correspondência:

**Maria Luiza Bezerra Menezes** – Universidade de Pernambuco, Departamento Materno-Infantil, Rua Visconde de Mamanguape s/n, Encruzilhada, Recife, PE, Brasil. CEP: 52030-010  
E-mail: luiza.menezes.24.09@gmail.com



## Apresentação

O presente artigo aborda a doença inflamatória pélvica, tema que compõe o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), publicado pela Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde do Brasil. Para a elaboração do PCDT, são realizadas a seleção e a análise das evidências disponíveis na literatura e discussão em um painel de especialistas. O referido PCDT foi aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)<sup>1</sup> e atualizado pelo grupo de especialistas em IST em 2020.

**A doença inflamatória pélvica é uma das mais importantes afecções sexualmente transmissíveis, sendo na grande maioria das vezes uma das principais consequências das cervicites.**

## Aspectos epidemiológicos

Denomina-se doença inflamatória pélvica a síndrome clínica inflamatória e infeciosa decorrente da ascensão de microrganismos do trato genital inferior (vagina e colo do útero) para o trato genital superior, podendo comprometer endométrio, tubas, ovários, peritônio pélvico e estruturas adjacentes. Como consequência, podem ocorrer endometrite, salpingite, ooforite e pelviperitonite, dependendo do grau de acometimento. A propagação ocorre predominantemente por via canalicular.<sup>2,3</sup>

Embora a definição clássica de doença inflamatória pélvica inclua apenas a disseminação canalicular e espontânea de microrganismos, não sendo associada a procedimentos cirúrgicos ou gestação,<sup>3</sup> na atualidade consideram-se também a inserção de dispositivo intrauterino (DIU), biópsia de endométrio, curetagem, entre outros, como responsáveis pela síndrome.<sup>2</sup>

A doença inflamatória pélvica é uma das mais importantes afecções sexualmente transmissíveis, sendo na grande maioria das vezes uma das principais consequências das cervicites. Estima-se um caso de doença inflamatória pélvica para cada oito a dez casos de

mulheres com cervicites por *Chlamydia trachomatis*.<sup>3</sup> A falta de rápido diagnóstico e tratamento, ou o tratamento inadequado dos casos da doença, aumentam o risco de severas complicações, com consequências extremamente negativas para a saúde da mulher, além dos custos econômicos e sociais. As principais sequelas implicam infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica.<sup>4-6</sup> Observou-se que, após sete anos do primeiro episódio, 21,3% das mulheres apresentaram recorrência, 19% desenvolveram infertilidade e 42,7% referiram dor pélvica crônica.<sup>7</sup>

Os dados de prevalência existentes são subestimados, já que a doença inflamatória pélvica não é de notificação compulsória e, portanto, o número de mulheres acometidas é desconhecido. Além disso, muitos casos apresentam-se com sintomas clínicos leves ou escassos e passam despercebidos.<sup>8</sup> Estudos indicam que 10% a 40% das mulheres com cervicite por *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis* desenvolvem doença inflamatória pélvica.<sup>9,10</sup> No Brasil, a real prevalência do agravo é desconhecida. Por meio do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde, obteve-se o número de internações de mulheres com doença inflamatória pélvica no período de janeiro de 2005 a agosto de 2006, sendo que a média de internações por ano foi de 45.343 casos. Todavia, é importante ressaltar que tais dados refletem apenas os casos graves da síndrome, os quais necessitaram de atendimento hospitalar, e representam apenas pequena parcela das mulheres acometidas, já que a grande maioria apresenta a infecção com sintomas leves e moderados ou são assintomáticas.<sup>11</sup>

Em estudo realizado nos Estados Unidos, 4,4% de 1.171 mulheres sexualmente ativas entre 18 e 44 anos afirmaram ter tido sintomas sugestivos de doença inflamatória pélvica.<sup>12</sup> A partir desse resultado, estimou-se que, no período de 2013 a 2014, 2,5 milhões de mulheres tiveram doença inflamatória pélvica nos Estados Unidos.<sup>13</sup> Outro estudo sugere que ocorrem 800.000 casos anuais da doença nesse país.<sup>14</sup> Sutton et al. (2005) estimaram 1,2 milhões de consultas por ano por doença inflamatória pélvica nos países desenvolvidos.<sup>15</sup>

Classicamente, o canal endocervical é considerado barreira protetora do trato genital superior. A infecção endocervical com patógenos sexualmente transmissíveis rompe essa barreira e fornece às bactérias vaginais acesso aos órgãos genitais superiores, infectando o

endométrio, depois a endosalpinge, o córtex ovariano, o peritônio pélvico e o estroma subjacente.<sup>2,3,16</sup> As razões pelas quais as bactérias do trato genital inferior causam doença inflamatória pélvica em apenas algumas mulheres não são totalmente conhecidas, mas podem estar relacionadas às variações genéticas, à menstruação retrógrada, à resposta imune, à carga bacteriana dos patógenos e às oscilações hormonais do ciclo menstrual, tendo em vista que o muco cervical menstrual tem menor efeito bacteriostático.<sup>17-19</sup> A progressão da infecção por agentes aeróbios determina maior consumo de oxigênio e diminuição do potencial de oxirredução local que, aliados à desvitalização de tecidos, proporcionam ambiente de microaerofilia ou mesmo de anaerobiose (teoria de Monif).<sup>16</sup> Nesse ambiente, os microrganismos que atingiram o trato genital superior passam a uma fase de crescimento lento e ocorre o desenvolvimento de agentes anaeróbios oportunistas. Como resultado, obtém-se uma condição infecciosa polimicrobiana.<sup>2,3,16</sup>

A partir da observação de que dois terços das mulheres com IST não tinham história anterior ou tratamento de doença inflamatória pélvica, foi proposto o conceito de doença inflamatória pélvica subclínica, que é tão comumente encontrada quanto a doença clínica e apresenta as mesmas etiologias.<sup>6,20</sup>

A maioria dos casos é decorrente de agentes patogênicos sexualmente transmitidos, como *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*.<sup>7,21,22</sup> Uma minoria de casos agudos não são transmitidos sexualmente, mas associados a germes que colonizam o trato genital inferior ou entéricos, como *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*, *Peptococcus spp.*, *Peptoestreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* e *Campylobacter spp.*, além de patógenos respiratórios (por exemplo, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos do grupo A e *Staphylococcus aureus*).<sup>23-27</sup> Os aeróbios facultativos da microbiota são considerados agentes causadores potenciais.<sup>27</sup> Na Figura 1, estão listados agentes etiológicos de doença inflamatória pélvica.

A utilização de métodos de cultura para a identificação de microrganismos tem possibilitado um melhor entendimento da composição da microbiota vaginal saudável, constituída, na maioria das vezes, por uma ou mais espécies de *Lactobacillus*, que atuam na proteção do meio ambiente vaginal.<sup>28</sup> Estados de desequilíbrio, como a vaginose bacteriana, que compreende redução ou ausência dos *Lactobacillus sp.* e aumento nas concentrações e variabilidade de microrganismos anaeróbios, como *Gardnerella vaginalis* e *Mycoplasma sp.*, podem contribuir para a migração

Manifestações clínicas de imunodeficiência moderada	Agentes etiológicos
Microrganismos sexualmente transmissíveis	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>
Microrganismos não sexualmente transmissíveis	<i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Bacteroides spp. e fragilis</i> <i>Peptoestreptococcus spp.</i> <i>Prevotella spp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus spp. e agalactiae</i> <i>Atopobium vaginae</i>

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.<sup>24</sup>

**Figura 1 – Agentes etiológicos de doença inflamatória pélvica**

de microrganismos para o trato genital superior. Já foi demonstrado que a vaginose bacteriana aumenta em duas vezes o risco de doença inflamatória pélvica.<sup>18,29,30</sup>

Embora o isolamento de microrganismos no trato genital superior tenha sido, até o momento, associado com estados de doença, estudos utilizando métodos moleculares têm demonstrado a presença de microrganismos no endométrio de mulheres saudáveis, incluindo espécies de *Lactobacillus*, *Mycoplasma hominis*, *G. vaginalis* e *Enterobacter sp.*, entre outros.<sup>31,32</sup> Entretanto, embora mulheres saudáveis possam abrigar tais microrganismos, o papel destes nos estados de saúde e doença ainda não é bem conhecido. Provavelmente, as interações entre o agente infecioso e a imunidade do trato genital sejam determinantes da permanência no estado saudável ou na alteração para o estado de doença. Adicionalmente, técnicas moleculares têm identificado novos microrganismos, como *Atopobium vaginae*, e estudos também identificaram novas espécies bacterianas e novos gêneros no trato genital superior de mulheres com doença inflamatória pélvica. Assim, precisam ser esclarecidos os questionamentos sobre a existência de uma microbiota saudável no trato genital superior, e sobre a possibilidade de que os mecanismos que predispõem ao desequilíbrio da flora vaginal fisiológica também predisponham à infecção. Certamente, tais respostas irão levar a indagações sobre quais seriam as melhores abordagens para o diagnóstico e tratamento da doença inflamatória pélvica, assim como as maneiras mais eficazes para atuar na sua prevenção.<sup>33</sup>

Os fatores de risco para doença inflamatória pélvica incluem:<sup>34</sup> 1) faixa etária, pois adolescentes com múltiplos parceiros sexuais, devido a fatores biológicos e comportamentais próprios dessa fase, apresentam risco três vezes maior de desenvolver doença inflamatória pélvica aguda quando comparadas às mulheres acima de 25 anos,<sup>35,36</sup> independentemente de escolaridade e renda familiar; 2) comportamento sexual com parcerias múltiplas, início precoce das atividades性uals e novas parcerias;<sup>35</sup> 3) utilização de DIU, pois as mulheres usuárias desse dispositivo apresentam risco ligeiramente aumentado de doença inflamatória pélvica nos primeiros 20 dias da inserção, independentemente do tipo de DIU inserido – de cobre ou com liberação de levonorgestrel.<sup>37</sup> Esse risco é reduzido nas mulheres tratadas para IST antes da inserção do DIU.<sup>38</sup>

## Aspectos clínicos

O diagnóstico clínico continua sendo a abordagem mais importante na doença inflamatória pélvica, apesar do amplo espectro de apresentações clínicas. Cerca de 65% dos casos podem ser oligossintomáticos e assintomáticos e apresentarem, mais tarde, infertilidade por fator tubário.<sup>39</sup> O curso temporal é tipicamente agudo, desenvolvendo-se por vários dias; no entanto, pode ocorrer apresentação mais extensa por semanas ou meses. Os sintomas, quando presentes, podem incluir febre, dor abdominal, dor pélvica, dispareunia, corrimento vaginal e disúria ou polaciúria.<sup>39,40</sup> Observa-se sangramento uterino anormal (sangramento pós-coital, sangramento intermenstrual e menorrágia) em um terço ou mais dos casos. O aparecimento recente de dor abdominal ou pélvica, ou ambas, que se intensifica durante o coito ou durante movimentação vigorosa, pode ser o único sintoma. O início da dor durante ou logo após a menstruação é particularmente sugestivo.<sup>41</sup> Apenas uma minoria desenvolve peritonite ou abscesso pélvico, que geralmente se manifestam por dor mais intensa, maior sensibilidade ao exame e características sistêmicas, como febre.<sup>41-43</sup> Mais raramente, ocorre extensão até a cápsula hepática, causando peri-hepatite (síndrome de Fitz-Hugh Curtis) ou septicemia, ou ambas.<sup>27,44</sup>

O exame clínico deve incluir aferição de sinais vitais; exame abdominal; exame especular vaginal, com inspeção do colo de útero para friabilidade (sangramento fácil) e corrimento mucopurulento cervical; toque vaginal bimanual, com mobilização do colo; e palpação dos anexos (ovários e trompas uterinas).<sup>42</sup>

As sequelas são dor pélvica crônica, gravidez ectópica e infertilidade. Cerca de 25% das mulheres com doença inflamatória pélvica terão dor pélvica crônica, 10% a 50% terão infertilidade e 15% a 60% terão gravidez ectópica, geralmente causada por cicatrizes e aderências nas trompas de Falópio.<sup>7,45,46</sup> Essas proporções geralmente aumentam com o número de episódios de infecções, sendo muito altas em partes da África, Ásia e América do Sul, onde os cuidados de saúde não são facilmente acessíveis.<sup>47,48</sup> Há também relatos de que a doença inflamatória pélvica pode estar associada a um maior risco de acidente vascular cerebral, câncer de ovário e obstrução aguda do intestino delgado.<sup>47-50</sup>

## Diagnóstico

O diagnóstico clínico de suspeição de doença inflamatória pélvica é realizado a partir da presença de três critérios maiores associados a um critério menor ou um critério elaborado,<sup>34</sup> apresentados na Figura 2.

Os exames laboratoriais e de imagem auxiliam no diagnóstico e na avaliação de gravidade e são importantes em casos oligossintomáticos. No entanto, em caso de alta suspeição clínica, o tratamento não deve ser retardado.

Os seguintes exames laboratoriais são recomendados: hemograma completo; velocidade de hemossedimentação; proteína C reativa; exame bacterioscópico para vaginose bacteriana; cultura de material de endocérvice com antibiograma; biologia molecular para *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* no material de endocérvice, uretra, laparoscopia ou punção do fundo de saco posterior; exame qualitativo de urina e urocultura, para descartar infecção do trato urinário; hemocultura; teste de gravidez, para descartar gravidez ectópica; e exames de imagem.<sup>51</sup> Exames sorológicos de *C. trachomatis* não são recomendados para o diagnóstico de doença inflamatória pélvica.

A ultrassonografia pélvica é o exame de imagem preferencial, por ser acessível e não invasivo,

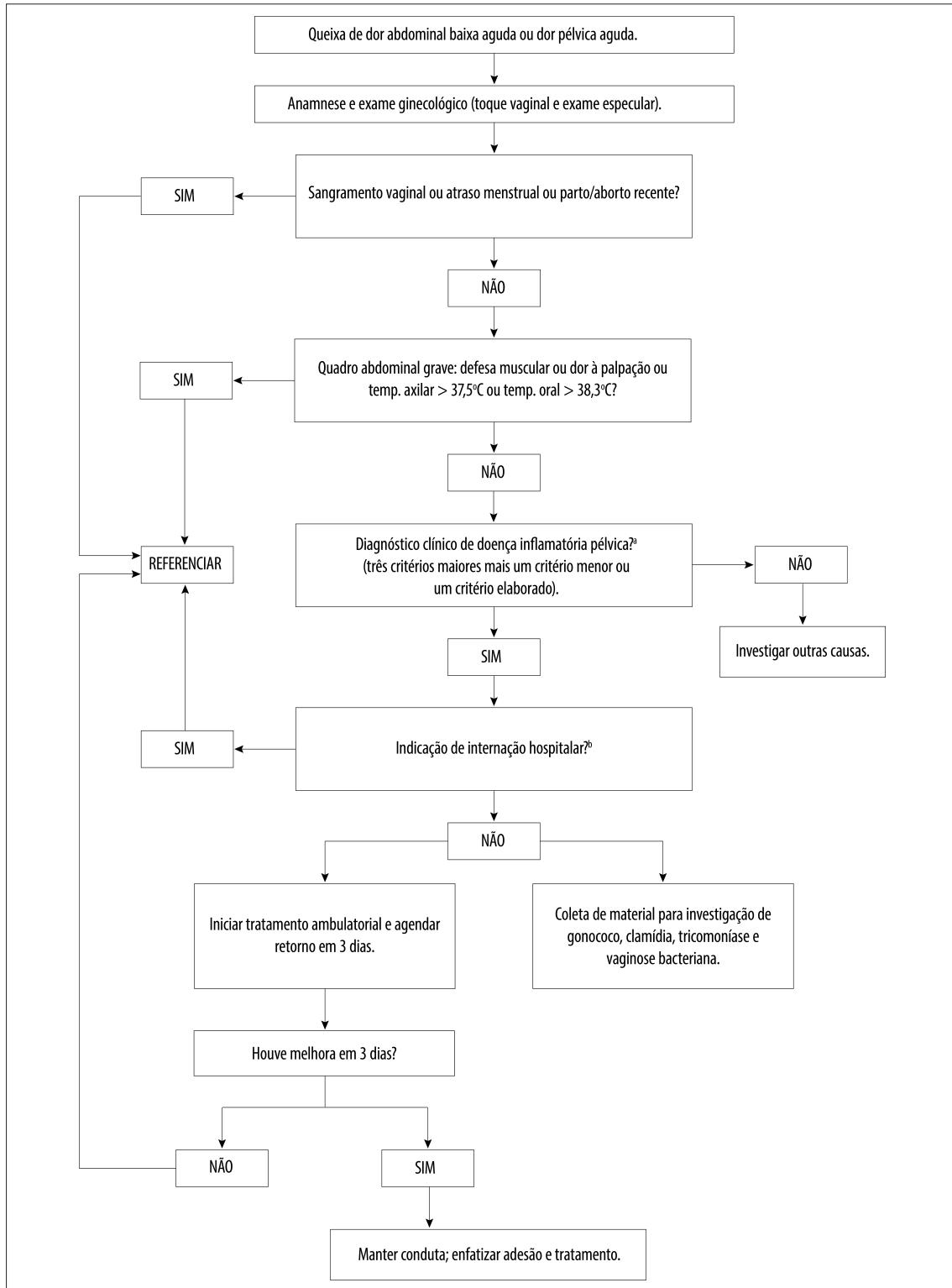
principalmente para avaliar possíveis complicações relacionadas, como abscesso tubo-ovariano, e para afastar diagnósticos diferenciais.<sup>52</sup> Na doença inflamatória pélvica, o principal achado ecográfico de suspeição é uma fina camada líquida preenchendo a trompa, com ou sem líquido livre na pelve. Exames de tomografia e ressonância podem auxiliar em diagnósticos diferenciais de peritonite.<sup>42,51</sup>

A laparoscopia apresenta-se como recurso acurado no diagnóstico de salpingite e possibilita diagnóstico bacteriológico mais completo. No entanto, não detecta endometrite e inflamação tubária menos intensa, e assim não se justifica o seu uso rotineiro na fase inicial da doença, pela baixa sensibilidade<sup>18,19</sup> e pela morbidade associada.<sup>41-43</sup> A laparoscopia teve seu grande mérito durante a década de 1980, por ter suscitado a classificação diagnóstica de Gainesville;<sup>53</sup> na prática, ainda é bastante utilizada de acordo com os achados clínicos e ultrassonográficos, sendo importante para nortear o tratamento, a saber: grau I – salpingite sem peritonite; grau II – salpingite com peritonite; grau III – presença de complexo tubo-ovariano, subdividido em A (hidrossalpinge) e B (abscesso tubo-ovariano); grau IV – abscesso tubo-ovariano roto; e grau V – qualquer dos graus acima, associado a tuberculose genital.

Critérios	Descrição
Critérios maiores	Dor no hipogástrico
	Dor à palpação dos anexos
	Dor à mobilização do colo uterino
Critérios menores	Temperatura axilar $>37,5^{\circ}\text{C}$ ou temperatura retal $>38,3^{\circ}\text{C}$
	Conteúdo vaginal ou secreção endocervical anormal
	Massa pélvica
	Mais de 10 leucócitos por campo de imersão em material de endocérvice
	Leucocitose em sangue periférico
	Proteína C reativa ou velocidade de hemossedimentação elevada
Critérios elaborados	Comprovação laboratorial de infecção cervical por gonococo, clamídia ou micoplasmas
	Evidência histopatológica de endometrite
	Presença de abscesso tubo-ovariano ou de fundo de saco de Douglas em estudo de imagem
	Laparoscopia com evidência de doença inflamatória pélvica

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.<sup>34</sup>

**Figura 2 – Critérios diagnósticos de doença inflamatória pélvica**



Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.<sup>34</sup>

Notas: a) Ver Figura 2 – Critérios diagnósticos de doença inflamatória pélvica; b) Ver Figura 4 – Critérios para indicação de tratamento hospitalar de doença inflamatória pélvica.

**Figura 3 – Fluxograma para o manejo clínico de doença inflamatória pélvica**

No diagnóstico diferencial, listam-se gravidez ectópica, apendicite aguda, diverticulite, infecção do trato urinário, litíase ureteral, torção de cisto ovariano ou de mioma uterino, rotura de cisto ovariano, endometriose e endometrioma roto, entre outros.<sup>2,16,22</sup>

## Tratamento

A Figura 3 apresenta as orientações para manejo clínico ambulatorial da doença inflamatória pélvica e indica as necessidades de encaminhamento para avaliação de urgência ou tratamento hospitalar.<sup>34</sup>

O tratamento deve ser iniciado imediatamente, visando evitar complicações tardias como infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica.<sup>54</sup> O tratamento de outras causas comuns de dor pélvica (gravidez ectópica, apendicite aguda, cisto no ovário e dor funcional) dificilmente será prejudicado pela terapia antimicrobiana para doença inflamatória pélvica.<sup>42</sup> Além de antibióticos, podem ser utilizados analgésicos e anti-inflamatórios para diminuir a sintomatologia.

O tratamento ambulatorial se aplica às mulheres que apresentam quadro clínico leve sem sinais de pelviperitonite (Estádio I de Gainesville).<sup>53</sup> Os demais estádios clínicos e os critérios resumidos na Figura 4 requerem tratamento hospitalar.<sup>34</sup>

Os esquemas terapêuticos devem apresentar cobertura antimicrobiana para os agentes etiológicos de doença inflamatória pélvica,<sup>34</sup> conforme a Figura 5. A antibioticoterapia deve ser de amplo espectro, ter eficácia contra *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e os anaeróbios, em especial o *Bacteroides fragilis*, ainda que não tenham sido confirmados nos exames laboratoriais, e contemplar a

vaginose bacteriana, bactérias Gram negativas, bactérias facultativas e estreptococos.<sup>55,56</sup>

Entre os antibióticos de amplo espectro com atividade direcionada para tais agentes, os betalactâmicos, aminoglicosídeos, tetraciclinas, lincosaminas e macrolídeos têm sido bastante estudados. Estes devem ser usados em associação e podem ser administrados por via parenteral ou oral.<sup>42,43</sup> O uso parenteral poderá ser suspenso 24 horas após cessarem os sintomas e a terapêutica antimicrobiana por via oral ou intramuscular deve estender-se até 14 dias.

A doxiciclina é o agente de escolha para tratar *C. trachomatis* na maioria dos estudos. A combinação de clindamicina e gentamicina tem atividade moderada contra *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* *in vitro*, e o uso de cefalosporinas de segunda geração (cefoxitina ou cefotetana) associadas à doxiciclina apresentam excelentes resultados *in vitro*. A associação ampicilina/sulbactam é também uma boa escolha.<sup>55,56</sup> Devido à alta resistência bacteriana, as quinolonas não têm sido usadas para tratar *N. gonorrhoeae* no Brasil.<sup>57</sup>

No caso da doença inflamatória pélvica, o PCDT indica a dosagem de 500mg de ceftriaxona nos esquemas terapêuticos recomendados.<sup>34</sup> Essa dosagem foi eleita em decisão da Conitec, com base em avaliação de custo-benefício e de impacto financeiro do uso de ceftriaxona 250mg em território nacional.<sup>58</sup> Protocolos internacionais preconizam dose de ceftriaxona de 250mg, conforme disponibilidade do medicamento e evidências locais de susceptibilidade antimicrobiana da *N. gonorrhoeae*.<sup>42</sup>

A melhora clínica deverá acontecer em até três dias após o início do tratamento antimicrobiano. A cura é baseada no desaparecimento dos sinais e sintomas e normalização dos exames laboratoriais de marcadores

<b>Critérios para indicação de tratamento hospitalar de doença inflamatória pélvica</b>	
Abscesso tubo-ovariano	
Gravidez	
Ausência de resposta clínica após 72h do início do tratamento com antibioticoterapia oral	
Intolerância a antibióticos orais ou dificuldades para tratamento ambulatorial	
Estado geral grave, com náuseas, vômitos e febre	
Dificuldade na exclusão de emergência cirúrgica (ex.: apendicite, gravidez ectópica)	

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.<sup>34</sup>

**Figura 4 – Critérios para indicação de tratamento hospitalar de doença inflamatória pélvica**

Tratamento	Primeira opção	Segunda opção	Terceira opção
Ambulatorial	Ceftriaxona 500mg, intramuscular (IM), dose única mais doxiciclina <sup>a</sup> 100mg, 1 comprimido, via oral (VO), 2x/dia, por 14 dias, mais metronidazol <sup>b</sup> 250mg, 2 comprimidos, VO, 2x/dia, por 14 dias	Cefotaxima 500mg, IM, dose única mais Doxiciclina <sup>a</sup> 100mg, 1 comprimido, VO, 2x/dia, por 14 dias, mais metronidazol <sup>b</sup> 250mg, 2 comprimidos, VO, 2x/dia, por 14 dias	
Hospitalar <sup>c</sup>	Ceftriaxona 1g, intravenoso (IV), 1x/dia, por 14 dias mais doxiciclina <sup>a</sup> 100mg, 1 comprimido, VO, 2x/dia, por 14 dias, mais metronidazol <sup>b</sup> 400mg, IV, de 12/12h	Clindamicina 900mg, IV, 3x/dia, por 14 dias mais gentamicina <sup>d</sup> (IV ou IM): 3-5mg/kg, 1x/dia, por 14 dias	Ampicilina/sulbactam 3g, IV, 6/6h, por 14 dias mais doxiciclina <sup>a</sup> 100mg, 1 comprimido, VO, 2x/dia, por 14 dias

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.<sup>34</sup>

Notas: a) A doxiciclina é contraindicada durante a gravidez; b) De acordo com avaliação profissional, o metronidazol pode ser descontinuado ou não prescrito em casos leves a moderados, devido à intolerância ao uso e à menor importância de antibioticoterapia para anaeróbios em casos não graves. Orientar quanto ao não uso de bebidas alcoólicas durante e após 24h do uso de metronidazol para evitar efeito dissulfiram (antabuse) simile; c) O uso parenteral poderá ser suspenso 24 horas após cessarem os sintomas e a terapêutica antimicrobiana por via oral deve se estender até 14 dias; d) A gentamicina pode ser fracionada em 2 a 3x/dia ou dose reduzida quando clinicamente indicado.

**Figura 5 – Tratamento da doença inflamatória pélvica**

inflamatórios. Estudo demonstrou que, se a avaliação for feita com critérios bacteriológicos após trinta dias, em 40% das mulheres ainda persiste a presença de um ou mais agentes bacterianos.<sup>7</sup> Se houver persistência ou piora do quadro, deve-se considerar rever o diagnóstico. Laparoscopia, ressonância ou tomografia poderão ser realizadas nesses casos.<sup>42,51</sup> A laparotomia está indicada nos casos de massas anexiais não responsivas ao tratamento, ou que se rompem. Poderá ser indicada a culdotomia, caso o abscesso ocupe o fundo de saco de Douglas. Em casos particulares, abscessos tubo-ovarianos podem ser esvaziados com punção guiada por ultrassonografia.<sup>34</sup>

Uma consulta de retorno ao ambulatório para seguimento deve ser programada na primeira semana, sugerindo-se uma segunda consulta 30 dias após a alta hospitalar. No caso de planejamento reprodutivo, deve-se avaliar o uso ou retirada de anticoncepcionais hormonais e do DIU.<sup>34,59</sup> Recomenda-se abstinência sexual por 30 dias e, após esse prazo, o uso de preservativos em todas as relações sexuais. A remoção do DIU não deve ser, necessariamente, realizada nos casos leves e moderados da doença inflamatória pélvica,<sup>41-43</sup> mas deve ser considerada caso a usuária deseje fazê-lo ou se não houver melhora clínica após 72 horas da antibioticoterapia, ou, ainda, em casos de doença inflamatória pélvica severa.<sup>38</sup> Porém, quando indicada, a remoção só deve ocorrer após duas doses do esquema terapêutico.<sup>60</sup> Nesses casos, deve-se orientar o uso de métodos de barreira ou hormonais.

Tanto o episódio agudo da doença inflamatória pélvica quanto suas sequelas têm custos extremamente

elevados para as mulheres e para o sistema de saúde. Esses custos têm aumentado substancialmente, tendo em vista que muitas mulheres necessitam de técnicas de reprodução assistida.<sup>61</sup>

### Vigilância, prevenção e controle

Assim como em outras IST, a prevenção e controle da doença inflamatória pélvica deve incluir o aconselhamento centrado na pessoa e suas práticas sexuais, visando seu autorreconhecimento e a minimização de fatores de risco para IST e novos episódios de doença inflamatória pélvica.<sup>62</sup> Recomenda-se testagem para HIV, sífilis e hepatites B e C. Em casos indicados, deve-se oferecer vacinação contra hepatite A, hepatite B e HPV.<sup>34</sup>

Todas as parcerias sexuais devem ser aconselhadas e avaliadas, com oferta de testagem e vacinação. As parcerias sexuais de até dois meses antes do diagnóstico devem ser tratadas empiricamente para *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* com ceftriaxona 500mg intramuscular e azitromicina 1g via oral em dose única.<sup>34</sup>

A doença inflamatória pélvica não se enquadra na lista de agravos de notificação compulsória do Ministério da Saúde, assim como não se notificam as infecções causadas por *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e *Mycoplasma genitalium*.<sup>63</sup> Apesar disso, as notificações podem ser realizadas pelo Distrito Federal, estados e municípios, a depender de decisões locais.

A doença inflamatória pélvica é um grande problema de saúde pública. Programas de rastreamento

para *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* demonstraram redução de casos de doença inflamatória pélvica em mulheres. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos recomenda rastreamento anual, principalmente para mulheres com menos de 25 anos sexualmente ativas e mulheres acima de 25 anos com risco de infecção por *C. trachomatis*, incluindo as respectivas parcerias sexuais. O órgão considera, ainda, a possibilidade do rastreio em homens, em cenários com alta prevalência e possibilidades de recursos.<sup>42,64</sup> No cenário nacional, recomenda-se o rastreamento para *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* em algumas situações: primeira consulta do pré-natal em gestantes com 30 anos ou menos, pessoas com diagnóstico de IST, pessoas vivendo com HIV, situação de violência sexual, pessoas em uso de profilaxia pré-exposição (PrEP) e pós-exposição (PEP) e pessoas com prática sexual anal receptiva sem uso de preservativos.<sup>34</sup>

Uma possibilidade a ser avaliada em protocolos futuros é a inclusão do diagnóstico do *M. genitalium* em mulheres com doença inflamatória pélvica, além da *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*.<sup>65</sup> Diretrizes clínicas europeias e norte-americanas incluíram essa investigação em mulheres com doença inflamatória pélvica e homens com uretrites não gonocóicas. Vários estudos apresentaram associação de *M. genitalium* com cervicite e doença inflamatória pélvica; no entanto, não existe evidência de benefícios para rastreamento universal.<sup>41-43</sup>

## Referências

- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/SCTIE nº 42, de 5 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 out 8 [citado 2020 out 2]; Seção 1:88. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0042\\_08\\_10\\_2018.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0042_08_10_2018.html)
- Ford GW, Decker CF. Pelvic inflammatory disease. Dis Mon [Internet]. 2016 Aug [cited 2020 Oct 2]; 62(8):301-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2016.03.015>
- Paavonen J. Pelvic Inflammatory disease. From diagnosis to prevention. Dermatol Clin [Internet]. 1998 Oct [cited 2020 Oct 2]; 16(4):747-56. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0733-8635\(05\)70041-3](https://doi.org/10.1016/s0733-8635(05)70041-3)
- Haggerty CL, Gottlieb SM, Taylor BD, Low N, XU F, Ness RB. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. J Infect Dis [Internet]. 2010 Jun [cited 2020 Oct 2]; 201(Suppl 2):S134-55. Available from: <https://doi.org/10.1086/652395>
- World Bank. World development report 1993: investing in health, world development indicators [Internet]. New York: Oxford University Press; 1993 [cited 2020 Jul 20]. Available from: <https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/5976>
- Crossman SH. The challenge of pelvic inflammatory disease. Am Fam Physician [Internet]. 2006 Mar [cited 2020 Oct 2]; 73(5):859-64. [update: Am Fam

## Populações e situações especiais

Gestantes com doença inflamatória pélvica têm alto risco de abortamento, corioamnionite e parto prematuro,<sup>42</sup> devendo ser internadas e iniciar imediatamente antibióticos intravenosos de amplo espectro. Doxiciclina e quinolonas são contraindicadas na gestação.<sup>34</sup>

Crianças, adolescentes pré-púberes e mulheres que vivem com HIV, embora possuam maior risco de doença inflamatória pélvica e complicações, têm comportamento clínico geralmente similar e devem ser conduzidas da mesma forma que a população geral.<sup>59,66,67</sup>

## Contribuição dos autores

Menezes MLB, Giraldo PC, Linhares IM, Boldrini NAT e Aragon MG contribuíram igualmente com a concepção, delineamento, redação e revisão crítica do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

## Agradecimento

Os autores agradecem a contribuição para a realização deste trabalho aos membros do grupo técnico de especialistas responsáveis pela elaboração do PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST em 2020.

- Physician. 2006 Dec 15;74(12):2024]. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2006/0301/p859.html>
7. Trent M, Bass D, Ness RB, Haggerty C. Recurrent PID, subsequent STI, and reproductive health outcomes: findings from the PID evaluation and clinical health (PEACH Study). *Sex Transm Dis [Internet]*. 2011 Sep [cited 2020 Oct 2]; 38(9):879-81. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097%2FOLQ.0b013e31821f918c>
  8. French CE, Hughes G, Nicholson A, Yung M, Ross JD, Williams T, et al. Estimation of pelvic inflammatory disease diagnoses: trends in England, 2000-2008. *Sex Transm Dis [Internet]*. 2011 Mar [cited 2020 Oct 2]; 38(3):158-62. Available from: <https://doi.org/10.1097/olq.0b013e3181f22f3e>
  9. Bakken IJ, Ghaderi S. Incidence of pelvic inflammatory disease in a large cohort of women tested for Chlamydia trachomatis: a historical follow-up study. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2009 Aug [cited 2020 Oct 2]; 9:130. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-130>
  10. Land JA, Van Bergen JEAM, Morré SA, Postma MJ. Epidemiology of Chlamydia trachomatis infection in women and the cost-effectiveness of screening. *Hum Reprod Update [Internet]*. 2010 Mar-Apr [cited 2020 Oct 2]; 16(2):189-204. Available from: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp035>
  11. Pinto VM, Szwarcwald CL, Baroni C, Stringati LL, Inocencio LA, Miranda AE. Chlamydia trachomatis prevalence and risk behaviors in parturient women aged 15 to 24 in Brazil. *Sex Transm Dis [Internet]*. 2011 Oct [cited 2020 Oct 2]; 38(10):957-61. Available from: <https://doi.org/10.1097/olq.0b013e31822037fc>
  12. National Center for Health Statistics. National health and nutrition examination survey 2013-2014 [Internet]. Washington, D.C.: Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [cited 2020 Jul 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>
  13. Kreisel K, Torrone E, Bernstein K, Hong J, Gorwitz R. Prevalence of pelvic inflammatory disease in sexually experienced women of reproductive age –United States, 2013-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]*. 2017 Jan [cited 2020 Oct 2]; 66(3):80-3. Available from: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6603a3>
  14. Das Breanne B, Ronda J, Trent M. Pelvic inflammatory disease: improving awareness, prevention, and treatment. *Infect Drug Resist [Internet]*. 2016 Aug [cited 2020 Oct 2]; 9:191-7. Available from: <https://dx.doi.org/10.2147%2FIDR.S91260>
  15. Sutton MY, Stemberg M, Zaidi A, St Louis ME, Markowitz LE. Trends in pelvic inflammatory disease hospital discharges and ambulatory visits, United States, 1885-2001. *Sex Transm Dis [Internet]*. 2005 Dec [cited 2020 Oct 2]; 32(12):778-84. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.olq.0000175375.60973.cb>
  16. Carvalho NS, Takimura M, Von Lisigen R, Freitas B. Doença inflamatória pélvica. In: Fernandes CE, Sá MF. *Tratado de ginecologia FEBRASGO*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019. p. 287-96.
  17. Korn AP, Hessol NA, Padian NS, Bolan GA, Donegan E, Landers DV, et al. Risk factors for plasma cell endometritis among women with cervical Neisseria gonorrhoeae, cervical Chlamydia trachomatis, or bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol [Internet]*. 1998 May [cited 2020 Oct 2]; 178(5):987-90. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(98\)70536-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(98)70536-8)
  18. Ness RB, Kip KE, Hillier SL, Soper DE, Stamm CA, Sweet RL, et al. A cluster analysis of bacterial vaginosis associated microflora and pelvic inflammatory disease. *Am J Epidemiol [Internet]*. 2005 Sep [cited 2020 Oct 2]; 162(6):585-90. Available from: <https://doi.org/10.1093/aje/kwi243>
  19. Morré SA, Karimi O, Ouburg S. Chlamydia trachomatis: identification of susceptibility markers for ocular and sexually transmitted infection by immunogenetics. *FEMS Immunol Med Microbiol [Internet]*. 2009 Mar [cited 2020 Oct 2]; 55(2):140-53. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695x.2009.00536.x>
  20. Wiesenfeld HC. Pelvic inflammatory disease: treatment in adults and adolescents [Internet]. [S.l.]: UpToDate; 2019 [cited 2020 Jul 22]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pelvic-inflammatory-disease-treatment-in-adults-and-adolescents>
  21. Short VL, Totten PA, Ness RB, Astete SG, Kelsey SF, Haggerty CL. Clinical presentation of Mycoplasma genitalium infection versus Neisseria gonorrhoeae infection among women with pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2009 Jan [cited 2020 Oct 2]; 48(1):41-7. Available from: <https://doi.org/10.1086/594123>
  22. Sweet RL. Pelvic inflammatory disease: current concepts of diagnosis and management. *Curr Infect Dis Rep [Internet]*. 2012 Feb [cited 2020 Oct 2]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11908-012-0243-y>
  23. Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*

- [Internet]. 2010 Dec [cited 2020 Oct 2]; 59(RR-12):1-110. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5912a1.htm?s>
24. Haggerty CL, Taylor BD. Mycoplasma genitalium: an emerging cause of pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2020 Oct 2]; 2011:959816. Available from: <https://dx.doi.org/10.1155%2F2011%2F959816>
  25. Weinstein SA, Stiles BG. A review of the epidemiology, diagnosis and evidence-based management of Mycoplasma genitalium. *Sex Health* [Internet]. 2011 Jun [cited 2020 Oct 2]; 8(2):143-58. Available from: <https://doi.org/10.1071/sh10065>
  26. McGowin CL, Anderson-Smits C. Mycoplasma genitalium: an emerging cause of sexually transmitted disease in women. *PLoS Pathog* [Internet]. 2011 May [cited 2020 Oct 2]; 7(5):e1001324. Available from: <https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.ppat.1001324>
  27. Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 May [cited 2020 Oct 2]; 372(21):2039-48. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1411426>
  28. Zhou X, Bent SJ, Schneider MG, Davis CC, Islan MR, Forney LJ. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation independent methods. *Microbiology (Reading)* [Internet]. 2004 Aug [cited 2020 Oct 2]; 150(Pt 8):2565-73. Available from: <https://doi.org/10.1099/mic.0.26905-0>
  29. Galask RP, Larsen B, Ohm MJ. Vaginal flora and its role in disease entities. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 1976 Mar [cited 2020 Oct 2]; 19(1):61-81. Available from: <https://doi.org/10.1097/00003081-197603000-00008>
  30. Srinivasan S, Hoffman NG, Morgan MT, Matsen FA, Fiedler TL, Hall RW, et al. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jun [cited 2020 Oct 2]; 7(6):e37818. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037818>
  31. Moller BR, Kritiansen FV, Thorsen P, Frost L, Mogensen SC. Sterility of the uterine cavity. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 1995 Mar [cited 2020 Oct 2]; 74(3):216-9. Available from: <https://doi.org/10.3109/00016349509008942>
  32. Kyono K, Hashimoto T, Nagai Y, Sakuraba Y. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study. *Reprod Med Biol* [Internet]. 2018 Jul [cited 2020 Oct 2]; 17(3):297-306. Available from: <https://dx.doi.org/10.1002%2Frmb.2.12105>
  33. Sharma H, Tal R, Clark NA, Segars JH. Microbiota and pelvic inflammatory disease. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2014 Aug [cited 2020 Oct 2]; 32(1):43-9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1055%2Fs-0033-1361822>
  34. Ministério da Saúde (BR). 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) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [citado 2020 out 2]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>
  35. Simms I, Stephenson JM, Mallinson H, Peeling RW, Thomas K, Gokhale R, et al. Risk factors associated with pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2006 Dec [cited 2020 Oct 2]; 82(6):452-7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1136%2Fsti.2005.019539>
  36. Hoenderboom BM, van Benthem BHB, van Bergen JEAM, Dukers-Muijrs NHTM, Götz HM, Hoebe CJPA, et al. Relation between Chlamydia trachomatis infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Oct 2]; 95(4):300-6. Available from: <https://doi.org/10.1136/setrans-2018-053778>
  37. Meirik O. Intrauterine devices - upper and lower genital tract infections. *Contraception* [Internet]. 2007 Jun [cited 2020 Oct 2]; 75(Suppl 6):S41-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.12.017>
  38. Caddy S, Yudin MH, Hakim J, Money DM; Infectious Disease Committee; Special Contributor. Best practices to minimize risk of infection with intrauterine device insertion. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2014 Mar [cited 2020 Oct 2]; 36(3):266-74. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30636-8](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30636-8)
  39. Wiesenfeld HC, Sweet RL, Ness RB, Krohn MA, Amortegui AJ, Hillier SL. Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2005 Jul [cited 2020 Oct 2]; 32(7):400-5. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.olq.0000154508.26532.6a>

40. Jacobson L, Weström L. Objectivized diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. Diagnostic and prognostic value of routine laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1969 Dec [cited 2020 Oct 2]; 105(7):1088-98. Available from: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(69\)90132-x](https://doi.org/10.1016/0002-9378(69)90132-x)
41. Ross J, Cole M, Evans C, Deirdre L, Dean G, Cousins D. United Kingdom national guideline for the management of pelvic inflammatory disease (2019 interim update) [Internet]. United Kingdom: British association for sexual health and HIV BASHH; 2019 [cited 2020 Jul 22]. Available from: <https://www.bashhguidelines.org/media/1217/pid-update-2019.pdf>
42. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep [Internet]. 2015 Jun [cited 2020 Oct 2]; 64(RR-03):1-137. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>
43. Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2018 Feb [cited 2020 Oct 2]; 29(2):108-14. Available from: <https://doi.org/10.1177/0956462417744099>
44. Curry A, Williams T, Penny ML. Pelvic inflammatory disease: diagnosis, management, and prevention. *Am Fam Physician* [Internet]. 2019 Sep [cited 2020 Oct 2]; 100(6):357-64. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2019/0915/p357.html>
45. Weström L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis* [Internet]. 1992 Jul-Aug [cited 2020 Oct 2]; 19(4):185-92. Available from: [https://journals.lww.com/stdjournal/Citation/1992/07000/Pelvic\\_Inflammatory\\_Disease\\_and\\_Fertility\\_\\_A.1.aspx](https://journals.lww.com/stdjournal/Citation/1992/07000/Pelvic_Inflammatory_Disease_and_Fertility__A.1.aspx)
46. Lanjouw E, Ouburg S, Vries HJ, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. Background review for the '2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections'. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2015 Nov [cited 2020 Oct 2]. Online ahead of print. Available from: <https://doi.org/10.1177/0956462415618838>
47. Golden MR, Workowski KA, Bolan G. Developing a public health response to Mycoplasma genitalium. *J Infect Dis* [Internet]. 2017 Jul [cited 2020 Oct 2]; 216(Suppl 2):420-6. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix200>
48. Fouks Y, Cohen Y, Tulandi T, Meiri A, Levin I, Almog B, et al. Complicated clinical course and poor reproductive outcomes of women with tubo-ovarian abscess after fertility treatments. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Oct 2]; 26(1):162-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.06.004>
49. Fehring RJ, Bouchard T, Meyers M. Influence of contraception use on the reproductive health of adolescents and young adults. *Linacre Q* [Internet]. 2018 May [cited 2020 Oct 2]; 85(2):167-77. Available from: <https://doi.org/10.1177/0024363918770462>
50. Haumann A, Ongaro S, Detry O, Meunier P, Meurisse M. Acute pelvic inflammatory disease as a rare cause of acute small bowel obstruction. *Acta Chir Belg* [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Oct 2]; 119(5):328-30. Available from: <https://doi.org/10.1080/00015458.2018.1453438>
51. World Health Organization - WHO. Diagnóstico laboratorial de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o vírus da imunodeficiência humana [Internet]. Brasília: Organização Mundial da Saúde; Ministério da Saúde; 2013 [citado 2020 jul 22]. 255 p. Disponível em: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241505840/en/>
52. Cicchiello LA, Hamper UM, Scoutt LM. Ultrasound evaluation of gynecologic causes of pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2011 Mar [cited 2020 Oct 2]; 38(1):85-114, viii. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2011.02.005>
53. Papavarnavas CP, Venter PE, van Staden MJ. Acute salpingitis laparoscopic and microbiological evaluation. *S Afr Med J*. 1990 Apr;77(8):403-4.
54. Hillis SD, Joesoef R, Marchbanks PA, Wasserheit JN, Cates W Jr, Westrom L. Delayed care of pelvic inflammatory disease as a risk factor for impaired fertility. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1993 May [cited 2020 Oct 2]; 168(5):1503-9. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(11\)90790-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(11)90790-x)
55. Jaiyeoba O, Lazenby G, Soper DE. Recommendations and rationale for the treatment of pelvic inflammatory disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2011 Jan [cited 2020 Oct 2]; 9(1):61-70. Available from: <https://doi.org/10.1586/eri.10.156>

56. Duarte R, Fuhrich D, Ross JD. A review of antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2015 Sep [cited 2020 Oct 2]; 46(3):272-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.05.004>
57. Bazzo ML, Golfetto L, Gaspar PC, Pires AF, Ramos MC, Franchini M, et al. First nationwide antimicrobial susceptibility surveillance for *Neisseria gonorrhoeae* in Brazil, 2015-16. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018 Jul [cited 2020 Oct 2]; 73(7):1854-61. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dky090>
58. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Ceftriaxona 500mg para tratamento da *Neisseria gonorrhoeae* resistente à ciprofloxacin [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [citado 2020 out 2]. (Relatório de Recomendação, n. 154). 29 p. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio\\_Ceftriaxona\\_Gonorreia\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Ceftriaxona_Gonorreia_final.pdf)
59. Mitchell C, Prabhu M. Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2013 Dec [cited 2020 Oct 2]; 27(4):793-809. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.08.004>
60. Public Health Agency of Canada - PHAC. Pelvic inflammatory disease (PID). In: PHAC. Updates to the Canadian guidelines on sexually transmitted infections [internet]. Ottawa: PHAC; 2008 [cited 2020 Jul 22]. 436 p. Available from: [https://fhs.mcmaster.ca/medicine/infectious\\_diseases/residents/docs/Canadian-STI-Guidelines2008.pdf](https://fhs.mcmaster.ca/medicine/infectious_diseases/residents/docs/Canadian-STI-Guidelines2008.pdf)
61. Jennings LK, Krywko DM. Pelvic inflammatory disease (PID). *Stat Pearls* [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Jul 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499959/>
62. Safrai M, Rottenstreich A, Shushan A, Gilad R, Benshushan A, Levin G. Risk factors for recurrent Pelvic Inflammatory Disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2020 Jan [cited 2020 Oct 2]; 244:40-4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.11.004>
63. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/SVS nº 33, de 14 de julho de 2005. Inclui doenças à relação de notificação compulsória, define agravos de notificação imediata e a relação dos resultados laboratoriais que devem ser notificados pelos Laboratórios de Referência Nacional ou Regional [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2005 jul 15 [citado 2020 out 2]; Seção 1:111. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2005/prt0033\\_14\\_07\\_2005.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2005/prt0033_14_07_2005.html)
64. Wiesenfeld HC. Screening for Chlamydia trachomatis infections in women. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Feb [cited 2020 Oct 2]; 376(8):765-73. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmcp1412935>
65. Pinto-Sander N, Soni S. Mycoplasma genitalium infection. *BMJ* [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Oct 2]; 367:l5820. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.l5820>
66. Greydanus DE, Dodich C. Pelvic inflammatory disease in the adolescent: a poignant, perplexing, potentially preventable problem for patients and physicians. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2015 Feb [cited 2020 Oct 2]; 27(1):92-9. Available from: <https://doi.org/10.1097/mop.000000000000183>
67. Solomon M, Tuchman I, Hayes K, Badolato G, Goyal MK. Pelvic inflammatory disease in a pediatric emergency department: epidemiology and treatment. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Oct 2]; 35(6):389-90. Available from: <https://doi.org/10.1097/pec.0000000000001148>

## Abstract

*Pelvic Inflammatory Disease is a topic included in the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Comprehensive Care for People with Sexually Transmitted Infections, published by the Brazilian Ministry of Health in 2020. Pelvic inflammatory disease is an acute infection of the upper female genital tract due to canalicular spread of endogenous cervicovaginal microorganisms, in particular sexually transmitted organisms. Standing out among the etiological agents involved are Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. The most important sequels are chronic pelvic pain, infertility and ectopic pregnancy. Clinical diagnosis is the most important practical approach. Antibiotic treatment should start immediately upon clinical suspicion. The article contains guidance for health service managers and health professionals on diagnostic tests, treatment, follow-up, counseling, notification, handling of sexual partnerships and special populations. In view of increased availability of the molecular biology technique in Brazil, C. trachomatis and N. gonorrhoeae screening is recommended as a disease prevention strategy.*

**Keywords:** Pelvic Infection; Pelvic Pain; Pregnancy, Ectopic; Infertility; Chlamydia trachomatis; Neisseria gonorrhoeae.

## Resumen

*El tema de la enfermedad inflamatoria pélvica está incluido en el Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para la Atención Integral para Personas con Infecciones de Transmisión Sexual, publicado por el Ministerio de Salud de Brasil en 2020. La enfermedad inflamatoria pélvica es una infección aguda del tracto genital superior femenino resultante del ascenso canalicular de microorganismos cervicovaginales endógenos y, principalmente, los de transmisión sexual. Entre los agentes etiológicos involucrados, se destacan Chlamydia trachomatis y Neisseria gonorrhoeae. Las secuelas más importantes son: dolor pélvico crónico, infertilidad y embarazo ectópico. El diagnóstico clínico es el enfoque práctico más importante. El tratamiento con antibiótico debe iniciarse inmediatamente ante la sospecha clínica. Se describen pautas para gerentes y profesionales de la salud sobre pruebas de diagnóstico, tratamiento, seguimiento, asesoramiento, notificación, manejo de parejas sexuales y poblaciones especiales. Con la mayor disponibilidad de la técnica de biología molecular, se recomienda la detección de C. trachomatis y N. gonorrhoeae como estrategia preventiva para la enfermedad.*

**Palabras clave:** Infección Pélvica; Dolor Pélvico; Embarazo Ectópico; Infertilidad; Chlamydia trachomatis; Neisseria gonorrhoeae.

Recebido em 21/07/2020

Aprovado em 16/09/2020

Editora associada: Isis Polianna Silva Ferreira de Carvalho –  orcid.org/0000-0002-0734-0783

# Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções entéricas sexualmente transmissíveis

doi: 10.1590/S1679-4974202100012.esp

**Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: sexually transmitted enteric infections**

**Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: infecciones entéricas de transmisión sexual**

**Edilbert Pellegrini Nahn Junior<sup>1</sup>** –  [orcid.org/0000-0003-1656-3441](https://orcid.org/0000-0003-1656-3441)

**Eduardo Campos de Oliveira<sup>2</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-7066-9904](https://orcid.org/0000-0001-7066-9904)

**Marcelo Joaquim Barbosa<sup>3</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-0089-2366](https://orcid.org/0000-0002-0089-2366)

**Thereza Cristina de Souza Mareco<sup>4</sup>** –  [orcid.org/0000-0003-3402-2470](https://orcid.org/0000-0003-3402-2470)

**Helena Andrade Brígido<sup>5</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-5065-4833](https://orcid.org/0000-0002-5065-4833)

<sup>1</sup>Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Campus Macaé, RJ, Brasil

<sup>2</sup>Secretaria Estadual de Saúde de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

<sup>3</sup>Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasília, DF, Brasil

<sup>4</sup>Ministério da Saúde, Brasília, DF, Brasil

<sup>5</sup>Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil

## Resumo

O tema infecções entéricas sexualmente transmissíveis é um dos capítulos que compõem o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2020. Tal documento foi elaborado com base em evidências científicas e validado em discussões com especialistas. Este artigo apresenta aspectos epidemiológicos e clínicos relacionados a essas infecções, bem como orientações para os gestores quanto ao seu manejo programático e operacional. Objetiva-se auxiliar os profissionais de saúde na triagem, diagnóstico e tratamento das pessoas com infecções entéricas sexualmente transmissíveis e suas parcerias sexuais, além de subsidiar estratégias para ações de vigilância, prevenção e controle desses agravos.

**Palavras-chave:** Doenças Sexualmente Transmissíveis; Diarreia; Comportamento Sexual; Tratamento Farmacológico.

## Endereço para correspondência:

**Thereza Cristina de Souza Mareco** – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, SRTVN, Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D, Edifício PO 700, Brasília, DF, Brasil. CEP: 70719-040  
E-mail: [thereza.mareco@aids.gov.br](mailto:thereza.mareco@aids.gov.br)



## Apresentação

O presente artigo aborda as infecções entéricas sexualmente transmissíveis, tema que constitui capítulo do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), publicado pela Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde do Brasil. Para a elaboração do PCDT, foram realizadas a seleção e a análise das evidências disponíveis na literatura e discussão em um painel de especialistas. O documento foi aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e atualizado pelo grupo de especialistas em IST em 2020.<sup>1</sup>

*A incidência de infecções sexualmente transmissíveis anorretais cresceu nos últimos anos, em decorrência, principalmente, do aumento da prática de relações sexuais receptivas anais desprotegidas.*

## Aspectos epidemiológicos

Patógenos entéricos e infecções anorretais podem ser transmitidos por várias práticas性uais sem proteção de barreira no sexo anal receptivo ou oroanal.<sup>2</sup> A transmissão de vários agentes ocorre naturalmente pela via fecal-oral, em geral causada pelo consumo de comida ou água contaminada. A transmissão sexual é bem descrita e pode ocorrer por meio de práticas oro-anais diretas, ou, indiretamente, pelo sexo oral após o sexo com penetração anal ou pelo uso de dedos ou fômites.<sup>3</sup>

A incidência de IST anorretais cresceu nos últimos anos, em decorrência, principalmente, do aumento da prática de relações sexuais receptivas anais desprotegidas.<sup>4</sup> O envolvimento anorretal é comum, embora sua prevalência exata permaneça desconhecida devido à ocorrência de infecções assintomáticas e à falta de dados epidemiológicos precisos. Normalmente, as pessoas com sintomas ou lesões anorretais são encaminhadas aos coloproctologistas para avaliação e manejo.<sup>5</sup>

Os riscos à saúde decorrentes do sexo anal parecem ser severamente subestimados por mulheres e homens

sexualmente ativos na América do Norte, América Latina, Ásia, África e outras regiões. Entre os heterossexuais, as prevalências relatadas de uso de preservativo são quase universalmente mais baixas no sexo anal do que no sexo vaginal.<sup>6</sup>

Os surtos de infecções entéricas sexualmente transmissíveis em homens que fazem sexo com homens (HSH) apresentam características amplamente semelhantes. Em geral, homens relatam ter múltiplos parceiros sexuais,<sup>7-10</sup> frequentar locais específicos para encontros sexuais<sup>11-12</sup> ou festas sexuais particulares e fazer uso recreativo de drogas, incluindo o *chemsex*, ou “sexo químico”, prática sexual em que são utilizadas as drogas metanfetamina de cristal, gama-hidroxibutirato, gama-butiroacetona ou mefedrona imediatamente antes ou durante o sexo.<sup>8,10</sup> É comum haver também descrição do uso da internet<sup>7</sup> ou de aplicativos de redes geoespaciais<sup>9-10</sup> para encontrar parceiros casuais que facilitam comportamentos de maior risco.<sup>13</sup>

Entre as principais infecções entéricas associadas à transmissão sexual em HSH, podem ser citadas hepatite A, shigelose, protozooses intestinais, como a amebíase e a giardíase, e gastroenterite bacteriana causada por *Campylobacter spp.*<sup>14</sup> O vírus do herpes simples (*herpes simplex vírus*, HSV) e a *Neisseria gonorrhoeae* também são agentes etiológicos de infecções anorretais transmitidas pela relação sexual anal.<sup>14</sup>

A hepatite A é uma doença infecciosa aguda e geralmente autolimitada, causada pelo vírus da hepatite A, transmitido por via fecal-oral por ingestão de água e alimentos contaminados e, ainda, pelo contato íntimo com pessoa infectada.<sup>15</sup> Surtos associados à transmissão sexual em HSH são descritos desde 2016 pelo Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças.<sup>16,17</sup> Os sintomas, após um período de incubação médio de quatro semanas, são mais comuns em adultos e incluem febre, mal-estar, náusea, anorexia, dor abdominal e icterícia. Podem ocorrer, ainda, hepatite recidivante e insuficiência hepática aguda.<sup>18</sup> A shigelose causada pela bactéria Gram-negativa *Shigella spp.* é caracterizada por disenteria bacilar grave.<sup>19,20</sup> Desde a década de 1970, há relatos de surtos regulares por transmissão sexual por *Shigella sonnei* e *Shigella flexneri* entre HSH.<sup>21,22</sup> A shigelose sexualmente transmissível tem sido associada a vários comportamentos, incluindo utilização de ducha, uso recreativo de drogas e *fisting*, prática em que ocorre

a introdução da mão ou antebraço na vagina ou no ânus do parceiro.<sup>8-10,11</sup>

A proctocolite está associada às doenças transmitidas por alimentos ou pela água, incluindo a *Shigella spp.*,<sup>23</sup> e é caracterizada por diarreia aquosa ou com sangue, dor abdominal, tenesmo e, ocasionalmente, febre e mal-estar por quatro a sete dias.<sup>24,25</sup> Há relatos de disseminação de infecções por *Shigella spp.* multirresistentes por via sexual.<sup>26-28</sup> As cepas de *Shigella spp.* entre HSH demonstraram crescente resistência a múltiplas drogas, principalmente a azitromicina e a ciprofloxacina.<sup>29-33</sup>

As principais protozooses intestinais de interesse, no escopo das IST, são a giardíase e a amebíase. Anualmente, milhões de pessoas desenvolvem essas infecções, no entanto, apenas 10% a 20% dos indivíduos infectados se tornam sintomáticos. O risco de óbito é maior com a amebíase, pelo seu caráter invasivo.<sup>34</sup> Caracteristicamente, essas protozooses têm maior prevalência em áreas em que as condições sanitárias são inadequadas, especialmente na África, no subcontinente indiano e em partes da América Central e do Sul. Pessoas que tenham viajado para países em desenvolvimento são possíveis vetores.<sup>35</sup> Geralmente, tais infecções são contraídas por via fecal-oral, por meio da ingestão de água ou alimentos contaminados.<sup>36</sup> A maior ocorrência de enterite por *Entamoeba histolytica* entre homens homossexuais parece ser atribuível à prática de sexo oral-anal<sup>37,38</sup> direta, ou via brinquedos sexuais ou felação, e pode refletir comportamento sexual de alto risco e múltiplas exposições.<sup>11</sup> O subdiagnóstico da giardíase nesse contexto torna-se frequente, em razão da baixa suspeição dessa via de transmissão.<sup>39,40</sup>

Na giardíase, os sintomas mais comuns incluem diarreia, fezes oleosas, flatulência e inchaço abdominal.<sup>41,42</sup> Eventualmente, podem se apresentar como uma proctite.<sup>43</sup> O período de incubação médio da giardíase é de uma a duas semanas e a duração média dos sintomas é de três a dez semanas.<sup>44</sup> Na amebíase, o amplo espectro de infecção intestinal varia de inflamação intestinal assintomática a transitória, até uma colite fulminante, incluindo megacôlon, peritonite e abscesso hepático.<sup>35,45</sup> O período de incubação da amebíase intestinal é de uma a quatro semanas.<sup>46</sup>

*Campylobacter spp.* é uma das causas mais comuns de gastroenterite bacteriana em todo o mundo.<sup>47,48</sup> Vários surtos foram relatados, inclusive com

resistência a antimicrobianos como a ciprofloxacina e macrolídeos.<sup>49</sup> A infecção extra-gastrointestinal é rara, mas pode resultar em complicações, incluindo bacteremia, infecção pulmonar, meningite ou artrite reativa, particularmente em imunocomprometidos.<sup>47,48</sup> Entre as principais formas de transmissão estão a ingestão de alimentos e água contaminados e o contato com animais domésticos. Há relatos de transmissão sexual fecal-oral em locais de encontros sexuais com uso de drogas recreativas.<sup>50,51</sup>

A infecção pelo HSV é caracterizada pela cronicidade e recorrência, com períodos de latência variáveis. Existem duas cepas diferentes: o HSV-2, responsável por lesões genitais, e o HSV-1, pelas extragenitais, especialmente a orolabial.<sup>52</sup> No entanto, é possível encontrar inversões nessa ordem, sem diferenças no espectro clínico. O HSV-1 é comumente adquirido na infância e juventude, enquanto o HSV-2 está ligado ao início da atividade sexual. O risco de infecção aumenta com o número de parcerias sexuais ao longo da vida.<sup>53</sup>

A gonorreia é uma infecção bacteriana comum, transmitida quase exclusivamente por contato sexual ou perinatal, afetando principalmente as membranas mucosas da uretra e colo do útero e, com menor frequência, reto, orofaringe e conjuntivas.<sup>54</sup> A infecção retal por *N. gonorrhoeae* é adquirida por meio da relação anal receptiva em ambos os sexos e pela contaminação perineal por secreções cervicovaginais em algumas mulheres. Em torno de 35% das mulheres com cervicite gonocócica apresentarão uma infecção retal concomitante por disseminação contígua da infecção.<sup>55</sup>

## Aspectos clínicos

É indicativa de IST a presença de sangramento retal e de feridas ou lesões na região anal e perianal, que podem ter prurido e ser dolorosas ou produtoras de secreções.<sup>23</sup>

Os patógenos entéricos causam gastroenterite, que pode se diferenciar em sintomas baixos (retais), tais como dor, corrimento anal mucopurulento, tenesmo e hematoquezia, e sintomatologias altas (colônicas), como diarreia de início repentino. Quando evoluí com a perda da distensibilidade retal, o quadro diarréico torna-se mais intenso, e quando há comprometimento do duodeno, ocorrem vômitos e dores abdominais associadas a cólicas.<sup>56,57</sup>

Em casos graves, morbidade significativa e mortalidade podem estar associadas a diarreia, desidratação, bactеремia, uremia hemolítica e síndrome de Guillain-Barré.<sup>58-59</sup>

As complicações mais importantes envolvem inflamação da mucosa retal que se estende ao cólon, sendo o sangramento um dos sinais mais significativos, além da diarreia, que promove a intensificação dos sintomas devido à perda de distensibilidade retal. Quando há comprometimento do duodeno, ocorrem vômitos e dores abdominais associadas a cólicas.<sup>56</sup>

## Diagnóstico

O diagnóstico baseado apenas nos aspectos clínicos carece, na maioria das vezes, de especificidade, requerendo, assim, a realização de exames laboratoriais que identifiquem o agente etiológico da infecção entérica e defina a sua transmissão sexual.

Os marcadores sorológicos – anticorpos IgM e IgG anti-HAV – são os exames específicos de diagnóstico laboratorial da hepatite A. Os inespecíficos são os achados de leucopenia, aminotransferases e bilirrubinas elevadas.<sup>60</sup>

Para a identificação de *Shigella spp.*, é realizado isolamento da bactéria em cultivos, principalmente hemocultura e coprocultura, além de testes de sensibilidade a antimicrobianos para acompanhar possíveis casos de resistência e intervenção medicamentosa.<sup>61</sup>

O diagnóstico laboratorial da amebíase geralmente é baseado em métodos microscópicos e sorológicos, incluindo o ensaio imunoenzimático (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), o ensaio de hemaglutinação indireta, a aglutinação do latex e os testes que se baseiam em amplificação de ácidos nucleicos.<sup>62</sup> O diagnóstico de amebíase intestinal em muitos países depende geralmente do exame microscópico de amostras de fezes quanto à presença ou ausência de *E. histolytica* e *Giardia lamblia*. Não está claro qual proporção de pessoas infectadas por esses protozoários é assintomática.<sup>62</sup> O diagnóstico deve ser confirmado pela detecção de antígeno específico para *E. histolytica* nas fezes, para diferenciá-lo de outras amebas não patogênicas. Testes sorológicos podem contribuir no diagnóstico de doenças invasivas, como a amebíase, mas a sua sensibilidade pode variar com o tipo e estágio da doença.<sup>63</sup> A eliminação dos cistos de *G. lamblia* pode ser intermitente e perdurar por

semanas; portanto, várias amostras devem ser coletadas para o diagnóstico. Idealmente, a coleta de três amostras em dias diferentes permite a identificação de cistos em mais de 90% dos casos, em oposição a 50% a 70% daqueles com amostra única. ELISA ou imuno-fluorescência direta de anticorpos podem ser usados para a identificação do parasita, com sensibilidade de 88% a 98% e especificidade de 87% a 100%.<sup>64</sup> Métodos endoscópicos com realização de aspirado e biópsia duodenal podem ser necessários em casos de maior dificuldade diagnóstica.<sup>64,65</sup>

O diagnóstico de *Campylobacter spp.* é realizado por meio do isolamento do organismo a partir de amostras de fezes ou *swabs* retais usando meios seletivos, antes do início do tratamento com antibióticos. A cultura identifica o subtipo e a suscetibilidade aos antimicrobianos. Os testes rápidos para esses patógenos, incluindo testes de抗ígenos e testes baseados em ácidos nucleicos, não estão disponíveis no Brasil.<sup>65</sup>

O diagnóstico da infecção herpética baseia-se no aspecto clínico, especialmente se a infecção é recorrente, e em exames laboratoriais, tais como cultura viral, detecção de抗ígenos e reação em cadeia da polimerase.<sup>53</sup> Para o diagnóstico e investigação laboratorial da gonorreia em casos sintomáticos, é indicado o *swab* anal para cultura, antibiograma e detecção por biologia molecular; já para os casos assintomáticos com prática anal receptiva sem uso de preservativo, recomenda-se o rastreamento semestral por meio de *swab* anal para detecção por biologia molecular, ressaltando-se, entretanto, que a cultura é menos sensível que as técnicas de biologia molecular. As amostras de materiais extragenitais, particularmente anais e faríngeas, e os testes de biologia molecular devem necessariamente estar validados para tais sítios de coleta.<sup>14</sup>

## Tratamento

O tratamento desse grupo de infecções requer primariamente a identificação ou suspeição do agente etiológico e deve ser iniciado o mais precocemente possível, não apenas visando ao alívio dos sintomas clínicos, mas, como nas demais IST, também a redução do risco da transmissão para outros indivíduos. O tratamento inclui antibióticos e parasiticidas, além de medicamentos de suporte hidroelectrolítico e sintomáticos.

O tratamento inespecífico da hepatite A é realizado com hidratação e sintomáticos. A vacina é o meio mais eficaz de prevenir a transmissão, a qual pode ser também aplicada em pós-exposição acrescida de imunoglobulina em pessoas de alto risco.<sup>66</sup> Na prevenção em contato sexual, é orientado o uso de preservativo oral.<sup>67</sup>

O tratamento primário para *Shigella spp.* não complicada é realizado com ciprofloxacina, incluindo azitromicina e ceftriaxona como terapias alternativas. A prevenção é feita com higiene das mãos e de alimentos para consumo, além de práticas sexuais com barreiras protetivas.<sup>68-71</sup> As pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*, HIV) podem ter shigelose mais grave e prolongada, principalmente com contagem de linfócitos T-CD4+ abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>. A terapia antimicrobiana poderá ser estendida para seis semanas.<sup>72</sup> Ao mesmo tempo, as alterações de mucosas podem ser portas de entrada para o HIV.<sup>25</sup>

Para o tratamento da amebíase e da giardíase, são indicados o uso dos derivados nitroimidazólicos, como metronidazol, tinidazol e secnidazol, com elevadas proporções de cura. O uso desses fármacos é contraindicado a mulheres no primeiro trimestre da gravidez, lactantes e portadores de distúrbios neurológicos.<sup>35</sup> O albendazol e a nitazoxanida são antiparasitários que possuem efetividade semelhante ao metronidazol contra a giardíase e podem ser utilizados como alternativa, em doses diárias, por cinco e três dias, respectivamente.<sup>73</sup> Na giardíase, os sintomas tipicamente melhoram em cinco a sete dias após o início do tratamento. Nas formas crônicas, a melhora pode ser mais lenta. Caso ocorra persistência da diarreia, pode-se solicitar exame parasitológico de fezes para descartar persistência da giardíase.<sup>74,75</sup> As complicações incluem hipocalêmia, desnutrição, atraso no crescimento, déficits cognitivos, artrite, miopatia, síndrome do intestino irritável e fadiga crônica.<sup>76,77</sup>

A infecção por *Campylobacter spp.* é autolimitada e leve. O tratamento se faz com hidratação oral ou parenteral, dependendo da gravidade da doença e do grau de desidratação. É necessário evitar agentes que induzem a motilidade intestinal, pois podem impedir a resolução da infecção.<sup>49</sup> Deve-se ainda considerar antibióticos para os casos de alto risco, como os imunocomprometidos e idosos e em quadros mais graves,

com febre, hematoquezia ou dor abdominal intensa.<sup>78</sup> A ocorrência de resistência a antibióticos, especialmente a resistência à fluoroquinolona, aumentou acentuadamente a partir da década de 1990. Vários surtos foram relatados, inclusive com resistência aos antimicrobianos como ciprofloxacina e macrolídeos.<sup>48</sup>

O tratamento da infecção pelo HSV é baseado no uso de aciclovir e seus derivados valaciclovir e famaciclovir, que apresentam melhor absorção por via oral e biodisponibilidade. O uso tópico de aciclovir ou outro antiviral não se mostra efetivo na redução dos sintomas, e o uso intravenoso de aciclovir está indicado em situações especiais como doença disseminada, quadros meningoencefálicos e pneumonite. Já nos casos de ocorrência igual ou maior que seis episódios ao ano, indica-se a terapia supressiva. A duração do tratamento supressivo é variável, mas geralmente superior a seis meses.<sup>50</sup>

Na confirmação da *N. gonorrhoeae* como o agente infeccioso, indica-se a ceftriaxona associada a azitromicina.<sup>14</sup> O tratamento também pode ser feito a partir do diagnóstico presuntivo baseado na anamnese da história sexual anal receptiva sem proteção.<sup>79</sup>

## Vigilância, prevenção e controle

Por meio da Portaria de Consolidação GM/MS nº 4, de 28 de setembro de 2017, todas as hepatites vírais passaram a ser de notificação compulsória<sup>80</sup>. Entretanto, a hepatite A é de notificação compulsória desde 2003.<sup>81</sup> As fichas de notificação compulsória encontram-se disponíveis no site do Ministério da Saúde.<sup>82</sup> Outras IST também são de notificação compulsória, e aquelas não compulsórias em nível federal podem ser incluídas na listagem de notificação do Distrito Federal, estados e municípios, por livre autonomia, vigilância e controle, desde que sejam cumpridas as normas sanitárias.

As doenças abordadas neste artigo são transmitidas pela prática de relações sexuais desprotegidas e pela ingestão de água e alimentos contaminados. Portanto, além do uso regular de preservativos e da não realização de atos sexuais que facilitem o contato direto com as fezes, impõem-se medidas básicas de prevenção e o saneamento básico das moradias.

As medidas básicas gerais de prevenção incluem a higienização frequente das mãos, especialmente no preparo de alimentos, antes das refeições e após utilizar o sanitário; a ingestão de água clorada e filtrada;

a higienização de frutas e vegetais; e a não ingestão de alimentos com suspeita de contaminação.<sup>83,84</sup>

Entende-se como saneamento básico não apenas o conjunto de serviços de infraestrutura e instalações operacionais de abastecimento de água potável e esgotamento sanitário, mas, também, a limpeza urbana com manejo dos resíduos sólidos e a drenagem e manejo das águas pluviais urbanas, gerando melhores condições sanitárias para a população.

Acrescenta-se como efetiva medida de prevenção a vacinação contra a hepatite A, que, de acordo com o Programa Nacional de Imunizações, está indicada em dose única para todas as crianças entre 15 meses e 5 anos de idade. A coinfecção com o vírus da hepatite A é frequente entre HSH infectados por HIV. Estudos sugerem que a vacinação prévia contra a hepatite A em pessoas vivendo com HIV pode não fornecer proteção confiável contra o desenvolvimento da infecção pelo vírus. Assim, a profilaxia pós-exposição, a aplicação de imunoglobulina e a vacina monovalente podem ser

consideradas em situação recente de alto risco para o vírus da hepatite A, independentemente da situação vacinal anterior.<sup>66</sup>

O controle de cura das infecções entéricas sexualmente transmissíveis ocorre pelo seguimento clínico após o tratamento específico.

### **Contribuição dos autores**

Nahn Jr. EP, Oliveira EC, Barbosa MJ, Mareco TCS e Brígido HA contribuíram com a concepção, delineamento, redação e revisão crítica do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

### **Agradecimento**

Os autores agradecem aos membros do grupo técnico de especialistas responsáveis pela elaboração do PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST em 2020 a contribuição para a realização deste trabalho.

### **Referências**

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/SCTIE nº 42, de 5 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 out 8 [citado 2020 set 21]; Seção I:88. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0042\\_08\\_10\\_2018.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0042_08_10_2018.html)
2. Jawale R, Lai KK, Lamps LW. Sexually transmitted infections of the lower gastrointestinal tract. *Virchows Arch* [Internet]. 2017 Jan [cited 2020 May 31];472(1):149-58. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2261-5>
3. Mitchell H, Hughes G. Recent epidemiology of sexually transmissible enteric infections in men who have sex with men. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2018 Feb [cited 2020 May 20];31(1):50-6. Available from: <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000423>
4. Wexner SD. Sexually transmitted diseases of the colon, rectum, and anus. The challenge of the nineties. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 1990 Dec [cited 2020 May 22]; 33(12):1048-62. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF02139224>
5. Assi R, Hashim PW, Reddy VB, Einarsdottir H, Longo WE. Sexually transmitted infections of the anus and rectum. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Nov [cited 2020 Jun 12]; 20(41):15262-8. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15262>
6. Halperin DT. Heterosexual anal intercourse: prevalence, cultural factors, and HIV infection and other health risks, part I. *AIDS Patient Care and STDS* [Internet]. 1999 Dec [cited 2020 May 21]; 13(12):717-30. Available from: <https://doi.org/10.1089/apc.1999.13.717>
7. Marcus U, Zucs P, Bremer V, Hamouda O, Prager R, Tschaepel H, et al. Shigellosis – a re-emerging sexually transmitted infection: outbreak in men having sex with men in Berlin. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2004 Aug [cited 2020 May 22]; 15(8):533-7. Available from: <https://doi.org/10.1258/0956462041558221>
8. Mook P, McCormick J, Bains M, Cowley LA, Chattaway MA, Jenkins C, et al. ESBL-Producing and macrolide-resistant shigella sonnei infections among men who have sex with men, England. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2015 Nov [cited 2020 May 22]; 22(11):1948-52. Available from: <https://doi.org/10.3201/eid2211.160653>
9. Gilbart VL, Simms I, Jenkins C, Furegato M, Gobin M, Oliver I, et al. Sex, drugs and smart phone applications:

- findings from semistructured interviews with men who have sex with men diagnosed with *Shigella flexneri* 3a in England and Wales. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 May 22]; 91(8):598-602. Available from: <https://doi.org/10.1136/setrans-2015-052014>
10. Simms I, Gilbart VL, Byrne L, Jenkins C, Adak GK, Hughes G, et al. Identification of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O117:H7 in men who have sex with men, England, November 2013 to August 2014. *Euro Surveill* [Internet]. 2014 Oct [cited 2020 May 21]; 19(43):20946. Available from: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.43.20946>
  11. O'Sullivan B, Delpech V, Pontivivo G, Karagiannis T, Marriott D, Harkness J, et al. Shigellosis linked to sex venues, Australia. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2002 Aug [cited 2020 Jun 10]; 8(8):862-4. Available from: <https://doi.org/10.3201/eid0808.010534>
  12. Leentvaar-Kuijpers A, Kool JL, Veugelers PJ, Coutinho RA, van Griensven GJ. An outbreak of hepatitis a among homosexual men in Amsterdam, 1991-1993. *Int J Epidemiol* [Internet]. 1995 Feb [cited 2020 May 19]; 24(1):218-22. Available from: <https://doi.org/10.1093/ije/24.1.218>
  13. McKenna KYA, Green AS, Smith PK. Demarginalizing the sexual self. *J Sex Res* [Internet]. 2001 Jan [cited 2020 May 19]; 38(4):302-11. Available from: <https://doi.org/10.1080/00224490109552101>
  14. Ministério da Saúde (BR). 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) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [cited 2020 ago 28]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>
  15. Ndumbi P, Freidl GS, Williams CJ, Mardh O, Varela C, Avellón A, et al. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A outbreaks in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men: third update, 28 June 2017. Stockholm, 2017. *Euro Surveill* [Internet]. 2018 Aug [cited 2020 Jun 13]; 23(33):1700641. Available from: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.33.1700641>
  16. Stene-Johansen K, Tjon G, Schreier E, Bremer V, Bruisten S, Ngui SL, et al. Molecular epidemiological studies show that hepatitis A virus is endemic among active homosexual men in Europe. *J Med Virol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2020 Jun 20]; 79(4):356-65. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.20781>.
  17. São Paulo (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Informe técnico: aumento de casos de hepatite A no Estado de São Paulo [Internet]. São Paulo: SES; 2017 [cited 2020 ago 29]. Disponível em: [http://nhe.fmrp.usp.br/wp-content/uploads/2017/07/informe\\_tecnico\\_hepatite\\_a.pdf](http://nhe.fmrp.usp.br/wp-content/uploads/2017/07/informe_tecnico_hepatite_a.pdf)
  18. Koff RS. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine* [Internet]. 1992 [cited 2020 Jun 20]; 10(Suppl 1):S15-7. Available from: [https://doi.org/10.1016/0264-410x\(92\)90533-p](https://doi.org/10.1016/0264-410x(92)90533-p)
  19. Wilmer A, Romney MG, Gustafson R, Sandhu J, Chu T, Ng C, et al. *Shigella flexneri* serotype 1 infections in men who have sex with men in Vancouver, Canada. *HIV Med*. 2015 Feb [cited 2020 Jun 20]; 16(3):168-75. Available from: <https://doi.org/10.1111/hiv.12191>
  20. Cresswell FV, Ross S, Booth T, Nicolas OS, Eliza A, Jasmine B, et al. *Shigella flexneri*: a cause of significant morbidity and associated with sexually transmitted infections in men who have sex with men. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2015 Jun [cited 2020 Jun 22]; 42(6):344. Available from: <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000295>
  21. Aragón TJ, Vugia DJ, Shallow S, Samuel MC, Reingold A, Ángulo FJ, et al. Case-control study of shigellosis in San Francisco: the role of sexual transmission and HIV infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007 Feb [cited 2020 Jun 22]; 44(3):327-34. Available from: <https://doi.org/10.1086/510593>
  22. Wu HH, Shen YT, Chiou CS, Fang CT, Lo YC. Shigellosis outbreak among MSM living with HIV: a case-control study in Taiwan, 2015-2016. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2019 Feb [cited 2020 Jun 24]; 95(1):67-70. Available from: <https://doi.org/10.1136/setrans-2017-053410>
  23. Felt-Bersma RJ, Bartelsman JE. Haemorrhoids, rectal prolapse, anal fissure, peri-anal fistulae and sexually transmitted diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2009 Aug [cited 2020 Jun 22]; 23(4):575-92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.04.010>
  24. Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, Tauxe RV, Widdowson MA, Roy SL, et al. Foodborne illness acquired in the United States--major pathogens. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2011 Jan [cited 2020 Jun 22]; 17(1):7-15. Available from: <https://doi.org/10.3201/eid1701.p11101>

25. Surawicz CM. Shigella: a sexually transmitted infection in men who have sex with men. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 Nov [cited 2020 Jun 22]; 133(5):1737-8. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.09.044>
26. Borg ML, Modi A, Tostmann A, Gobin M, Cartwright J, Quigley C, et al. Ongoing outbreak of *Shigella flexneri* serotype 3a in men who have sex with men in England and Wales, data from 2009-2011. *Euro Surveill* [Internet]. 2012 Mar [cited 2020 Jun 21]; 17(13):20137. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22490381>
27. Bowen A, Eikmeier D, Talley P, Siston A, Smith S, Hud J, et al. Notes from the field: outbreaks of shigella sonnei infection with decreased susceptibility to azithromycin among men who have sex with Men – Chicago and Metropolitan Minneapolis – St. Paul, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2015 Jun [cited 2020 Jun 21]; 64(21):597-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4584772>
28. Hines JZ, Pinsent T, Rees K, Vines J, Bown A, Hurd J, et al. Notes from the field: shigellosis outbreak among men who have sex with men and homeless persons –Oregon, 2015–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016 Aug [cited 2020 Jun 21]; 65(31):812-3. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6531a5.htm>
29. Bernstein K, Bowen VB, Kim CR, Counotte MJ, Kirkcaldy RD, Kara E, et al. Infecções sexualmente transmissíveis reemergentes e recentemente reconhecidas: as experiências anteriores podem esclarecer a identificação e o controle futuros? *PLoS Med* [Internet]. 2017 dez [cited 2020 jun 21]; 14(12):e1002474. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002474>
30. Ingle DJ, Easton M, Valcanis M, Seemann T, Kwong JC, Stephens N, et al. Co-circulation of multidrug-resistant *Shigella* among men who have sex with men in Australia. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019 Nov [cited 2020 Jun 21]; 69(9):1535-44. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz005>
31. Murray K, Reddy V, Kornblum JS, Waechter H, Chicaiz LF, Rubinstein I, et al. Increasing antibiotic resistance in *Shigella* spp. from Infected New York City residents, New York, USA. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2017 Feb [cited 2020 Jun 18]; 23(2):332-5. Available from: <https://doi.org/10.3201/eid2302.161203>
32. Chiou CS, Izumiya H, Kawamura M, Liao YS, Su YS, Wu HH, et al. The worldwide spread of ciprofloxacin-resistant *Shigella sonnei* among HIV-infected men who have sex with men, Taiwan. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2016 Apr [cited 2020 Jun 18]; 22(4):383.e11-383.e16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.12.021>
33. Williamson D, Ingle D, Howden B. Extensively drug-resistant Shigellosis in Australia among men who have sex with men. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Dec [cited 2020 Jun 15]; 381(25):2477-9. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1910648>
34. Van Hal SJ, Stark DJ, Fotedar R, Marriott D, Ellis JT, Harkness JL. Amoebiasis: current status in Australia. *Med J Aust* [Internet]. 2007 Apr [cited 2020 Jul 23]; 186(8):412-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17437396>
35. Haque R, Huston CD, Hughes M, Houpt E, Petri WA Jr. Amoebiasis. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Apr [cited 2020 Jul 23]; 348(16):1565-73. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra022710>
36. Escolà-Vergé L, Arando M, Vall M, Rovira R, Espasa M, Sulleiro E, et al. Outbreak of intestinal amoebiasis among men who have sex with men, Barcelona (Spain). *Euro Surveill* [Internet]. 2017 Jul [cited 2020 Jul 23]; 22(30):30581. Available from: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.30.30581>
37. Morán P, Ramos F, Ramiro M, Curiel O, Conzález E, Valadez A, et al. Infection by human immunodeficiency virus-1 is not a risk factor for amoebiasis. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2005 Aug [cited 2020 Jul 23]; 73(2):296-300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16103593>
38. Ortega HB, Borchardt KA, Hamilton R, Ortega P, Mahmood J. Enteric pathogenic protozoa in homosexual men from San Francisco. *Sex Transm Dis* [Internet]. 1984 Apr [cited 2020 Jul 12]; 11(2):59-63. Available from: <https://doi.org/10.1097/00007435-198404000-00001>
39. Escobedo AA, Almirall P, Alfonso M, Cimerman S, Chacín-Bonilla L. Sexual transmission of giardiasis: a neglected route of spread? *Acta Tropica* [Internet]. 2014 Apr [cited 2020 Jul 13]; 132:106-11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.12.025>
40. Kean BH, William DC, Luminais SK. Epidemic of amoebiasis and giardiasis in a biased population. *Br J Vener Dis* [Internet]. 1979 Oct [cited 2020 Jul 13]; 55(5):375-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1045685/pdf/brjvendis00035-0063.pdf>
41. Zylberberg HM, Green PH, Turner KO, Genta RM, Lebwohl B. Prevalence and predictors of giardia in the United States. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2017 Jan

- [cited 2020 Jul 10]; 62(2):432-40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4447-0>
42. Feng Y, Xiao L. Zoonotic potential and molecular epidemiology of Giardia species and giardiasis. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2011 Jan [cited 2020 Jul 15]; 24(1):110-40. Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR.00033-10>
  43. Kacker PP. A case of Giardia lamblia proctitis presenting in a V.D. clinic. *Brit J Vener Dis* [Internet]. 1973 [cited 2020 Jul 15]; 49(3):318-9. Available from: <https://doi.org/10.1136/sti.49.3.318>
  44. Rosenthal PJ. Giardiasis. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. *Current medical diagnosis & treatment* [Internet]. 56th ed. [S.I.]:McGraw-Hill Education; 2017 [cited 2020 Jul 18]. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2683>
  45. Reed SL. Clinical manifestations and diagnosis. In: Ravidin JI, editor. *Amebiasis* [Internet]. London: Imperial College Press; 2000 [cited 2020 Jul 13]. p. 113-26. Available from: [https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/9781848160583\\_0005](https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/9781848160583_0005)
  46. Healy GR, Garcia LS. Intestinal and urogenital protozoa. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH, editors. *Manual of clinical microbiology* [Internet]. 6th ed. Washington, D.C.: ASM Press; 1995 [cited 2020 Jul 23]. p. 1204-28. Available from: <https://www.asmscience.org/content/book/10.1128/9781555817381>
  47. Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N, Mitchell HM, Man SM. Global epidemiology of campylobacter infection. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2015 Jun [cited 2020 Jul 20]; 28(3):687-720. Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR.00006-15>
  48. Man SM. The clinical importance of emerging campylobacter species. *Nat Ver Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2020 Jun 23]; 8(12):669-85. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.191>
  49. Gaudreau C, Helferty M, Sylvestre JL, Allard R, Pilon PA, Poisson M, et al. Campylobacter coli outbreak in men who have sex with men, Quebec, Canada, 2010-2011. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2013 May [cited 2020 Jul 14];19(5):764-7. Available from: <https://doi.org/10.3201/eid1905.121344>
  50. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR* [Internet]. 2015 Jun [cited 2020 Jul 15]; 64(3). Available from: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf>
  51. Marchand-Sénécal X, Bekal S, Pilon PA, Sylvestre JL, Gaudreau C. Campylobacter fetus cluster among men who have sex with men, Montreal, Quebec, Canada, 2014-2016. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov [cited 2020 Jul 14]; 65(10):1751-3. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cix610>
  52. Lupi O. Herpes simples, em rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. In: Tavares W, Marinho LAC. *Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças*. São Paulo: Atheneu; 2005.
  53. Jin SS. herpes simplex virus. In: Kuritzkes DR, Eron Jr J, editors. *Practice hepatology and HIV. Physician continuing medical education (for Point of Care CME activities)* [Internet]. [S.I.]: inPractice; 2016 [cited 2020 Aug 28]. Available from: [https://www.inpractice.com/textbooks/hiv/management\\_of\\_specific\\_disease\\_states/ch29\\_pt1\\_viral/chapter-pages/page-2.aspx?origin=2](https://www.inpractice.com/textbooks/hiv/management_of_specific_disease_states/ch29_pt1_viral/chapter-pages/page-2.aspx?origin=2).
  54. Marrazzo JM, Apicella MA. *Neisseria gonorrhoeae (Gonorrhea)*. In: Bennett JE, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 2608.
  55. Beck D. Sexually transmitted diseases. In: Steele SR, Hull TL, Read TR, Saclarides TJ, Senagore AJ, Whitlow CB, editors. *The ASCRS textbook of colon and rectal surgery*. 2nd ed. New York: Springer; 2011. p. 295-307.
  56. Quinn TC. Sexually transmitted enteric infections. In: Schlossberg D, editors. *Clinical infectious disease* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2017 [cited 2020 Jul 14] p. 352-6. Available from: <https://doi.org/10.1017/CBO9781139855952.060>
  57. Clutterbuck D, Asboe D, Barber T, Emerson C, Field N, Gibson S, et al. 2016 United Kingdom national guideline on the sexual health care of men who have sex with men. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2018 Jan [cited 2020 Aug 10]. Available from: <https://doi.org/10.1177/0956462417746897>
  58. Farthing M, Feldman R, Finch R, Fox R, Leen C, Mandal B, et al. The management of infective gastroenteritis in adults. A consensus statement by an expert panel convened by the British Society for the Study of Infection. *J Infect* [Internet]. 1996 Nov [cited 2020 Jul 14]; 33(3):143-52. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(96\)92057-5](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(96)92057-5)
  59. DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Apr [cited 2020 Jul 14]; 370(16):1532-40. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1301069>

60. Bensabath G, Conde SRSS, Dias Junior LB, Demachki S. Hepatites virais. In: Leão RNQ, coordenador. Medicina tropical e infectologia da Amazônia. Belém: Samauma Editorial; 2013. p 675-739.
61. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S26: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 30th ed. [S.I.]: CLSI; 2016 [cited 2020 Jul 15]. Available from: <http://clsi.org/m100/>
62. Krogstad DJ, Spencer HC Jr, Healy GR, Gleason NN, Sexton DJ, Herron CA. Amebiasis: epidemiologic studies in the United States, 1971-1974. *Ann Intern Med* [Internet]. 1978 Jan [cited 2020 Jun 27]; 88(1):89-97. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-88-1-89>
63. Abd-Alla MD, Jackson TG, Ravdin JI. Serum IgM antibody response to the galactose-inhibitable adherence lectin of Entameoba histolytica. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 1998 Sep [cited 2020 Jul 17]; 59(3):431-4. Available from: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1998.59.431>
64. Nagaty IM, Hegazi MM. Dot-ELISA copro-antigen and direct stool examination in diagnosis of giardiasis patients. *J Egypt Soc Parasitol* [Internet]. 2007 Aug [cited 2020 Jul 13]; 37(2):641-8. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/176718-workup>
65. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Yellow book 2020: health information for international travel. Washington, D.C.: CDC; 2020 [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/campylobacteriosis>
66. Brennan J, Moore K, Sizemore L, Mathieson AS, Wester C, Dunn JR, et al. Notes from the field: acute hepatitis A virus infection among previously vaccinated persons with HIV infection – Tennessee, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2019 Apr [cited 2020 Jun 20]; 68(14):328-9. Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6814a3>
67. Ruscher C, Werber D, Thoulass J, Zimmermann R, Eckardt M, Winter C, et al. Dating apps and websites as tools to reach anonymous sexual contacts during an outbreak of hepatitis A among men who have sex with men, Berlin, 2017. *Euro Surveill* [Internet]. 2019 May [cited 2020 Jun 21]; 24(21):1800460. Available from: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.21.1800460>
68. World Health Organization - WHO. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2005 [cited 2020 Sep 22]. Available from: <https://www.who.int/cholera/publications/shigellosis/en/>
69. Bowen A, Grass J, Bicknese A, Campbell D, Hurd J, Kirkcaldy RD. Elevated risk for antimicrobial drug-resistant *Shigella* infection among men who have sex with men, United States, 2011-2015. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Jun 21]; 22(9):1613-6. Available from: <https://doi.org/10.3201/eid2209.160624>
70. Baker KS, Dallman TJ, Ashton PM, Day M, Hughes G, Crook PD, et al. Intercontinental dissemination of azithromycin-resistant shigellosis through sexual transmission: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015 Apr [cited 2020 Jul 13]; 15(8):913-21. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00002-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00002-X)
71. Wong MR, Reddy V, Hanson H, Johnson KM, Tsoi B, Coakes C, et al. Antimicrobial resistance trends of *Shigella* serotypes in New York City, 2006-2009. *Microb Drug Resist* [Internet]. 2010 [cited 2020 Jun 29]; 16(2):155-16. Available from: <https://doi.org/10.1089/mdr.2009.0130>
72. Centers for Disease Control and Prevention – CDC. National Institutes of Health. HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. US Department of Health and Human Services. Panel on opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents [Internet]. Washington, D.C.: CDC; 2020 [cited 2020 Jul 10]. Available from: [https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oii.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oii.pdf)
73. Cimerman S, Cimerman B. Parasitoses intestinais: protozooses intestinais. In: Cimerman S, Cimerman B. Conduta em infectologia [Internet]. São Paulo: Atheneu; 2004 [citado 2020 jun 29]. p. 329-342. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-407428>
74. Hooshyar H, Rostamkhani P, Arbab M, Delavari M. Giardia lamblia infection: review of current diagnostic strategies. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* [Internet]. 2019 Winter [cited 2020 Sep 22]; 12(1):3-12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949313/>
75. Busatti HG, Santos JF, Gomes MA. The old and new therapeutic approaches to the treatment of giardiasis: where are we? *Biologics* [Internet]. 2009 [cited 2020 Jun 30]; 3:273-287. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19707415>
76. Halliez MC, Buret AG. Extra-intestinal and long-term consequences of *Giardia duodenalis* infections.

- World J Gastroenterol [Internet]. 2013 Dec [cited 2020 Jun 29]; 19(47):8974-85. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i47.8974>
77. Munoz FM. Treatment and prevention of giardiasis. Waltham (MA): UpToDate; 2015 [cited 2020 Jun 29]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-giardiasis>
  78. Ruiz-Palacios GM. The health burden of campylobacter infection and the impact of antimicrobial resistance: playing chicken. Clin Infect Dis [Internet]. 2007 Mar [cited 2020 Jun 22]; 44(5):701-3. Available from: <https://doi.org/10.1086/509936>
  79. Shover CL, Beymer MR, Unger EM, Javanbakht M, Bolan RK. Accuracy of presumptive gonorrhea treatment for gay, bisexual, and other men who have sex with men: results from a large sexual health clinic in Los Angeles, California. LGBT Health. 2018 Mar [cited 2020 Jun 22]; 5(2):139-44. Available from: <https://doi.org/10.1089/lgbt.2017.0115>
  80. Ministério da Saúde (BR). Nota Informativa nº 55/2019-CGAE/. DIAHV/SVS/MS. Orientações acerca dos critérios de definição de casos para notificação de hepatites virais [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [cited 2020 jun 20].
- Disponível em: [http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Hepatites\\_Virais/Nota\\_Informativa\\_Hepatites\\_Virais.pdf](http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Hepatites_Virais/Nota_Informativa_Hepatites_Virais.pdf)
81. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria MS/GM nº 2.325, de 8 de dezembro de 2003. Define a relação de doenças de notificação compulsória para todo território nacional [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2003 dez 10 [cited 2020 jul 20]; Seção I:81. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2003/prt2325\\_08\\_12\\_2003.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2003/prt2325_08_12_2003.html)
  82. Ministério da Saúde (BR). Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Sinan-Net [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [cited 2020 jul 31]. Disponível em: <http://portalsinan.saude.gov.br>
  83. Erickson MC, Ortega YR. Inactivation of protozoan parasites in food, water, and environmental systems. J Food Prot [Internet]. 2006 Nov [cited 2020 Jun 29]; 69(11):2786-808. Available from: <https://doi.org/10.4315/0362-028x-69.11.2786>
  84. Shirley DAT, Farr L, Watanabe K, Moonah S. A Review of the global burden, new diagnostics, and current therapeutics for amebiasis. Open Forum Infec Dis [Internet]. 2018 Jul [cited 2020 Jun 29]; 5(7):ofy161. Available from: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy161>

## Abstract

*The topic of sexually transmitted enteric infections is one of the chapters of the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Comprehensive Care for People with Sexually Transmitted Infections, published by the Brazilian Ministry of Health in 2020. The document was developed based on scientific evidence and validated in discussions with specialists. This article presents epidemiological and clinical aspects related to these infections, as well as guidance for service managers on their programmatic and operational management. The aim is to assist health professionals with screening, diagnosis and treatment of people with sexually transmitted enteric infections and their sexual partners, in addition to supporting strategies for their surveillance, prevention and control.*

**Keywords:** Sexually Transmitted Diseases; Diarrhea; Sexual Behavior; Drug Therapy.

## Resumen

*El tema de las infecciones entéricas de transmisión sexual es uno de los capítulos del Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para Atención Integral a las Personas con Infecciones de Transmisión Sexual, publicado por el Ministerio de Salud de Brasil en 2020. El documento fue desarrollado en base a evidencia científica y validado en discusiones con especialistas. Este artículo presenta aspectos epidemiológicos y clínicos relacionados a esas infecciones, así como pautas para los administradores en cuanto a su gestión programática y operativa. El objetivo es ayudar el personal de salud en la detección, diagnóstico y tratamiento de personas con infecciones entéricas de transmisión sexual y sus parejas sexuales, además de contribuir con estrategias para acciones de monitoreo epidemiológico, prevención y control de esas enfermedades.*

**Palabras clave:** Enfermedades de Transmisión Sexual; Diarrea; Conducta Sexual; Quimioterapia.

Recebido em 23/07/2020  
Aprovado em 04/09/2020

Editora associada: Isis Polianna Silva Ferreira de Carvalho –  orcid.org/0000-0002-0734-0783



# Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo HIV em adolescentes e adultos

doi: 10.1590/S1679-4974202100013.esp1

**Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: HIV infection in adolescents and adults**

**Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: infección por VIH en adolescentes y adultos**

**Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto<sup>1</sup>** –  [orcid.org/0000-0003-2964-8516](https://orcid.org/0000-0003-2964-8516)

**Filipe de Barros Perini<sup>2</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-8139-2031](https://orcid.org/0000-0001-8139-2031)

**Mayra Gonçalves Aragón<sup>3</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-6631-1790](https://orcid.org/0000-0001-6631-1790)

**Marcelo Araújo Freitas<sup>3</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-0763-233X](https://orcid.org/0000-0002-0763-233X)

**Angélica Espinosa Miranda<sup>3</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-5556-8379](https://orcid.org/0000-0002-5556-8379)

<sup>1</sup>Escola de Ciências da Saúde da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES, Brasil

<sup>2</sup>Secretaria Municipal de Saúde de Florianópolis, Florianópolis, SC, Brasil

<sup>3</sup>Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

## Resumo

A infecção pelo HIV é tema de um dos capítulos do “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis”, publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2020. É importante que profissionais de saúde e gestores conheçam os sinais e sintomas da infecção pelo HIV e saibam fazer o seu diagnóstico, a fim de oferecer tratamento adequado e reduzir complicações. A infecção pelo HIV tornou-se doença crônica e seu tratamento inclui a abordagem de comorbidades comuns na prática clínica, como hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia, além da avaliação de risco cardiológico, prevenção de neoplasias e orientação para imunizações. O início do tratamento para todas as pessoas vivendo com HIV, independentemente de critérios clínicos ou imunológicos, adotado pelo Ministério da Saúde em 2013, foi agora simplificado com medicamentos de primeira linha mais toleráveis e com menos interações medicamentosas, o que torna seu manejo de fácil implementação, inclusive pela Atenção Primária à Saúde.

**Palavras-chave:** Protocolos Clínicos; HIV; Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; Tratamento Farmacológico; Comorbidade.

## Endereço para correspondência:

**Lauro Ferreira Pinto Neto** – Rua Chapot Presvot, nº 100/1701, Praia do Canto, Vitória, ES, Brasil. CEP: 29057-525  
E-mail: lauro.neto@emescam.br



## Apresentação

O presente artigo está relacionado ao capítulo sobre infecção pelo HIV que compõe o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis” (PCDT-IST) e o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos” (PCDT-HIV), publicados pela Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde do Brasil. Para a elaboração do PCDT, são realizadas a seleção e a análise das evidências disponíveis na literatura e discussão em um painel de especialistas para elaboração das recomendações. Os referidos documentos foram aprovados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e atualizados pelos grupos de especialistas do PCDT-IST 2020<sup>1</sup> e do PCDT-HIV.<sup>2</sup>

*Os casos de HIV estão concentrados em grupos populacionais específicos, como profissionais do sexo, homens que fazem sexo com homens, pessoas transexuais, pessoas que usam álcool e outras drogas e pessoas em situações de vulnerabilidade, como de cor negra, população de rua e privadas de liberdade.*

## Aspectos epidemiológicos

O vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus* – HIV) é um lentivírus que causa a síndrome da imunodeficiência adquirida (*acquired immunodeficiency syndrome* – aids), responsável por uma deterioração progressiva do sistema imunológico e que infecta principalmente os linfócitos T (LT) CD4+, os macrófagos e as células dendríticas.<sup>3</sup> A infecção provoca a diminuição do número de LT-CD4+ por meio de diversos mecanismos, entre os quais a apoptose de células espectadoras, a morte viral de células infectadas e a morte de LT-CD4+ por meio de linfócitos T citotóxicos CD8+ que reconhecem as células infectadas. Quando o número de LT-CD4+ desce abaixo do limiar aceitável, o corpo perde a imunidade

mediada por células e torna-se progressivamente mais suscetível a infecções oportunistas.<sup>4</sup>

A infecção pelo HIV pode ser transmitida por sangue, sêmen, lubrificação vaginal ou leite materno. O HIV está presente nesses fluidos corporais tanto na forma de partículas livres como em células imunitárias infectadas.<sup>5</sup> As principais vias de transmissão são as relações sexuais desprotegidas, o compartilhamento de seringas contaminadas e a transmissão entre mãe e filho durante a gravidez ou amamentação.<sup>6</sup> Pela saliva o risco de transmissão é mínimo.<sup>5</sup>

A epidemia de HIV/Aids no Brasil é considerada estável em nível nacional. A prevalência de HIV na população em geral é de 0,4%.<sup>7</sup> Segundo dados do Ministério da Saúde, em 2018 foram diagnosticados 43.941 novos casos de HIV e 37.161 casos de aids no Brasil, com uma taxa de detecção de 17,8/100.000 habitantes. Desde o ano de 2012 observa-se uma diminuição da taxa de detecção de aids no Brasil, que passou de 21,4/100.000 habitantes (2012) para 17,8/100.000 habitantes em 2018, configurando um decréscimo de 16,8%. Essa redução da taxa de detecção tem sido mais acentuada desde a recomendação de tratamento para todos os casos, independentemente dos níveis de LT-CD4+, implementada em dezembro de 2013.<sup>8</sup> Os casos de HIV estão concentrados em grupos populacionais específicos, como profissionais do sexo (5%),<sup>9</sup> homens que fazem sexo com homens (18%),<sup>10</sup> pessoas transexuais (17%-37%),<sup>11</sup> pessoas que usam álcool e outras drogas (5%)<sup>12</sup> e aquelas em situações de vulnerabilidade, como pessoas de cor negra, população de rua e pessoas privadas de liberdade.<sup>13</sup>

Estima-se que, ao final de 2018, havia aproximadamente 900 mil pessoas vivendo com HIV (PVHIV) no país, das quais 85% estavam diagnosticadas; 81% estavam vinculadas a algum serviço de saúde; e 71% estavam retidas nos serviços, ou seja, contavam com acompanhamento sistemático de sua condição de saúde em um mesmo serviço de saúde. No mesmo período, a cobertura de terapia antirretroviral (TARV) foi de 66% e a supressão viral (carga viral inferior a 1.000 cópias/ml) foi de 62% entre todos os indivíduos infectados pelo HIV.<sup>7</sup> A profilaxia pré-exposição (PrEP) está disponível desde janeiro de 2018 no Sistema Único de Saúde (SUS), com mais de 11.000 pessoas cadastradas até 2019.<sup>7</sup> O estudo PrEP Brasil, desenvolvido com a finalidade de avaliar a aceitação, a viabilidade e a melhor forma de oferecer a PrEP à população brasileira

como prevenção ao HIV, mostrou a eficácia e a viabilidade dessa estratégia em um cenário do mundo real.<sup>14</sup> A oferta de PrEP em clínicas públicas de saúde em um ambiente de renda média pode reter um grande número de participantes e alcançar altos níveis de adesão, sem compensação de risco, nas populações investigadas.<sup>15</sup> O uso de profilaxia pós-exposição (PEP) também vem aumentando no país; o número de dispensações de PEP passou de 15.540, em 2009, para 107.345, em 2018.<sup>7</sup>

### Aspectos clínicos

As manifestações clínicas decorrentes da infecção pelo HIV abrangem um grande espectro de sinais e sintomas, com diversas fases, que dependem da resposta imunológica individual e da intensidade de replicação viral.<sup>16</sup> Frequentemente ocorre um quadro agudo de infecção nas primeiras semanas, seguido de uma fase assintomática, que pode durar anos, antes de surgir a aids. No caso de indivíduos não tratados, o tempo médio entre o contágio pelo HIV e o aparecimento da aids situa-se em torno de dez anos.<sup>17,18</sup> A infecção pelo HIV pode ser classificada em três fases.

**Infecção aguda pelo HIV:** a infecção aguda pelo HIV assemelha-se à de outras infecções virais. A síndrome retroviral aguda ocorre entre a primeira e a terceira semanas de infecção e caracteriza-se por sintomas inespecíficos como febre, cefaleia, astenia, adenopatia, faringite, exantema e mialgia. A linfadenomegalia acomete principalmente as cadeias cervicais anterior e posterior, submandibular, occipital e axilar. A síndrome retroviral aguda é autolimitada, com resolução espontânea em três a quatro semanas. Diante de um quadro viral agudo, em pessoa sexualmente ativa, o médico deve considerar a possibilidade de síndrome retroviral aguda entre os diagnósticos diferenciais.<sup>19,20</sup>

**Latência clínica:** caracteriza-se por ser em geral assintomática, com duração de anos. É possível encontrar linfadenomegalia e alterações inespecíficas em exames laboratoriais, de pouca importância clínica, como plaquetopenia, anemia (normocrônica e normocítica) e leucopenia. Enquanto a infecção progride, ocorre queda gradual de LT-CD4+, com aparecimento intermitente de infecções, que podem ter apresentações atípicas, ou reativação de infecções antigas, como tuberculose e herpes-zóster. Além disso, podem surgir sinais e sintomas como febre baixa, perda de peso, sudorese noturna e fadiga, além de diarreia, cefalia

Manifestações clínicas de imunodeficiência moderada
Perda de peso inexplicada (>10% do peso)
Diarreia crônica por mais de um mês
Febre persistente inexplicada por mais de um mês (>37,6°C, intermitente ou constante)
Candidíase oral persistente
Candidíase vulvovaginal persistente, frequente ou não respondida à terapia
Leucoplasia pilosa oral
Infecções bacterianas graves (por exemplo: pneumonia, empiema, meningite, piomiosite, infecções osteoarticulares, bacteरemia, doença inflamatória pélvica grave)
Estomatite, gengivite ou periodontite aguda necrosante
Anemia inexplicada
Angiomatose bacilar
Displasia cervical (moderada ou grave)/carcinoma cervical <i>in situ</i>
Herpes-zóster (≥2 episódios ou ≥2 dermatomos)
Listeriase
Neuropatia periférica
Púrpura trombocitopênica idiopática

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos, 2018.<sup>22</sup>

**Figura 1 – Manifestações clínicas de imunodeficiência moderada**

<b>Doenças definidoras de aids</b>
Síndrome consumptiva associada ao HIV (perda involuntária de mais de 10% do peso habitual), associada a diarreia crônica (dois ou mais episódios por dia com duração ≥1 mês) ou fadiga crônica e febre ≥1 mês
Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Pneumonia bacteriana recorrente (dois ou mais episódios em um ano)
Herpes simples com úlceras mucocutâneas (duração >1 mês) ou visceral, em qualquer localização
Candidíase esofágica ou de traqueia, brônquios ou pulmões
Tuberculose pulmonar e extrapulmonar
Sarcoma de Kaposi
Doença por citomegalovírus (retinite ou outros órgãos, exceto fígado, baço ou linfonodos)
Neurotoxoplasmosse
Encefalopatia pelo HIV
Cryptococose extrapulmonar
Infecção disseminada por micobactérias não <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Cryptosporidiose intestinal crônica (duração >1 mês)
Isosporíase intestinal crônica (duração >1 mês)
Micoses disseminadas (histoplasmose, coccidioidomicose)
Septicemia recorrente por <i>Salmonella</i> não <i>typhi</i>
Linfoma não Hodgkin de células B ou primário do sistema nervoso central
Carcinoma cervical invasivo
Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite ou miocardite)

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos, 2018.<sup>22</sup>

## Figura 2 – Manifestações clínicas de imunodeficiência avançada

e leucoplasia e candidíase orais. As manifestações de imunodeficiência moderada podem surgir nessa fase (Figura 1).<sup>21,22</sup>

*Aids:* caracteriza-se pelo surgimento de manifestações de imunodeficiência avançada (Figura 2).<sup>22</sup> O aparecimento de infecções oportunistas ou neoplasias é indicativo de aids. Dependendo do grau de imunossupressão e especificidades de cada caso, podem ocorrer uma ou várias infecções oportunistas ao mesmo tempo.

## Diagnóstico

O controle adequado da epidemia de HIV pressupõe ampla e ágil testagem, sem coerção ou discriminação. São especialmente indicadas para testagem as pessoas com alto risco de infecção pelo HIV, incluindo aquelas com sintomas de infecção aguda ou crônica, pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST), gestantes e pessoas pertencentes a populações vulneráveis,

como homens que fazem sexo com homens com *status* de infecção desconhecido, usuários de drogas e profissionais do sexo. Recomenda-se testar qualquer pessoa sexualmente ativa, em especial aquelas sob risco substancial para infecção pelo HIV.<sup>22-24</sup>

Considera-se caso de infecção pelo HIV aquele que apresenta resultados positivos em dois testes, com metodologias diferentes,<sup>25</sup> de qualquer uma das quatro combinações descritas na Figura 3. Em quaisquer das combinações de testes, quando a primeira amostra é negativa, a pessoa é considerada não infectada e não há necessidade de testes adicionais.<sup>25</sup> Os testes rápidos de terceira geração, amplamente disponíveis no SUS, possuem janela imunológica de 30 dias.<sup>25</sup>

O diagnóstico de infecção pelo HIV representa um momento ímpar na vida das PVHIV, cujas reações tendem a variar conforme as experiências e conhecimentos prévios de cada indivíduo. Um dos objetivos

Primeiro teste	Segundo teste	Diagnóstico
ELISA <sup>a</sup> quarta geração (+)	Carga viral HIV (PCR <sup>b</sup> ) (+)	Infecção pelo HIV
ELISA terceira geração (+)	Carga viral HIV (PCR) (+)	Infecção pelo HIV
ELISA terceira geração (+)	WesternBlot HIV (+)	Infecção pelo HIV
TR <sup>c</sup> 1(+) + TR <sup>c</sup> 2 (+)	Carga viral (PCR) (+)	Infecção pelo HIV

Fonte: adaptado do Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV, 2018.<sup>25</sup>

Notas: a) ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay*; b) PCR: *polymerase chain reaction*; c) TR: testes rápidos 1 e 2 de fabricantes diferentes.

**Figura 3 – Testes diagnósticos para detecção da infecção pelo HIV**

primordiais no cuidado é o estabelecimento de uma relação de confiança e respeito entre o profissional de saúde e a PVHIV.

### Tratamento

Os objetivos do tratamento antirretroviral são reduzir a morbidade e mortalidade e prevenir a transmissão do HIV para outras pessoas.<sup>26,27</sup> Para atingir esses objetivos, o tratamento deve resultar em supressão máxima do HIV. Desse modo, a adesão ao tratamento é condição essencial para o seu sucesso e deve ser discutida desde a primeira consulta.<sup>22</sup>

*Abordagem inicial do adolescente e adulto infectado pelo HIV:* é necessário estabelecer uma relação de empatia e acolhimento com a pessoa infectada. A anamnese cuidadosa deve detectar situações de risco, antecedentes de IST, doenças crônicas e imunizações. O exame físico deve ser completo e incluir exame detalhado da pele e da cavidade oral, aferição da pressão arterial, cálculo do índice de massa corpórea e medida da circunferência abdominal. Exames complementares iniciais e de seguimento clínico estão descritos no “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos” (Figura 4).<sup>22</sup>

*Terapia antirretroviral:* o início imediato da TARV está recomendado para todas as PVHIV, mesmo assintomáticas, independentemente do seu estágio clínico e imunológico. A terapia inicial deve sempre incluir combinações de três antirretrovirais, sendo dois da classe de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos ou nucleotídeo, associados a um antirretroviral de outra classe.<sup>22</sup> Essa outra classe pode ser de inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos, ou inibidores da protease, reforçado com ritonavir ou inibidores de integrase. Em cenário nacional, o esquema preferencial indicado para início

de tratamento é a lamivudina + tenofovir + dolutegravir.<sup>22</sup> Esse esquema envolve o uso diário de duas pílulas e é extremamente bem tolerado, com poucos casos de relatos de insônia e cefaleia.<sup>28</sup> Além de boa tolerância e eficácia, são raros os casos de resistência primária a inibidores da integrase, e poucas interações medicamentosas podem ocorrer. Os antirretrovirais devem ser utilizados com cautela em pessoas que fazem tratamento com anticonvulsivantes como fenitoína, fenobarbital e carbamazepina e para os casos de coinfecção tuberculose-HIV, em razão da interação com a rifampicina.<sup>29,30</sup> Além disso, o dolutegravir não deve ser coadministrado com oxicarbamazepina, dofetilida ou pilsicainida, sempre se avaliando a possibilidade de troca dessas medicações a fim de viabilizar o uso do dolutegravir.<sup>29</sup> Outra exceção é representada por mulheres em idade fértil que pretendam engravidar, em razão do risco potencial de defeito na formação do tubo neural ocasionado pelo dolutegravir nas primeiras 12 semanas de gestação, apesar de esse risco ser muito baixo (0,19%).<sup>31</sup> Nesse caso, o dolutegravir deve ser substituído pelo efavirenz, da classe de inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos, com genotipagem prévia, em razão do risco de resistência primária.<sup>32</sup>

*Falha ao tratamento antirretroviral:* a falha virológica é caracterizada pela carga viral do HIV detectável após seis meses do início do tratamento ou troca da terapia, ou carga viral detectável, em indivíduos em tratamento, que eram previamente indetectáveis. Diante da falha virológica, é necessário investigar a possível baixa adesão ao tratamento, bem como a presença de cepas de HIV com mutações de resistência aos antirretrovirais. Nesse caso, o exame de genotipagem é útil para escolha de esquema de resgate com maior eficácia de supressão viral.<sup>22</sup>

Exame	Pré-TARV <sup>a</sup>	Seguimento	Observação
Hemograma completo	Sim	6-12 meses	Repetir em 2-8 semanas se início ou troca de TARV com AZT <sup>b</sup> .
Creatinina sérica e TFG <sup>c</sup>	Sim	Anual	Intervalo de 3-6 meses se uso de TDF <sup>d</sup> ou outras drogas nefrotóxicas, TFG <sup>e</sup> <60ml/min ou risco aumentado para doença renal (ex.: diabetes, hipertensão).
Exame básico de urina	Sim	Anual	Intervalo de 3-6 meses se uso de TDF ou outras drogas nefrotóxicas, TFG <sup>e</sup> <60ml/min, proteinúria ou risco aumentado para doença renal (ex.: diabetes, hipertensão).
AST <sup>f</sup> , ALT <sup>f</sup> , FA <sup>g</sup> , BT <sup>h</sup> e frações	Sim	Anual	Intervalos mais frequentes em caso de uso de drogas hepatotóxicas, doença hepática ou infecções com HCV <sup>i</sup> ou HBV <sup>j</sup> .
CT <sup>k</sup> , LDL <sup>l</sup> , HDL <sup>m</sup> e TGL <sup>n</sup>	Sim	Anual	Intervalo de 6 meses se alterado na última análise.
Glicemia de jejum	Sim	Anual	Considerar teste de tolerância à glicose caso o resultado da glicemia de jejum esteja entre 100 e 125mg/dL.
PT/PPD <sup>o</sup>	Sim	Anual se LT <sup>p</sup> -CD4+ ≥350 céls/mm <sup>3</sup>	Se LT-CD4+<350 céls/mm <sup>3</sup> e excluída tuberculose (TB) ativa, iniciar tratamento para infecção latente (ILTB) sem necessidade de realização de PPD.  Se tratamento prévio para TB ou ILTB, não há indicação de repetição – RX de tórax recomendado na consulta pré-TARV.
Teste imunológico para sífilis	Sim	Semestral/conforme indicação	Considerar maior frequência de triagem se risco ou exposição.
Anti-HCV	Sim	Anual/conforme indicação	Considerar maior frequência de triagem se risco ou exposição. Solicitar carga viral de HCV se anti-HCV positivo ou suspeita de infecção aguda.
Triagem HBV (HBsAg <sup>q</sup> , antiHBs <sup>r</sup> , anti-HBc total <sup>s</sup> )	Sim	Anual/conforme indicação	Considerar maior frequência de triagem se risco ou exposição.  Vacinar pessoas não imunizadas.  Pessoas imunizadas (anti-HBS positivo) não necessitam nova triagem para HBV.
IgG para toxoplasmose, sorologia para HTLV-1 <sup>t</sup> e Chagas	Sim	-	Recomendado IgG toxoplasmose em todos. Sorologia para HTLV-1 e Chagas em áreas endêmicas.
Rastreamento das alterações ósseas	Não	2-3 anos	>40 anos ou fatores de risco. Avaliar pela “Ferramenta de avaliação de risco de fratura” – FRAX Brasil. <sup>u</sup>
Avaliação cardiovascular (escala de risco de Framingham)	Sim	Anual	Frequências maiores conforme risco inicial e TARV em uso.
Rastreamento de neoplasias	-	-	Abordar no diagnóstico e conforme indicação específica.
Imunizações	-	-	Abordar no diagnóstico e conforme indicação específica.
Contagem LT-CD4/CD8	Sim	6/6 meses	Com CV-HIV indetectável em 2 exames e LT-CD4 ≥350, não há necessidade de monitorar.
Carga viral HIV	Sim	4-8 semanas após início ou troca e 6/6 meses	Repetir se falha virológica.
Genotipagem HIV	-	-	Indicada para gestantes, crianças e adolescentes, casos de HIV-TB, pessoas infectadas por parceiros em uso de TARV e falha virológica confirmada.

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos, 2018.<sup>22</sup>

Notas: a) TARV: terapia antirretroviral; b) AZT: zidovudina; c) TFG: taxa de filtração glomerular estimada; d) TDF: tenofovir; e) AST: aspartatoaminotransferase; f) ALT: alanina aminotransferase; g) FA: fosfatase alcalina; h) BT: bilirrubina total; i) HCV: vírus da hepatite C; j) HBV: vírus da hepatite B; k) CT: colesterol total; l) LDL: low density lipoprotein; m) HDL: high density lipoprotein; n) TGL: triglicerídeos; o) PT/PPD: teste tuberculínico; p) LT: linfócitos T; q) HBsAg: antígeno de superfície da hepatite B; r) Anti-HBs: anticorpos contra antígeno de superfície da hepatite B; s) Anti-HBc total: anticorpos totais contra o antígeno do núcleo da hepatite B; t) HTLV: vírus T-linfotrópico humano; u) Acessível pelo link: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=55>. Ao usar a calculadora FRAX, deve-se clicar na caixa de causa secundária de osteoporose (campo “10. Osteoporose secundária”).

**Figura 4 – Exames complementares iniciais e de seguimento clínico de pessoas com HIV**

*Comorbidades em PVHIV em uso de terapia antirretroviral:* como a infecção pelo HIV se tornou uma doença crônica, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, diabetes, síndrome metabólica e outras comorbidades se tornaram prevalentes entre as PVHIV.<sup>33-35</sup> Tabagismo, dislipidemia e alterações renais, hepáticas, osteoarticulares e cognitivas também precisam ser manejadas.<sup>33,36,37</sup> Assim, deve-se realizar uma abordagem integral essas pessoas, alinhada aos princípios da atenção primária à saúde.<sup>22</sup>

*Monitoramento laboratorial da infecção pelo HIV utilizando contagem de LT-CD4+ e carga viral:* a contagem de LT-CD4+ é um dos exames de maior importância para avaliar a indicação das imunizações e das profilaxias para infecções oportunistas.<sup>22</sup> Por meio dele, é possível avaliar o grau de comprometimento do sistema imune, verificar a recuperação da resposta imunológica ao tratamento e definir o momento de interromper as profilaxias. Para casos estáveis, em TARV, com carga viral indetectável e contagem de LT-CD4+ acima de 350 céls/mm<sup>3</sup>, a realização do exame de LT-CD4+ não traz benefício ao monitoramento clínico-laboratorial. Flutuações laboratoriais e fisiológicas de LT-CD4+ não têm relevância clínica e podem inclusive levar a erros de conduta, como a troca precoce de esquemas de TARV ou a manutenção de esquemas em falha virológica.<sup>38-41</sup> A carga viral deve ser o foco principal do monitoramento laboratorial nas PVHIV em uso de terapia antirretroviral, o que possibilita a detecção precoce de falha virológica. No Brasil, os profissionais de saúde podem consultar o Sistema Laudo, que disponibiliza informações para o monitoramento clínico das pessoas vivendo com HIV, como o histórico de exames de LT-CD4+ e carga viral, histórico de dispensação de TARV e resultados de genotipagens.<sup>42</sup>

*Exames complementares e avaliações de seguimento clínico:* além dos exames de contagem de LT-CD4+ e carga viral, outros parâmetros devem ser monitorados nas PVHIV. O seguimento clínico com exames complementares é necessário. A frequência de exames realizados depende da condição clínica e do uso de terapia antirretroviral pela PVHIV (Figura 4).<sup>22</sup> Destaca-se a importância da investigação das IST, tuberculose ativa, risco cardiovascular e rastreamento de neoplasias (em especial o câncer de colo de útero em mulheres cis e homens trans).<sup>43</sup>

O seguimento clínico deve adequar-se às condições clínicas da PVHIV e à fase do tratamento. O primeiro

retorno após o início ou alteração da TARV deve ocorrer em torno de sete a 15 dias, com avaliação de eventos adversos e problemas relacionados à adesão medicamentosa. A adaptação ao uso da TARV deve ser avaliada individualmente e podem ser necessários retornos mensais até se alcançar maior adesão. A determinação de um exame de carga viral é recomendada entre quatro e oito semanas de tratamento para avaliar eficácia. Sugere-se a periodicidade mínima de consultas médicas de seis em seis meses para casos de quadros clínicos estáveis em uso de TARV. Nesses casos, exames de controle serão realizados semestralmente, ou conforme avaliação e indicação. Nos intervalos entre as consultas médicas, o reforço à adesão deve ser estimulado nos momentos da dispensação dos medicamentos ou da realização de exames.<sup>22</sup>

*Imunizações:* todas as vacinas do calendário nacional são recomendadas para adultos e adolescentes vivendo com HIV, desde que estes não apresentem deficiência imunológica importante. Em caso de sintomas ou imunodeficiência grave (LT-CD4+ abaixo de 200 céls/mm<sup>3</sup>), sugere-se adiar a administração de vacinas, se possível. Vacinas de bactérias ou vírus vivos atenuados não devem ser realizadas naqueles com LT-CD4+ abaixo de 200 céls/mm<sup>3</sup>; para aqueles com LT-CD4+ entre 200 e 350 céls/mm<sup>3</sup>, os riscos e benefícios dessas vacinas devem ser avaliados (Figura 5).<sup>22,44</sup>

## Vigilância, prevenção e controle

O uso de linguagem acessível pelos profissionais de saúde é fundamental para a compreensão das PVHIV sobre aspectos relacionados à infecção, transmissibilidade, rotina da avaliação clínico-laboratorial, adesão ao tratamento e enfrentamento ao estigma e à discriminação.<sup>22</sup> O diálogo permite o esclarecimento de dúvidas e auxilia a superação de dificuldades clínicas, sociais e comportamentais.

Outros aspectos a serem abordados rotineiramente pelo profissional são a saúde sexual da pessoa e suas parcerias, bem como o desejo de reprodução. Orientações objetivas sobre as estratégias atuais de prevenção combinada auxiliam na redução do risco de transmissão do HIV e das IST e permitem que a decisão sobre a concepção seja feita no melhor cenário clínico, com as menores chances de transmissão vertical e sexual.<sup>45,46</sup>

As parcerias sexuais das PVHIV devem ter acesso, de forma ética, a diagnóstico e tratamento oportunos.

Vacina	Recomendação
Tríplice viral	Duas doses nos suscetíveis até 29 anos com LT <sup>a</sup> -CD4+ >200 céls/mm <sup>3</sup> .
	Uma dose nos suscetíveis entre 30 e 49 anos com LT-CD4+ >200 céls/mm <sup>3</sup> .
Varicela <sup>b</sup>	Duas doses com intervalo de três meses nos suscetíveis com LT-CD4+ >200 céls/mm <sup>3</sup> .
Febre amarela <sup>b</sup>	Individualizar o risco/benefício conforme a situação imunológica, bem como a situação epidemiológica da região. Vacinar quando LT-CD4+ >200 céls/mm <sup>3</sup> .
Dupla do tipo adulto (dT)	Três doses (0, 2, 4 meses) e reforço a cada 10 anos.
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib)	Duas doses com intervalo de dois meses nos menores de 19 anos não vacinados.
Hepatite A	Duas doses com intervalo de 6 a 12 meses em indivíduos suscetíveis à hepatite A (anti-HAV <sup>c</sup> negativo), portadores de hepatopatia crônica, incluindo portadores crônicos do vírus da hepatite B e C.
Hepatite B	Dose dobrada recomendada pelo fabricante, administrada em quatro doses (0, 1, 2 e 6 a 12 meses) em todos os indivíduos suscetíveis à hepatite B (anti-HBc <sup>d</sup> negativo, anti-HBs <sup>e</sup> negativo).
Pneumocócica 23-valente	Se esquema de vacinação iniciado com pneumocócica 23-valente: fazer uma dose pneumo-13 após 1 ano da pneumo-23. Revacinação com pneumo-23 após 5 anos da primeira dose pneumo-23.
Pneumocócica 13-valente	Se esquema de vacinação iniciado com pneumocócica 13-valente: após a pneumo 13, fazer uma dose pneumo-23 após 8 semanas. Revacinação com pneumo-23 após 5 anos.
Meningocócica C conjugada	Uma dose e repetir a cada 5 anos.
Influenza	Uma dose anual da vacina inativada contra o vírus influenza.
Vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – HPV quadrivalente	Indivíduo entre 9 e 26 anos, desde que tenha a contagem de LT-CD4+ >200 céls/mm <sup>3</sup> . Administrar dose 1, agendar dose 2 com intervalo de dois meses após a dose 1 e realizar dose 3 com intervalo de seis meses após a dose 1 (0, 2 e 6 meses).

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos, 2018.<sup>22</sup>

Notas: a) LT: linfócitos T; b) Contraindicada em gestantes; c) Anti-HAV: anticorpos contra hepatite A; d) Anti-HBc: anticorpos contra o antígeno do núcleo da hepatite B; e) Anti-HBs: anticorpos contra antígeno de superfície da hepatite B.

#### Figura 5 – Esquema vacinal para maiores de 13 anos infectados pelo HIV

Para parceiros soronegativos, é importante oferecer estratégias de prevenção combinada, como o uso de preservativos, além de investigar outras IST e avaliar a indicação de profilaxia pré-exposição.<sup>47</sup>

A notificação da infecção pelo HIV segue os mesmos critérios de sigilo definidos na Lei de Acesso à Informação (Lei nº 12.527/2011).<sup>48</sup> Os profissionais de saúde devem notificar todos os casos de portadores de HIV e de pessoas que vivem com aids, mesmo que tenham sido comunicados anteriormente como infecção pelo HIV. Segundo a Portaria do Ministério da Saúde<sup>49</sup> que define a Lista Nacional de Notificação Compulsória, publicada em 6 de junho de 2014, pessoas com infecção pelo HIV em acompanhamento clínico-laboratorial e diagnosticadas em data anterior devem ser notificadas à medida que comparecerem à rede de serviços de saúde. Os laboratórios da rede privada deverão informar, periodicamente, todos os casos diagnosticados de infecção pelo HIV à vigilância epidemiológica.

#### Populações e situações especiais

**Coinfecção tuberculose-HIV:** as PVHIV devem ser triadas para tuberculose em todas as consultas. Em casos de imunossupressão grave, é necessário investigar também as formas extrapulmonares e disseminadas da tuberculose. Em casos de terapia antirretroviral ainda não iniciada, com contagem de LT-CD4+ inferior a 50 céls/mm<sup>3</sup>, recomenda-se iniciar primeiro o tratamento para tuberculose e, em até duas semanas, introduzir a TARV. Nos casos com LT-CD4+ igual ou superior a 50 céls/mm<sup>3</sup>, a terapia antirretroviral pode ser iniciada até a oitava semana, próximo ao começo da fase de manutenção do tratamento da TB.<sup>50</sup>

A TARV inicial para pessoas coinfetadas TB-HIV é tenofovir +lamivudina + efavirenz, mediante realização de genotipagem pré-tratamento. Na impossibilidade de sua realização ou resultado não disponível em até duas semanas, deve-se utilizar o dolutegravir no lugar

do efavirenz. Durante o tratamento da tuberculose e até 15 dias após o seu término, deve-se utilizar o dobro da dose habitual de dolutegravir. Caso a tuberculose ativa seja descartada, deve-se avaliar iniciar o tratamento da infecção latente pelo *M. tuberculosis*.<sup>22</sup>

*Coinfecção sífilis e HIV:* o diagnóstico e o tratamento da sífilis em PVHIV devem ser realizados da mesma forma que em pessoas não infectadas pelo HIV. Contudo, em PVHIV, pode ocorrer maior frequência de sobreposição de estágios da sífilis, sintomas mais exuberantes e lesões mais agressivas.<sup>51,52</sup> É muito importante investigar neurosífilis por meio de punção lombar, na presença de sintomas neurológicos ou oftalmológicos, em casos de sífilis terciária ativa ou após falha do tratamento clínico. Caso a pessoa apresente sinais ou sintomas oculares e neurológicos, deve-se encaminhá-la com urgência para o especialista.<sup>51,53</sup>

*Populações com maior urgência para início de terapia antirretroviral:* a TARV deve ser iniciada uma vez estabelecido o diagnóstico da infecção pelo HIV, independentemente de critérios clínicos e imunológicos. Muitas pessoas têm evolução fatal sem nunca terem sequer iniciado o tratamento, apesar do acesso universal à terapia no país.<sup>54</sup> Contudo, há situações que exigem maior urgência para o início da TARV, como

gestantes, devido ao impacto na transmissão vertical do HIV; pessoas com comorbidades graves, como tuberculose ativa, hepatites B ou C e pessoas com risco cardiovascular elevado; e casos com CD4+ inferior a 350 cél/mm<sup>3</sup> e sintomáticos, devido ao importante impacto na morbimortalidade.<sup>22</sup>

## Contribuição dos autores

Pinto Neto LF, Perini FB, Aragon MG, Freitas MA e Miranda AE contribuíram com a concepção, delineamento, redação e revisão crítica do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

## Agradecimento

Os autores agradecem aos membros do grupo técnico de especialistas responsáveis pela elaboração do “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos” (PCDT-HIV), em 2018, e do “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis” (PCDT-IST), em 2020, a contribuição para a realização deste trabalho.

## Referências

- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/SCTIE nº 42, de 5 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 out 8 [cited 2020 set 21]; Seção I: 88. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0042\\_08\\_10\\_2018.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0042_08_10_2018.html)
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/SCTIE nº 50, de 23 de novembro de 2017. Torna pública a decisão de atualizar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para prevenção de transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2017 nov 27 [cited 2020 set 21]; Seção I: 120. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2017/prt0050\\_27\\_11\\_2017.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2017/prt0050_27_11_2017.html)
- Dullaers M, Thielemans K. From pathogen to medicine: HIV-1-derived lentiviral vectors as vehicles for dendritic cell based cancer immunotherapy. *J Gene Med* [Internet]. 2006 Jan [cited 2020 Sep 21]; 8(1):3-17. Available from: <https://doi.org/10.1002/jgm.846>
- Fackler OT, Alcover A, Schwartz O. Modulation of the immunological synapse: a key to HIV-1 pathogenesis? *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2020 Sep 21]; 7(4):310-7. Available from: <https://doi.org/10.1038/nri2041>
- Shaw GM, Hunter E. HIV transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2012 Nov [cited 2020 Sep 21]; 2(11):a006965. Available from: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006965>
- Simon V, Ho DD, Abdoool-Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet* [Internet]. 2006 Aug [cited 2020 Sep 21];

- 368(9534):489-504. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/about/public-access/>
7. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Relatório de monitoramento clínico do HIV [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [citado 2020 jul9]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2019>
  8. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. HIV/Aids 2019. BolEpidemiol [Internet]. 2019 nov [citado 2020 jul 9]; especial. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hivaids-2019>
  9. Ferreira-Júnior ODC, Guimarães MDC, Damacena GN, Almeida WDS, Souza-Júnior PRB, Szwarcwald CL, Brazilian FSW Group. Prevalence estimates of HIV, syphilis, hepatitis B and C among female sex workers (FSW) in Brazil, 2016. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2018 May [cited 2020 Sep 21]; 97(1 Suppl):S3-8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097%2FMD.0000000000009218>
  10. Kerr L, Kendall C, Guimarães MDC, Salani Mota R, Veras MA, Dourado I, et al. HIV prevalence among men who have sex with men in Brazil: results of the 2nd national survey using respondent-driven sampling. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2018 May [cited 2020 Sep 21]; 97(1S Suppl 1):S9-15. Available from: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000010573>
  11. Bastos FI, Bastos LS, Coutinho C, Toledo L, Mota JC, Velasco-de-Castro CA, et al. HIV, HCV, HBV, and syphilis among transgender women from Brazil: assessing different methods to adjust infection rates of a hard-to-reach, sparse population. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2018 May [cited 2020 Sep 21]; 97(1S Suppl 1):S16-24. Available from: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000009447>
  12. Bastos FI, Bertone N. Pesquisa nacional sobre o uso de crack: quem são os usuários de crack e/ou similares do Brasil? Quantos são nas capitais brasileiras? [Internet]. Rio de Janeiro: ICICT; Fiocruz; 2014 [citado 2020 set 21]. 224 p. Disponível em: <https://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/Pesquisa%20Nacional%20sobre%20o%20uso%20de%20Crack.pdf>
  13. Pascom ARP, Meireles MV, Benzaken AS. Sociodemographic determinants of attrition in the HIV continuum of care in Brazil in 2016. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2018 May [cited 2020 Sep 21]; 97(1 Suppl):S69-74. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097%2FMD.0000000000009857>
  14. PrEP Brasil Profilaxia Pré Exposição. Estudo PrEP Brasil [internet]. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2020 [citado 2020 jul 29]. Disponível em: <https://prepbrasil.com.br/pesquisa-prep-brasil/>
  15. Grinsztejn B, Hoagland B, Moreira RI, Kallas EG, Madruga JV, Goulart S, et al. Retention, engagement, and adherence to pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men and transgender women in PrEPBrasil: 48 week results of a demonstration study. Lancet HIV [Internet]. 2018 Mar [cited 2020 Sep 21]; 5(3):e136-45. Available from: [https://doi.org/10.1016/s2352-3018\(18\)30008-0](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(18)30008-0)
  16. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. New concepts in the immunopathogenesis of humanimmuno deficiency virus infection. N Engl J Med [Internet]. 1993 Feb [cited 2020 Sep 21]; 328(5):327-35. Available from: <https://open.spotify.com/track/4CaG7bI5Qr1ZjXxsUIBBmA?si=jx-6PkQrTmGmatQ3R3Ct9w>
  17. Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. Nature [Internet]. 1989 Mar [cited 2020 Sep 21]; 338(6212):251-3. Available from: <https://doi.org/10.1038/338251a0>
  18. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, Lauritzen E, Gerstoft J, Dickmeiss E, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. BMJ [Internet]. 1989 Jul [cited 2020 Sep 21]; 299(6691):154-7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1136%2Fbmj.299.6692.154>
  19. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 infection. N Eng J Med [Internet]. 2011 May [cited 2020 Sep 21]; 364(20):1943-54. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmra1011874>
  20. Bottone PD, Bartlett AH. Diagnosing acute HIV infection. Pediatr Ann [Internet]. 2017Feb [cited 2020 Sep 21]; 46(2):e47-50. Available from: <https://doi.org/10.3928/19382359-20170118-01>
  21. Daar ES, Little S, Pitt J, Santangelo J, Ho P, Harawa N, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. Ann Intern Med [Internet]. 2001 Jan [cited 2020 Sep 21]; 134(1):25-9. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-1-200101020-00010>
  22. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais.

- Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 [cited 2020 jul 9]. 412 p. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2016/64484/pcdt\\_adulto\\_12\\_2018\\_web.pdf?file=1&type=node&id=64484&force=1](http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2016/64484/pcdt_adulto_12_2018_web.pdf?file=1&type=node&id=64484&force=1)
23. Chou R, Dana T, Grusing S, Bougatsos C. Screening for HIV infection in asymptomatic, nonpregnant adolescents and adults: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Sep 21]; 321(23):2337-48. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2592>
  24. Bert F, Gualano MR, Biancone P, Brescia V, Camussi E, Martorana M, et al. Cost-effectiveness of HIV screening in high-income countries: a systematic review. *Health Policy* [Internet]. 2018 May [cited 2020 Sep 21]; 122(5):533-47. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2018.03.007>
  25. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 [cited 2020 jul 9]. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2016/57787/manual\\_tecnico\\_hiv\\_27\\_11\\_2018\\_web.pdf?file=1&type=node&id=57787&force=1](http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2016/57787/manual_tecnico_hiv_27_11_2018_web.pdf?file=1&type=node&id=57787&force=1)
  26. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Housseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Sep 21]; 375(9):830-9. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1600693>
  27. Le Messurier J, Traversy G, Varsaneux O, Weekes M, Avey MT, Niragira O, et al. Risk of sexual transmission of human immunodeficiency virus with antiretroviral therapy, suppressed viral load and condom use: a systematic review. *CMAJ* [Internet]. 2018 Nov [cited 2020 Sep 21]; 190(46):E1350-60. Available from: <https://doi.org/10.1503/cmaj.180311>
  28. Peñafiel J, Lazzari E, Padilla M, Rojas J, Gonzalez-Cordon A, Blanco JL, et al. Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2017 Jun [cited 2020 Sep 21]; 72(6):1752-9. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx053>
  29. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Ofício circular no 03/2020/CGAHV/DCCI/SVS/MS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [cited 2020 jul 9]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/oficio-circular-no-32020cgahvdccisvsm>
  30. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Ofício circular no 02/2020/CGAHV/DCCI/SVS/MS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [cited 2020 jul 9]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/oficio-circular-no-22020cgahvdccisvsm>
  31. Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson DL, Brummel S, Mayondi B, et al. Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Aug [cited 2020 Sep 21]; 381(9):827-40. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1905230>
  32. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Ofício Circular no 2/2019/DCCI/SVS/MS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [cited 2020 jul 9]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/oficio-circular-no-22019>
  33. Wing EJ. HIV and aging. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2016Dec [cited 2020 Sep 21]; 53:61-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.004>
  34. Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, Autran B, Katlama C. HIV. *Lancet* [Internet]. 2018Aug [cited 2020 Sep 21]; 392(10148):685-97. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31311-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31311-4)
  35. Pinto Neto LF, Neves MB, Ribeiro-Rodrigues R, Page K, Miranda AE. Dyslipidemia and fasting glucose impairment among HIV patients three years after the first antiretroviral regimen in a Brazilian AIDS outpatient clinic. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2013 Jul-Aug [cited 2020 Sep 21]; 17(4):438-43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.12.006>
  36. Pinto Neto LF, Ragi-Eis S, Vieira NF, Soprani M, Neves MB, Ribeiro-Rodrigues R, et al. Low bone mass prevalence, therapy type, and clinical risk factors in an HIV-infected Brazilian population. *J Clin Densitom* [Internet]. 2011Oct-Dec [cited 2020 Sep 21]; 14(4):434-49. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2011.06.004>
  37. Pinto Neto LF, Milanez MC, Golub JE, Miranda AE. Malignancies in HIV/AIDS patients attending an outpatient clinic in Vitória, State of Espírito Santo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2012Nov-Dec [cited 2020 Sep 21]; 45(6):687-90. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822012000600006>

38. Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* [Internet]. 2000 Mar [cited 2020 Sep 21]; 181(3):946-53. Available from: <https://doi.org/10.1086/315334>
39. Maggiolo F, Leone S. CD4+ T lymphocyte recovery in individuals with type 1 human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010 Aug [cited 2020 Sep 21]; 51(4):465-7. Available from: <https://doi.org/10.1086/655152>
40. Sigaloff KC, Hamers RL, Wallis CL, Kityo C, Siwale M, Ive P, et al. Unnecessary antiretroviral treatment switches and accumulation of HIV resistance mutations; two arguments for viral load monitoring in Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2011 Sep [cited 2020 Sep 21]; 58(1):23-31. Available from: <https://doi.org/10.1097/qai.0b013e318227fc34>
41. Rawizza HE, Chaplin B, Meloni ST, Eisen G, Rao T, Sankalé JL, et al. Immunologic criteria are poor predictors of virologic outcome: implications for HIV treatment monitoring in resource-limited settings. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Dec [cited 2020 Sep 21]; 53(12):1283-90. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cir729>
42. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Sistema laudo [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 [cited 2020 jul 29]. Disponível em: <https://laudo.aids.gov.br/login>
43. Casper C, Crane H, Menon M, Money D. HIV/AIDS comorbidities: impact on cancer, noncommunicable diseases, and reproductive health. In: Holmes KK, Bertozi S, Bloom BR, Jha P, editors. Major infectious diseases. 3rd ed. Washington, DC.: The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2017 [cited 2020 Sep 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525192/>
44. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota Informativa nº 384/2016: mudanças no calendário nacional de vacinação para o ano de 2017 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [cited 2020 jul 29]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/28/Nota-Informativa-384-Calendario-Nacional-de-Vacinacao-2017.pdf>
45. Tudor Car L, van-Velthoven MH, Brusamento S, Elmoniriy H, Car J, Majeed A, et al. Integrating prevention of mother-to-child HIV transmission (PMTCT) programs with other health services for preventing HIV infection and improving HIV outcomes in developing countries. *Cochrane Database Syst Rev*[Internet]. 2011 Jun [cited 2020 Sep 21]; 7(6):CD008741. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008741.pub2>
46. Drake AL, Wagner A, Richardson B, John-Stewart G. Incident HIV during pregnancy and postpartum and risk of mother-to-child HIV transmission: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2014 Feb [cited 2020 Sep 21]; 11(2):e1001608. Available from: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001608>
47. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para profilaxia pré-exposição (PrEP) de risco à infecção pelo HIV [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018[citado 2020 jul 8]. Disponível em:[http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2016/64510/miolo\\_pc当地\\_11\\_2018\\_web.pdf?file=1&type=node&id=64510&force=1](http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2016/64510/miolo_pc当地_11_2018_web.pdf?file=1&type=node&id=64510&force=1)
48. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Regula o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição Federal; altera a Lei nº 8.112, de 11 de dezembro de 1990; revoga a Lei nº 11.111, de 5 de maio de 2005, e dispositivos da Lei nº 8.159, de 8 de janeiro de 1991; e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2011 nov 18 [cited 2020 jul]; Seção I: extra. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2011-2014/2011/lei/l12527.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12527.htm)
49. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria MS/GMnº 1.271, de 6 junho de 2014. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências [Internet].Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2014 jun 9 [cited 2020 jul 9]; Seção I:67. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271\\_06\\_06\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271_06_06_2014.html)
50. World Health Organization - WHO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update [Internet]. Genebra: World Health Organization; 2017[cited 2020 Jul 9]. 56 p. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf?ua=1>

51. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA* [Internet]. 2014 Nov [cited 2020 Sep 21]; 312(18):1905-17. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13259>
52. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2017 Oct [cited 2020 Sep 21]; 3:17073. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.73>
53. Ministério da Saúde (BR). 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) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 jul 9]. 248 p. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2016/57800/pcdt\\_ist\\_final\\_revisado\\_020420.pdf?file=1&type=node&id=57800&force=1](http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2016/57800/pcdt_ist_final_revisado_020420.pdf?file=1&type=node&id=57800&force=1)
54. Freitas MA, Miranda AE, Pascom ARP, Oliveira SB, Mesquita F, Ford N. Antiretroviral therapy status among people who died of AIDS-related causes from 2009 to 2013 in Brazil: a population-based study. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2016 Nov [cited 2020 Sep 21]; 21(11):1452-7. Available from: <https://doi.org/10.1111/tmi.12778>

## Abstract

*HIV infection is the subject of one of the chapters of the “Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Comprehensive Care for People with Sexually Transmitted Infections”, published by the Brazilian Ministry of Health in 2020. It is important that health professionals and managers learn the signs and symptoms of HIV infection and know how to diagnose it, in order to provide appropriate treatment and reduce complications. HIV infection has become a chronic disease and its treatment includes addressing common comorbidities in clinical practice such as arterial hypertension, diabetes and dyslipidemia, in addition to cardiac risk assessment, cancer prevention and guidance on immunization. Initiation of treatment for all HIV patients, regardless of clinical or immunological criteria, adopted by the Ministry of Health since 2013, has now been simplified with more tolerable first-line medications and with fewer drug interactions, which makes its management easy to implement, including by Primary Health Care.*

**Keywords:** Clinical Protocols; HIV; Acquired Immunodeficiency Syndrome; Drug Therapy; Comorbidity.

## Resumen

*La infección por VIH es uno de los capítulos del “Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para la Atención Integral a las Personas con Infecciones de Transmisión Sexual”, publicado por el Ministerio de Salud de Brasil en 2020. Es importante que los profesionales de la salud y gestores conozcan los signos y síntomas de la infección por VIH y sepan diagnosticarla, para proporcionar un tratamiento adecuado y reducir complicaciones. La infección por VIH se ha convertido en una enfermedad crónica y su tratamiento incluye abordar comorbilidades comunes en la práctica clínica, como hipertensión arterial, diabetes y dislipidemia, además de la evaluación del riesgo cardíaco, prevención del cáncer y pautas de inmunización. El inicio del tratamiento de VIH, independientemente de criterios clínicos o inmunológicos, adoptado por el Ministerio de Salud en 2013, fue ahora simplificado con medicamentos de primera línea más tolerables y con menos interacciones medicamentosas, lo que facilita la implementación de su manejo, incluso en la atención primaria.*

**Palabras clave:** Protocolos Clínicos; VIH; Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida; Tratamiento Farmacológico; Comorbilidad.

Recebido em 21/07/2020

Aprovado em 31/08/2020

Editora associada: Isis Polianna Silva Ferreira de Carvalho –  [orcid.org/0000-0002-0734-0783](http://orcid.org/0000-0002-0734-0783)



# Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV)

doi: 10.1590/S1679-4974202100014.esp1

**Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: human papillomavirus (HPV) infection**

**Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: infecciones por virus papiloma humano (VPH)**

**Newton Sergio de Carvalho<sup>1</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-7561-4566](https://orcid.org/0000-0001-7561-4566)

**Roberto José de Carvalho da Silva<sup>2</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-9186-0206](https://orcid.org/0000-0001-9186-0206)

**Isabel Cristina do Val<sup>3</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-9885-2724](https://orcid.org/0000-0002-9885-2724)

**Maria Luiza Bazzo<sup>4</sup>** –  [orcid.org/0000-0003-1292-0974](https://orcid.org/0000-0003-1292-0974)

**Mariângela Freitas da Silveira<sup>5</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-2861-7139](https://orcid.org/0000-0002-2861-7139)

<sup>1</sup>Universidade Federal do Paraná, Departamento de Tocoginecologia, Curitiba, PR, Brasil

<sup>2</sup>Secretaria de Estado da Saúde, Centro de Referência e Treinamento DST/Aids, São Paulo, SP, Brasil

<sup>3</sup>Universidade Federal Fluminense, Departamento Materno-Infantil, Niterói, RJ, Brasil

<sup>4</sup>Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Florianópolis, SC, Brasil

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Pelotas, RS, Brasil

## Resumo

O artigo aborda a infecção pelo papilomavírus humano (*human papillomavirus*, HPV), tema constitutivo do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, publicado pelo Ministério da Saúde. Tal documento foi elaborado com base em evidências científicas e validado em discussões e consenso entre especialistas. São apresentados aspectos epidemiológicos e clínicos, bem como orientações para os gestores e profissionais de saúde no diagnóstico, tratamento e prevenção da infecção pelo HPV. Este tema representa importante problema de saúde pública, haja vista essa infecção sexualmente transmissível ser a mais prevalente no mundo, capaz de desencadear o processo oncogênico do câncer do colo uterino, além de possibilitar a ocorrência de verrugas anogenitais. Neste artigo, são apresentadas informações importantes para o conhecimento do HPV, estratégias de ação para a prevenção e controle da infecção, uma assistência de qualidade e tratamento efetivo da doença.

**Palavras-chave:** Infecções por Papilomavírus; *Papillomaviridae*; Condiloma Acuminado; Verrugas.

## Endereço para correspondência:

**Newton Sergio de Carvalho** – Rua Saldanha Marinho, nº 1422, apto 801, Curitiba, Paraná, Brasil. CEP: 80430-160  
E-mail: newtonsd@gmail.com



## Apresentação

O artigo aborda a infecção pelo papilomavírus humano (*human papillomavirus*, HPV), tema que compõe o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), publicado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Para a elaboração do PCDT, foram realizadas a seleção e a análise das evidências disponíveis na literatura e sua discussão, em um painel de especialistas. O documento foi aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec),<sup>1</sup> sendo atualizado pelo grupo de especialistas em IST em 2020.

**A infecção pelo papilomavírus humano é a infecção sexualmente transmissível de maior contágio, sendo superior às infecções pelo herpes genital e pelo HIV.**

## Aspectos epidemiológicos

O HPV é um DNA vírus de cadeia dupla, não encapsulado, membro da família *Papillomaviridae*. Ele infecta o epitélio escamoso e pode induzir a formação de uma grande variedade de lesões cutaneomucosas, sobretudo na região anogenital. São identificados mais de 200 tipos de HPV, dos quais aproximadamente 40 acometem o trato anogenital.<sup>2</sup>

A principal forma de transmissão do HPV é a atividade sexual de qualquer tipo, podendo ocorrer, inclusive, a deposição do vírus nos dedos por contato genital e a autoinoculação. Excepcionalmente, durante o parto, pode ocorrer a formação de lesões cutaneomucosas em recém-nascidos ou papilomatose recorrente de laringe. A transmissão por fômites é rara. Trata-se da IST de maior transmissibilidade, superior à das infecções pelo herpes genital e pelo vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*, HIV).<sup>3</sup> O risco geral estimado para a exposição à infecção pelo HPV é de 15% a 25% a cada nova parceria sexual.<sup>4</sup> 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.<sup>4</sup>

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 (sobretudo nas adolescentes) tem resolução espontânea em um período aproximado de até 24 meses.<sup>5-7</sup> 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.<sup>8</sup> Estudo realizado em 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal, que incluiu 6.387 mulheres com idade média de 21,6 anos, identificou prevalência de HPV de 53,6%.<sup>9</sup>

## Aspectos clínicos

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 e lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau. 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.<sup>10</sup> 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.<sup>11</sup>

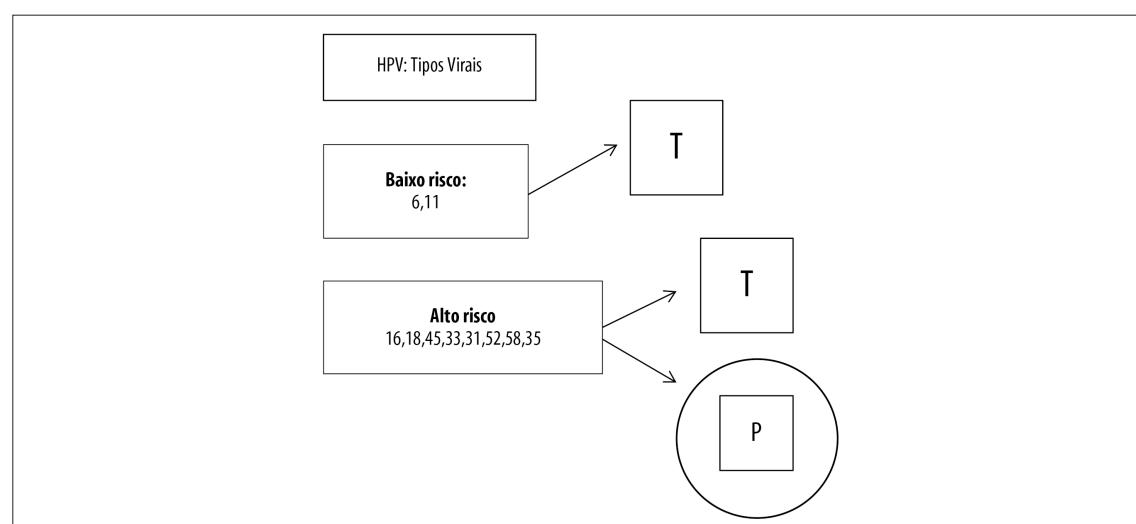
Na maioria das pessoas, a infecção pelo HPV não produz qualquer manifestação clínica ou subclínica. O período de latência pode variar de meses a anos. A prevalência dos grupos virais de HPV de baixo e alto risco na população está demonstrada na Figura 1. Embora o grupo de alto risco seja mais prevalente (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), não contemplado na Figura 1.<sup>12</sup>

As apresentações subclínicas do HPV podem ser detectadas pela citologia oncotíca, 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 diagnóstico histopatológico de displasia leve ou neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grau 1 (NIC 1). 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.<sup>13</sup>

As manifestações clinicamente detectáveis induzidas pelo HPV são polimórficas, podendo ser pontiagudas (condiloma acuminado), espiculadas, com circunvoluçãoes, 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.<sup>14</sup>

No homem, as lesões ocorrem mais frequentemente no folheto interno do prepúcio, sulco bálico-prepucial ou glande, podendo ainda se localizar na pele do pênis e do escroto.<sup>15</sup> Na mulher, costumam ser observadas na vulva, vagina e cérvix. 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.<sup>16,17</sup>



**Figura 1 – Prevalência dos grupos virais do papilomavírus humano de baixo e alto risco oncogênico e capacidade de persistência no organismo humano**

As pessoas vivendo com HIV referem maior frequência de infecções múltiplas, verrugas anogenitais, lesões intraepiteliais e neoplasias anogenitais decorrentes da infecção por HPV.<sup>18,19</sup> Estes dados foram confirmados no Brasil, em estudo de Miranda et al., sendo encontrada prevalência de 28,4% de HPV de alto risco, além de associação com anormalidades citológicas, idade menor de 35 anos e uso de drogas ilícitas.<sup>20</sup>

## Diagnóstico

O diagnóstico das verrugas anogenitais é clínico. A biópsia para estudo histopatológico deve se realizar quando há dúvida diagnóstica (suspeita de neoplasias ou outras doenças), na presença de lesões atípicas ou que não respondem adequadamente aos tratamentos, e em lesões suspeitas ou muito volumosas em pessoas com imunodeficiências. No caso de mulheres com verrugas anogenitais, é necessária a realização de um exame ginecológico que inclua a citologia cervical para rastreamento do câncer de colo uterino e, na presença de alterações citológicas, colposcopia e biópsia se necessário.<sup>21</sup>

Na presença de lesões anais, o ideal seria a realização de um exame proctológico com anuscopia e toque retal, e até mesmo com anuscopia de alta resolução.<sup>22</sup> O estudo citológico de material colhido do canal anal ainda não tem indicação de forma sistemática; não obstante, ele pode ser indicado em populações especiais (homens que fazem sexo com homens, pessoas com prática sexual anal receptiva e pessoas com câncer ou lesões de alto grau), em razão de aumento da incidência de câncer anorretal.<sup>23</sup> Não são recomendados testes para a tipagem de HPV na rotina clínica ou no rastreamento de pessoas assintomáticas, especialmente em adolescentes, devido à alta prevalência de infecção pelo HPV nesse grupo etário. Esses testes têm importância no rastreamento de câncer genital, na dependência da organização e protocolo específico do sistema de saúde. Os exames sorológicos que demonstram os anticorpos naturais, ou após vacinação contra o HPV, carecem de aplicabilidade prática e têm sido utilizados apenas em estudos.<sup>24</sup> Portanto, para o diagnóstico da infecção pelo HPV, além de avaliar clinicamente os condilomas (verrugas anogenitais), é fundamental diagnosticar as lesões pré-neoplásicas a partir da coleta citológica, do teste que demonstra a presença do HPV por biologia molecular e, mediante

indicação, da avaliação colposcópica que define a localização das lesões, que poderão ser biopsiadas. O teste de HPV como rastreamento primário das lesões pré-neoplásicas e sua implantação no Sistema Único de Saúde (SUS) ainda permanecem em discussão.<sup>24</sup>

## Tratamento

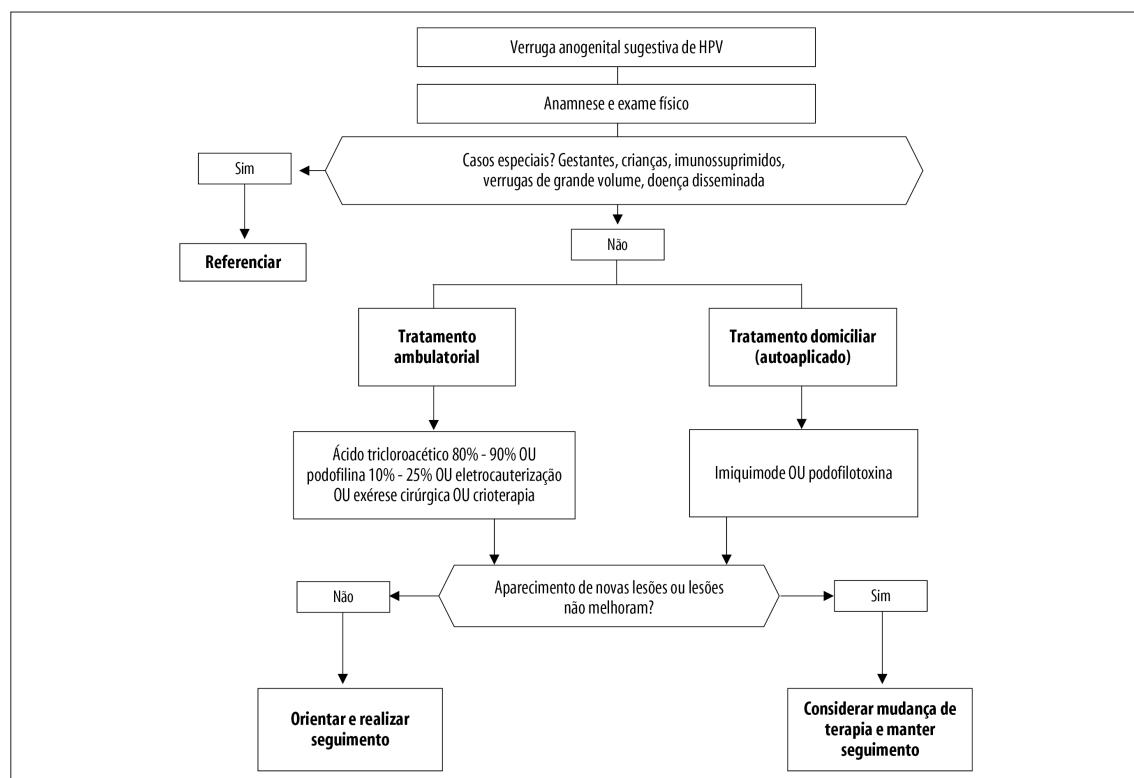
O objetivo do tratamento das verrugas anogenitais é erradicar as lesões visíveis (condilomas), embora não haja evidência de que os tratamentos disponíveis até o momento modifiquem a história natural da infecção por HPV. Mesmo sem tratamento, as lesões podem desaparecer, permanecer inalteradas ou aumentar em número e volume. O tratamento das verrugas não elimina a infecção por HPV. O DNA do HPV que permanece nas células infectadas pode se manter inativo (latente), por períodos prolongados, e o primeiro episódio ou recorrência de sintomas pode acontecer após meses ou até anos da infecção inicial. Assim, aqueles que não eliminam o HPV também podem transmitir o vírus, mesmo após o tratamento ou remoção das lesões. A recorrência das verrugas após eliminação inicial é comum: no período de um ano após o tratamento, aproximadamente metade dos casos desenvolve novas verrugas.<sup>25</sup>

Vários tratamentos clínicos e cirúrgicos para as verrugas anogenitais estão disponíveis, entre os quais os seguintes medicamentos administrados pela via tópica: ácido tricloroacético de 60% a 80%; creme imiquimode a 5%; solução de podofilina de 10% a 25%; solução de podofilotoxina a 0,5%; e creme de podofilotoxina a 0,15%. Quanto à solução de podofilotoxina a 0,5%, embora não esteja disponível no Brasil, nem pelo SUS, nem pela rede privada, ela deve ser destacada por seus benefícios. O tratamento com imiquimode ou podofilotoxina apresenta a comodidade da autoaplicação, embora necessite de orientação e acompanhamento rigoroso devido à possibilidade de efeitos colaterais. Por sua vez, o ácido tricloroacético e a podofilina sempre devem ser aplicados pelo médico assistente e, da mesma forma, com acompanhamento rigoroso, pelos potenciais efeitos cáusticos. Existe consenso de que técnicas ablativas, como eletroterapia, crioterapia e *laser*, são altamente eficazes no tratamento das verrugas anogenitais. No entanto, a base de evidências sobre a eficácia clínica e a relação custo-benefício dos tratamentos utilizados em verrugas anogenitais é limitada.

O tratamento deve ser individualizado, considerando-se as características das lesões, a disponibilidade de recursos, os efeitos adversos e a experiência do profissional. Como se trata de uma doença geralmente autolimitada, devem ser evitados tratamentos que gerem cicatrizes desfigurantes. As verrugas com as características macias, úmidas e não queratinizadas, geralmente, respondem bem ao tratamento com aplicação tópica de, por exemplo, imiquimode a 5%, creme de podofilotoxina a 0,15% ou ácido tricloroacético de 60% a 80%, na dependência do tipo de lesão e da característica da pele. Os métodos ablativos físicos são mais eficazes no tratamento de lesões queratinizadas.<sup>26</sup> As situações de imunodeficiência, como pessoas transplantadas ou pessoas vivendo com HIV, não modificam as recomendações terapêuticas, embora seja necessário lembrar que os indivíduos portadores dessas condições tendem a apresentar pior resposta ao tratamento, com maiores proporções de recidiva, demandando maior atenção quanto à possibilidade de complicações.<sup>27</sup>

A mudança de opção terapêutica deve ser considerada nos casos em que não houver melhora significativa após três sessões, ou se as verrugas não desaparecerem após seis a oito sessões de tratamento. Também é possível a combinação de tratamentos, sobretudo nos casos complicados associados a imunossupressão, sempre com estrito controle dos efeitos inflamatórios sobre os tecidos normais.<sup>28</sup>

Existe ainda a possibilidade de as verrugas anogenitais desaparecerem sem qualquer tratamento, especialmente em pessoas imunocompetentes.<sup>14</sup> Algumas pessoas podem optar por um período de espera antes de iniciar o tratamento. Todavia, resta a incerteza quanto à frequência da resolução espontânea das lesões, com relatos de proporções de depuração sem tratamento em até 50% das pessoas afetadas. Além de aumentar o risco de transmissão subsequente, um atraso no tratamento pode resultar em piora das verrugas, aumentos de seu tamanho, número ou da área afetada, particularmente em pessoas com imunidade celular prejudicada (gestação, infecção pelo HIV ou



Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.<sup>1</sup>

**Figura 2 – Recomendações para o tratamento das verrugas anogenitais, de acordo com sua morfologia e distribuição**

Crianças e adolescentes	Pessoas vivendo com HIV, transplantados de órgãos sólidos, de medula óssea ou pessoas com câncer
2 doses (0 e 6 meses)	3 doses (0, 2 e 6 meses)
Meninas de 9 a 14 anos	Mulheres de 9 a 26 anos
Meninos de 11 a 14 anos	Homens de 9 a 26 anos

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.<sup>1</sup>

**Figura 3 – Indicação de vacinação contra a infecção pelo papilomavírus humano**

outras imunossupressões). Pode ser necessário um período maior para erradicar as verrugas grandes ou persistentes.<sup>29,30</sup> Deve-se considerar, igualmente, o impacto psicosocial das manifestações da infecção pelo HPV. É dever do profissional de saúde orientar a pessoa, clara e objetivamente, sobre a transmissão e tratamento da doença.<sup>31,32</sup>

Cumpre considerar, ainda, que a presença de verrugas genitais atua como "marcador" de IST, pois estima-se que 20% das pessoas com verrugas anogenitais tenham uma IST simultânea, incluindo clamídia, infecção pelo HIV e sífilis. Por conseguinte, o rastreamento de outras IST deve ser orientado. A infecção pela clamídia, quando associada ao HPV, além de dificultar o tratamento dos condilomas, facilita a progressão das lesões de NIC.<sup>33</sup> Deve-se investigar e eliminar, sempre que possível, fatores imunossupressores como hábito de tabagismo, controle inadequado do diabetes *mellitus* e outras enfermidades, além de rastrear lesões precursoras do câncer e atualizar o exame de Papanicolaou. O uso do preservativo, por sua vez, abrevia o processo de eliminação viral, promove maior regressão das NIC e diminui a chance de recidiva dos condilomas.<sup>34</sup> O rastreamento e notificação de parcerias sexuais não é recomendado mas o exame das parcerias sexuais atuais deve ser considerado, sobretudo com o objetivo de rastrear outras IST.<sup>35</sup>

A Figura 2 resume as recomendações para o tratamento das verrugas anogenitais, conforme sua morfologia e distribuição.

### Vigilância, prevenção e controle

A vacinação profilática é segura e eficaz na prevenção da infecção pelo HPV e suas complicações. Há evidências do benefício da vacinação, tanto para a

proteção individual como para a coletiva, com redução na ocorrência de lesões benignas e malignas.<sup>36-38</sup>

A vacina tem maior eficácia em adolescentes vacinadas ou vacinados antes do primeiro contato sexual, com produção de anticorpos dez vezes maior que a encontrada na infecção naturalmente adquirida no período de dois anos. A vacinação contra o HPV não leva a mudanças de comportamento sexual entre adolescentes. Os profissionais de saúde devem indicar a vacinação e promover o aumento da cobertura vacinal no país.<sup>39-43</sup> A partir de 2014, o Ministério da Saúde ampliou o Calendário Nacional de Vacinação, com a introdução da vacina quadrivalente contra HPV de tipos 6 e 11 (baixo risco oncogênico) e 16 e 18 (alto risco oncogênico). A Figura 3 apresenta as indicações de vacinação contra o HPV.<sup>3</sup>

A vacina profilática contra o HPV deve ser uma prioridade para o SUS, considerando-se seus benefícios relacionados a imunogenicidade, eficácia e segurança para a saúde da população.

### Contribuição dos autores

Carvalho NS, Silva RJC, Do Val IC, Bazzo ML e Silveira MF contribuíram com a concepção, delineamento, redação e revisão crítica do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

### Agradecimento

Os autores agradecem a contribuição para a realização deste trabalho aos membros do grupo técnico de especialistas responsáveis pela elaboração do PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST em 2020.

## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 42, de 05 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 out 8 [citado 2020 ago 29]; Seção I:88. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/Portaria\\_SCTIE\\_N42\\_05\\_10\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/Portaria_SCTIE_N42_05_10_2018.pdf)
2. Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol* [Internet]. 2005 Mar [cited 2020 Oct 19]; 32 Suppl 1:S1-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.10.021>
3. Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM, Trottier H, Tellier PP, Hanley J. Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2006 Mar [cited 2020 Oct 19]; 163(6):534-43. Available from: <https://doi.org/10.1093/aje/kwj077>
4. Winer RL, Feng O, Hughes JP, O'Reilly S, Ki-viat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis* [Internet]. 2008 May [cited 2020 Oct 20]; 197(2):279-82. Available from: <https://dx.doi.org/10.1086%2F524875>
5. Saeed-Vafa D, Huang Y, Manucha V. Should cervical cancer screening begin at age 21 for everyone? A quantitative analysis in a high-risk, low-income, African American/Hispanic young-adult population. *Diagn Cytopathol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2020 Oct 20]; 42(3):205-12. Available from: <https://doi.org/10.1002/dc.23021>
6. Moscicki AB, Cox, TC. 2010. Practice improvement in cervical screening and management (PICSIM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2010 Mar [cited 2020 Oct 20]; 14(1):73-80. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/utils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=20043357>
7. Boardman LA, Kennedy CM. Management of atypical squamous cells, low-grade squamous intraepithelial lesions, and cervical intraepithelial neoplasia 1. *Obstet Gynecol Clin N Am* [Internet]. 2008 Dec [cited 2020 Oct 20]; 35(4):599-614. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2008.09.001>
8. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* [Internet]. 2011 Mar [cited 2020 Oct 20]; 377(9769):932-40. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)62342-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62342-2)
9. Wendland EM, Caierão J, Domionques C, Maranhão C, Souza FMA, Hammes LS, et al. POP-Brazil study protocol: a nationwide cross-sectional evaluation of the prevalence and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Brazil. *BMJ Open* [Internet]. 2018 [cited 2020 oct 20]; 8(6):e021170. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/8/6/e021170>
10. Muñoz N, Bosch FX, Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV. Epidemiologic classification of human papilloma virus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Feb [cited 2020 Oct 20]; 348(6):518-27. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa021641>
11. Muñoz N, Castellsagué X, Gonzávez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* [Internet]. 2006 Aug [cited 2020 Oct 20]; 24 Suppl 3:S3/1-10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.115>
12. Roteli-Martins CM, Carvalho NS, Naud P, Teixeira J, Borba P, Derchain S. Prevalence of human papillomavirus infection and associated risk factors in young women in Brazil, Canada, and the United States: a multicenter cross-sectional study. *Int J Gynecol Pathol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2020 Oct 20]; 30(2):173-84. Available from: <https://doi.org/10.1097/pgp.0b013e3181f38dfe>
13. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2012 Oct [cited 2020 Oct 20]; 136(10):1266-97. Available from: <https://doi.org/10.5858/arpa.lgt200570>
14. Handsfield HH. Clinical presentation and natural course of anogenital warts. *Am J Med* [Internet]. 1997 May [cited 2020 Oct 20]; 102(5A):16-20. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00179-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00179-4)

15. Buechner SA. Common skin disorders of the penis. *BJU Int* [Internet]. 2002 Sep [cited 2020 Oct 20]; 90(5):498-506. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2002.02962.x>
16. Kirby P, Corey L. Genital human papillomavirus infections. *Infect Dis Clin North Am*. 1987 Mar;1(1):123-43.
17. Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* [Internet]. 1971 Feb [cited 2020 Oct 20]; 47(1):1-13. Available from: <https://dx.doi.org/10.1136%2Fsti.47.1.1>
18. Levine RU, Crum CP, Herman E, Silvers D, Ferenczy A, Richart RM. Cervical papillomavirus infections and intraepithelial neoplasia: a study of male sexual partners. *Obstet Gynecol*. 1984 Jul;64(1):19-20.
19. Silva RJ, Casseb J, Andreoli MA, Villa LL. Persistence and clearance of HPV from the penis of men infected and non-infected with HIV. *J Med Virol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2020 Oct 20]; 83(1):127-31. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.21950>
20. Miranda AE, Silveira MF, Travassos AG, Tenório T, Del Val ICC, Lannoy L, et al. High-risk papillomavirus infection among women living with human Immunodeficiency virus: Brazilian multicentric study. *J Med Virol* [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Oct 20]; 89(12):2217-23. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.24906>
21. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual. Lyon: IARC; 2003 [cited 2020 Aug 29]. Available from: <https://screening.iarc.fr/colpo.php>
22. Carvalho, NS, Ferreira, AM, Bueno, CCT. HPV infection and intraepitelial lesions from the anal region: how to diagnose? *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2011 Sep-Oct [cited 2020 Oct 20]; 15(5):473-7. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1413-86702011000500010>
23. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Berry JM, Jay N, Darragh TM. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* [Internet]. 1997 Apr [cited 2020 Oct 20]; 14(5):415-22. Available from : <https://doi.org/10.1097/00042560-199704150-00004>
24. Zeferino LC, Bastos JB, Vale DBAP, Zanine RM, Melo YLMF, Pereira Primo WQS, et al. Recomendações para o uso de testes de DNA-HPV no rastreamento do câncer do colo útero no Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. 2018 [citedado 2020 out 20]; 40(6):360-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1657754>
25. Chow EPF, Danielewski JA, Fehler G, Tabrizi SN, Law MG, Bradshaw CS, et al. Human papillomavirus in young women with Chlamydia trachomatis infection 7 years after the Australian human papillomavirus vaccination programme: across-sectional study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015 Nov [cited 2020 Oct 20]; 15(11):1314-23. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00055-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00055-9)
26. Kahn JA, Widdice LE, Ding L, Huang B, Brown DR, Franco EL, et al. Substantial decline in vaccine-type Human Papillomavirus (HPV) among vaccinated young women during the first 8 years after HPV vaccine introduction in a community. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Nov [cited 2020 Oct 20]; 63(10):1281-7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw533>
27. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2007 Jul [cited 2020 Oct 20]; 370(9581):59-67. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61050-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61050-2)
28. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (PCDT-IST) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 out 20]. 248 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>
29. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, Cox T, Fife K, Moscicki AB, Furumoto L. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2002 Oct [cited 2020 Oct 20]; 35(Suppl 2):S210-24. Available from: <https://doi.org/10.1086/342109>
30. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* [Internet]. 2013 Dec [cited 2020 Oct 20]; 31 Suppl 7:H1-31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.003>
31. Graziottin A, Serafini A. HPV infection in women: psychosexual impact of genital warts and intraepithelial lesions. *J Sex Med* [Internet]. 2009 Mar [cited 2020 Oct 20]; 6(3):633-45. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01151.x>
32. Cvejic E, Poynten IM, Kelly PJ, Jin F, Howard K, Grulich AE, et al. Psychological and utility-based quality of life impact of screening test results for

- anal precancerous lesions in gay and bisexual men: baseline findings from the Study of the Prevention of Anal Cancer. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2020 May [cited 2020 Oct 20]; 96(3):177-83. Available from: <https://doi.org/10.1136/septrans-2019-054098>
33. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* [Internet]. 1992 Oct [cited 2020 Oct 20]; 327(18):1272-8. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejm199210293271804>
  34. Hogewoning CJA, Bleeker MCG, van den Brule AJC, Voorhorst FJ, Snijders PJF, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer* [Internet]. 2003 Oct [cited 2020 Oct 20]; 107(5):811-6. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.11474>
  35. Hogben M, Collins D, Hoots B, O'Connor K. Partner services in STD prevention programs: a review. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2016 Feb [cited 2020 Oct 20]; 43(0 0 1):S53-62. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097%2FOLQ.0000000000000328>
  36. Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, Beddows S, Brisson J, Brotherton JM, Cummings T, Donovan B, Fairley CK, Flagg EW, Johnson AM, Kahn JA, Kavanagh K, Kjaer SK, Kliener EV, Lemieux-Mellouki P, Markowitz L, Mboup A, Mesher D, Niccolai L, Oliphant J, Pollock KG, Soldan K, Sonnenberg P, Tabrizi SN, Tanton C, Brisson M - Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. - *Lancet Infect Dis*. 2015 May;15(5):565-80. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71073-4.
  37. Chelse Spinner , Lili Ding , David Bernstein , Darren R Brown , Eduardo L Franco , Courtney Covert , Jessica A Kahn - Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness and Herd Protection in Young Women - *Pediatrics*. 2019 Feb;143(2):e20181902. doi: 10.1542/peds.2018-1902. Epub 2019 Jan 22. - DOI: 10.1542/peds.2018-1902
  38. Goggin O, Sauvageau C, Gilca V, Defay F, Lambert G, Mathieu-C S, et al. Low prevalence of vaccine-type HPV infections in young women following the implementation of a school-based and catch-up vaccination in Quebec, Canada. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2018 Jan [cited 2020 Oct 20]; 14(1):118-23. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1385688>
  39. Liddon NC, Leichliter JS, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccine and sexual behavior among adolescent and young women. *Am J Prev Med* [Internet]. 2012 Jan [cited 2020 Oct 20]; 42(1):44-52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.09.024>
  40. Mather T, McCaffery K, Juraskova I. Does HPV vaccination affect women's attitudes to cervical cancer screening and safe sexual behaviour? *Vaccine* [Internet]. 2012 May [cited 2020 Oct 20]; 30(21):3196-201. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.02.081>
  41. Marchand E, Glenn BA, Bastani R. HPV vaccination and sexual behavior in a community college sample. *J Community Health* [Internet]. 2013 Dec [cited 2020 Oct 20]; 38(6):1010-4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10900-013-9710-0>
  42. Bowyer HL, Dodd RH, Marlow LAV, Waller J. Association between human papillomavirus vaccine status and other cervical cancer risk factors. *Vaccine* [Internet]. 2014 Jul [cited 2020 Oct 20]; 32(34):4310-6. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.vaccine.2014.06.011>
  43. Rysavy MB, Kresowik JDK, Liu D, Mains L, Lessard M, Ryan GL. Human papillomavirus vaccination and sexual behavior in young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2014 Apr [cited 2020 Oct 20]; 27(2):67-71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2013.08.009>

## Abstract

This article addresses human papillomavirus (HPV) infection, this being one of the topics covered by the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Comprehensive Care for People with Sexually Transmitted Infections, published by the Brazilian Ministry of Health. The Protocol and Guidelines have been developed based on scientific evidence and validated in discussions with specialists. This article presents epidemiological and clinical aspects, as well as guidelines for health service managers and health workers about diagnosing and treating people with papillomavirus infection. This theme is an important public health problem, since it is the most prevalent sexually transmitted infection in the world, capable of triggering the oncogenic process of cervical cancer, as well as the possibility anogenital warts occurring. Important information is presented for gaining knowledge about HPV, as well as action strategies for infection prevention and control, provision of quality care and effective treatment of the disease.

**Keywords:** Papillomavirus Infections; Papillomaviridae; Condylomata Acuminata; Warts.

## Resumen

El tema del papillomavirus humano (human papillomavirus, HPV) es uno de los capítulos del Protocolo Clínico y Conductas Terapéuticas para la Atención Integral a Personas con Infecciones de Transmisión Sexual, publicado por el Ministerio de Salud de Brasil. Este documento fue desarrollado en base a evidencia científica y validado en discusiones con especialistas. Se presentan aspectos epidemiológicos y clínicos, así como guías para gestores y profesionales de la salud en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección por papilomavirus. Este tema constituye uno de los principales problemas de salud pública, pues además de ser la infección transmitida sexualmente más prevalente en todo el mundo, puede tener implicaciones para el proceso oncogénico del cáncer de cuello uterino y la posibilidad de presentar verrugas anogenitales. Se presenta información sobre estrategias de acciones de prevención y control, las cuales son importantes para entender el problema, ofrecer asistencia de calidad y tratamiento efectivo.

**Palabras clave:** Infecciones por Papillomavirus; Papillomaviridae; Condiloma Acuminado; Verrugas.

Recebido em 31/08/2020

Aprovado em 13/10/2020

Editora associada: Isis Polianna Silva Ferreira de Carvalho –  orcid.org/0000-0002-0734-0783

# Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV)

doi: 10.1590/S1679-4974202000600015.esp1

**Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: human T cell lymphotropic virus (HTLV) infection**

**Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: infección por virus linfotrópico de células T humanas (HTLV)**

**Carolina Rosadas<sup>1</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-3922-5667](https://orcid.org/0000-0002-3922-5667)

**Carlos Brites<sup>2</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-4673-6991](https://orcid.org/0000-0002-4673-6991)

**Denise Arakaki-Sánchez<sup>3</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-8026-2876](https://orcid.org/0000-0001-8026-2876)

**Jorge Casseb<sup>4</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-4553-2559](https://orcid.org/0000-0002-4553-2559)

**Ricardo Ishak<sup>5</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-4741-6201](https://orcid.org/0000-0002-4741-6201)

<sup>1</sup>Imperial College London, Department of Infectious Disease, Londres, Reino Unido

<sup>2</sup>Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Salvador, BA, Brasil

<sup>3</sup>Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

<sup>4</sup>Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, São Paulo, SP, Brasil

<sup>5</sup>Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Biológicas, Belém, PA, Brasil

## Resumo

O artigo aborda a infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (*human T lymphotropic virus*, HTLV), tema contemplado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil. A infecção pelo HTLV-1/2 é um problema de saúde pública mundial, sendo o Brasil o país a referir o maior número de indivíduos convivendo com o vírus. O HTLV-1 causa diversas manifestações clínicas, de natureza neoplásica, como a leucemia/linfoma de células T do adulto, e de natureza inflamatória, a exemplo da mielopatia associada ao HTLV-1 e outras alterações, como uveíte, artrite e dermatite infecciosa. Estas patologias apresentam elevada morbimortalidade e impactam negativamente a qualidade de vida dos indivíduos infectados. A presente revisão inclui informações relevantes para gestores e profissionais de saúde sobre os mecanismos de transmissão viral, diagnóstico, tratamento e acompanhamento de indivíduos vivendo com o HTLV-1/2 no Brasil.

**Palavras-chave:** Doenças Sexualmente Transmissíveis; Diagnóstico; Sinais e Sintomas; Prevenção de Doenças.

## Endereço para correspondência:

**Ricardo Ishak** – Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Biológicas, Laboratório de Virologia, Belém, Pará, Brasil.  
CEP: 66077-830  
*E-mail:* rishak@ufpa.br



## Apresentação

O artigo aborda a infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (*human T lymphotropic virus*, HTLV), tema que compõe o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), publicado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil. Para a elaboração do PCDT, realizou-se seleção e análise das evidências disponíveis na literatura e sua discussão, durante um painel de especialistas. O documento foi aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec),<sup>1</sup> sendo atualizado pelo grupo técnico de especialistas em IST em 2020.<sup>2</sup>

**A transmissão do HTLV-1/2 pode ocorrer por transfusão de sangue e derivados, uso de drogas injetáveis, transplante de órgãos, relações sexuais desprotegidas e por transmissão vertical.**

## Aspectos epidemiológicos

O HTLV-1 foi descrito em casos de leucemia/linfoma de adultos e, da mesma forma que o HTLV-2,<sup>3-6</sup> classificado na família *Retroviridae*, gênero *Deltaretrovirus*.<sup>7</sup> Existem seis subtipos moleculares (a, b, c, d, e, f) do HTLV-1<sup>8-10</sup> e quatro (a, b, c, d) do HTLV-2;<sup>11-14</sup> além de outros dois tipos, HTLV-3 e HTLV-4, estes descritos em áreas isoladas de florestas de Camarões, país da região ocidental da África Central, e ainda não associados a manifestações clínicas.<sup>15-17</sup>

A infecção por HTLV-1/2 resulta da transmissão de linfócitos infectados, presentes em fluidos corpóreos (sangue, sêmen, secreção vaginal e leite materno), por transfusão de sangue e derivados, uso de drogas endovenosas, transplante de órgãos, relações sexuais desprotegidas, e por transmissão vertical. A transmissão vertical pode ocorrer por via placentária e, principalmente, pelo aleitamento materno.<sup>18-25</sup> A carga proviral do HTLV-1 e o tempo de exposição têm relação com o aumento do risco de transmissão, especialmente na relação sexual ou no aleitamento materno.<sup>26</sup> O risco associado com a transfusão de sangue e derivados

foi significativamente reduzido, com a introdução de triagem sistemática de sangue e órgãos, e pela leucorredução dos componentes sanguíneos.<sup>27,28</sup>

O contato sexual é uma via importante de disseminação dos vírus HTLV-1 e HTLV-2 em zonas urbanas, rurais e indígenas.<sup>12,29,30</sup> No meio urbano, a infecção é mais comum entre mulheres;<sup>31-33</sup> porém, entre comunidades indígenas, a eficiência de transmissão não mostra diferença entre os性os.<sup>12,29,34</sup> A transmissão sexual está associada a práticas de sexo desprotegido, parceria sexual com usuário de droga endovenosa e presença de outras IST.<sup>35-37</sup>

O HTLV-1 e o HTLV-2 distribuem-se em escala mundial.<sup>18</sup> O Brasil apresenta frequências variáveis, entre 0,01 e 1,35% na população geral,<sup>28,38,39</sup> de acordo com a área geográfica e fatores de risco comportamentais.<sup>12,18,40,41</sup> Grupos com maior vulnerabilidade à infecção por ambos os vírus incluem (i) os usuários de drogas endovenosas, (ii) os profissionais do sexo, (iii) os homens que fazem sexo com homens, (iv) os indivíduos submetidos a transfusão sanguínea antes de 1993 e (v) os parceiros sexuais sabidamente portadores de HTLV. A diminuição na prevalência do HTLV-1 entre doadores de sangue ao longo dos anos<sup>28,38</sup> é uma situação privilegiada do Brasil, promovida desde 1993<sup>42</sup> com a regulamentação da obrigatoriedade da triagem do sangue e seus produtos.

Os estudos soroepidemiológicos para HTLV-1/2 baseiam-se na detecção de anticorpos específicos. É importante enfatizar que poucos estudos populacionais foram conduzidos de forma adequada, sendo grande parte da informação epidemiológica sobre HTLV-1/2 decorrente de estudos antigos, os quais, muitas vezes, não definem adequadamente taxas de incidência e prevalência, mostram resultados conflitantes e não permitem a definição de medidas ajustadas de prevenção e controle.<sup>18,39</sup>

O HTLV-2, considerado uma infecção ancestral, encontra-se, aparentemente, bem adaptado aos seres humanos, com raras manifestações clínicas.<sup>5,43-48</sup> O HTLV-2, inclusive, costuma ser utilizado como marcador de migrações humanas, desde a saída das primeiras populações do continente africano.<sup>49,50</sup>

## Aspectos clínicos

Os retrovírus integram-se ao ácido nucleico na célula infectada e estabelecem persistência

viral, levando à manutenção do vírus e aos diferentes desfechos da infecção. O HTLV-1 é associado a um linfoma agressivo, a doença denominada leucemia/linfoma de células T do adulto (*adult T cell leukemia/lymphoma*, ATLL),<sup>51,52</sup> e a uma doença neurodegenerativa, a mielopatia associada ao HTLV-1 (*HTLV-1 associated myelopathy*, HAM).<sup>53-57</sup>

A infecção pelo HTLV-1 mostra grande variedade de interações com o hospedeiro humano e já foram reconhecidas manifestações clínicas importantes no olho,<sup>58-61</sup> pele,<sup>61,62</sup> pulmão,<sup>61,63-65</sup> articulações,<sup>66-68</sup> tireoide,<sup>69,70</sup> coração,<sup>61,71,72</sup> intestino<sup>61,73</sup> e bexiga,<sup>61,74,75</sup> entre outras. O amplo espectro de doenças revela a complexidade clínica da infecção, pelo que requer atenção multidisciplinar no cuidado aos infectados. Não obstante o desfecho clínico das infecções pelo HTLV-1 ser considerado baixo (5%), o número de casos clínicos associados à infecção pelo HTLV-1 pode alcançar um nível maior, e ainda precisa ser mais bem definido.<sup>55</sup> Manifestações clínicas intermediárias podem ser frequentes, antes que ocorra a HAM.<sup>76,77</sup> A carga proviral na infecção pelo HTLV-1 é importante na progressão para doença,<sup>78,79</sup> e é usualmente baixa nos indivíduos assintomáticos quando comparados àqueles que apresentam doenças relacionadas ao HTLV-1.

### Mielopatia associada ao HTLV-1

A HAM ocorre em cerca de 4% dos portadores do HTLV, embora manifestações clínicas possam acometer mais de 10% deles.<sup>77</sup> A HAM se manifesta, predominantemente, na quarta e na quinta décadas de vida, sendo incomum antes dos 20 ou após os 70 anos de idade. Geralmente, ela tem início insidioso e progride lentamente, sobretudo no sexo feminino: a ocorrência de casos de HAM em mulheres é duas a três vezes superior à observada entre homens. Os distúrbios de marcha são consequentes à diminuição gradual da força muscular e da espasticidade dos membros inferiores,<sup>80</sup> levando à necessidade, ao longo do tempo, de auxílio para locomoção (com apoio de bengalas e andadores), podendo evoluir para o uso da cadeira de rodas. O tempo de evolução varia, de meses a décadas. Os sintomas de disfunção vésico-intestinal e sexual podem ser as queixas iniciais do indivíduo adoecido. Geralmente, a HAM se caracteriza por urge-incontinência urinária, constipação intestinal e disfunção erétil na população masculina. O quadro neurológico pode estar associado

a processos multissistêmicos, como dermatites, uveítis, pneumonia, além de alterações cognitivas.<sup>81,82</sup>

O diagnóstico de HAM é deveras importante, seu tratamento precoce pode levar a uma resposta terapêutica mais eficaz<sup>83</sup> e melhor prognóstico, quando instituído até cinco anos após os primeiros sintomas.

Os níveis de carga proviral correlacionam a progressão da doença especialmente com a fraqueza muscular. Apesar de a magnitude da carga proviral no sangue periférico estar associada a HAM, não é o único fator diagnóstico ou prognóstico da patologia.<sup>84</sup> No líquor, a carga proviral pode ser importante para definir a progressão da HAM, visto que as células infectadas pelo HTLV-1 no sistema nervoso central aceleram o processo inflamatório local.<sup>26,85-87</sup> Entretanto, outros marcadores de valor prognóstico deveriam ser avaliados, para identificar pessoas sob maior risco de adoecimento.<sup>88-90</sup>

### Leucemia/linfoma de células T do adulto

A neoplasia de células T periféricas causada pelo HTLV-1 apresenta-se com leucocitose, caracteriza-se pela presença de linfócitos anormais (células em flor – *flower cells*) e, clinicamente, por linfadenopatias, lesões de pele, disfunção de múltiplos órgãos decorrente da invasão das células neoplásicas, além da presença de infecções oportunistas. Elevação dos níveis da enzima lactato desidrogenase e hipercalcemias são características. No Japão, há mais de um milhão de portadores e a incidência de ATLL varia de 0,6 a 0,7 por 1.000 pessoas/ano.<sup>91</sup> O risco de adoecimento é maior em homens, e os sintomas têm início 20 a 30 anos após a infecção.<sup>92</sup> Raramente a ATLL ocorre antes dos 30 anos de idade e tende a aumentar até os 70 anos. Ainda no Japão, onde a probabilidade de desenvolver ATLL é de 5%, são considerados fatores de risco (i) a transmissão materna, (ii) a idade mais avançada, (iii) o aumento da carga proviral no sangue periférico, (iv) o histórico familiar de ATLL e (v) o teste prévio positivo para anti-HTLV-1.<sup>93,94</sup> A ATLL é rara em outros países, não chegando a 2% dos casos,<sup>95</sup> apesar de evidências da falta de diagnóstico.<sup>96,97</sup>

São reconhecidas quatro formas clínicas da ATLL,<sup>98</sup> que levam em consideração a presença e a gravidade das manifestações leucêmicas, além de exames laboratoriais alterados, como aumento de lactato desidrogenase e hipercalcemias. Essa classificação é descrita na Figura 1, e os fatores que predizem pior

Classificação e frequência	Manifestações clínicas	Sobrevida mediana	Diagnóstico	Outros achados
Aguda (42 a 47%)	Forma leucêmica, agressiva, leucometria, linfonodomegalia generalizada.	6 meses	Necessita confirmação histológica se <5% de linfócitos anormais	Hipercalcemia, fraturas, dores ósseas, exantema cutâneo, elevação de fosfatase alcalina sem causa aparente
	Lesões da pele, ósseas, infiltrados pulmonares, envolvimento do sistema nervoso central <sup>a</sup> (10% dos casos).			
Linfomatosa (19%)	Curso rápido, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, lesões de pele como exantema eritematoso, pápulas e nódulos.	10 meses	Necessita confirmação histológica se <5% de linfócitos anormais	Hipercalcemia menos frequente, raras células tumorais circulantes
Crônica (19%); favorável (indolente)	Curso lento, exantema cutâneo esfoliativo, linfocitose absoluta por linfócitos T.	4 anos	Necessita confirmação histológica se <5% de linfócitos anormais	Células em flor podem ser observadas, lactato desidrogenase aumentada, hipercalcemia ausente
Desfavorável	Curso rápido	15 meses	Necessita confirmação histológica se <5% de linfócitos anormais	Ureia e lactato desidrogenase aumentadas, albumina diminuída, células em flor podem ser observadas
Smoldering (6%)	Curso lento, leucometria normal, lesões de pele e pulmão	4 anos	Necessita confirmação histológica se <5% de linfócitos anormais	Células em flor podem ser observadas (5% ou mais) no sangue periférico, sem hipercalcemia

Fonte: adaptado de Nosaka et al. 2017;<sup>23</sup> Iwanaga et al. 2010;<sup>24</sup> Phillips et al. 2010;<sup>25</sup> Rosadas et al. 2020.<sup>26</sup>

Nota: a) Necessidade de quimioterapia intratecal.

**Figura 1 – Classificação e características da leucemia/linfoma de células T do adulto**

prognóstico, incluindo os acima mencionados, encontram-se na Figura 2.<sup>51,98-101</sup>

#### Alterações dermatológicas no indivíduo com HTLV

Além das manifestações clínicas classicamente associadas ao HTLV-1, tais como a dermatite infecciosa e as manifestações cutâneas da ATLL, outras afecções dermatológicas atribuídas à infecção têm sido descritas como formas graves de escabiose (especialmente em coinfectados pelo HIV-1),<sup>102</sup> ictiose, dermatite seborreica e dermatofitoses.<sup>103</sup>

No início, a dermatite infecciosa foi descrita em crianças jamaicanas infectadas pelo HTLV-1,<sup>104</sup> principalmente na transmissão vertical, embora a doença também possa afetar adolescentes e adultos.<sup>105</sup> A dermatite infecciosa se caracteriza por lesões eritemato-descamativas, que atingem principalmente o couro cabeludo, regiões retro-auriculares, pescoço, face, axilas e virilhas. Geralmente, ela está associada à infecção por bactérias Gram-positivas, como *Streptococcus beta-hemoliticus* e *Staphylococcus aureus*. Segundo um estudo de série de casos demonstrou, quase metade dos indivíduos que tiveram acompanhamento de longo prazo também

foram diagnosticados com HAM.<sup>106</sup> O diagnóstico diferencial inclui outras causas de eczema crônico, como dermatite atópica e dermatite seborreica.<sup>106</sup> Presença das lesões características, rinorreia crônica, dermatite crônica recidivante e sorologia positiva para HTLV são os principais critérios para diagnóstico da dermatite infecciosa, cujo tratamento consiste na administração de antibióticos associada com uso tópico de corticosteroides, combinados ou não com antifúngicos.

As alterações dermatológicas na ATLL são bastante variadas (eritrodermia, pápulas, nódulos, lesões infiltrantes ou placas eritematosas) e dependem do estágio da doença; nodulações são mais frequentes nas formas graves, especialmente na forma aguda, linfomatosa, ou cutânea primária tumoral.<sup>107</sup> As lesões podem ter evolução indolente, e modificar-se com uso de corticosteroides. A avaliação histopatológica é essencial para o diagnóstico específico.

#### Uveíte no indivíduo com HTLV-1

No Japão, a uveíte foi relatada pela primeira vez em 1989.<sup>108</sup> Mais comum em pessoas na idade até 50 anos e um pouco mais frequente em mulheres, sua incidência exata entre portadores de HTLV-1 permanece incerta.

'Status performance' ruim
Aumento da lactato desidrogenase
Presença de quatro ou mais lesões de pele
Hipercalcemia
Idade acima de 40 anos
Trombocitopenia
Eosinofilia
Envolvimento de medula óssea
Aumento sérico do nível de interleucina 5
Expressão de receptor de quimiocina C-C tipo 4 (CCR4)
Expressão de genes da proteína relacionada à resistência pulmonar
Mutação da proteína 53 (p53)
Deleção da proteína 16 (p16)
Dosagem de receptor de interleucina 2 solúvel, principalmente após transplante alógénico de células progenitoras hematopoiéticas
Presença da expressão de linfócitos T-CD30+ ( <i>cluster designation</i> ) positivo nas células tumorais (com características polilobadas e aberrações cromossômicas), considerada como marcador tumorigênico da doença

Fonte: adaptado de Iwanaga et al. 2010.<sup>94</sup>

**Figura 2 – Fatores de predição de pior prognóstico da leucemia/linfoma de células T do adulto**

A doença se manifesta por distúrbios visuais, incluindo ‘moscas volantes’ e visão embaçada ou nebulosa; e é bilateral em quase metade das pessoas afetadas.<sup>109</sup> Os sinais oculares incluem: irite; opacidades vítreas; vasculite da retina; e hemorragias e exsudatos da retina. Há uma boa resposta do paciente aos corticosteroides tópicos ou sistêmicos, embora a recidiva seja comum com a descontinuidade da terapia.

#### Coinfecções no indivíduo com HTLV

O indivíduo infectado pelo HTLV pode apresentar algumas coinfecções, com maior frequência que a população geral, seja pelo compartilhamento de vias de infecção, seja como consequência das alterações imunológicas induzidas pela própria infecção. Além disso, o HTLV pode alterar a história natural de algumas infecções, nas situações de coinfecção.

Na coinfecção pelo HIV, por exemplo, as evidências sugerem um papel neutro ou mesmo protetor para os coinfetados pelo HTLV-2.<sup>110</sup> Entretanto, se essa coinfecção é provocada pelo HTLV-1, os dados existentes evidenciam maior risco de morte, tanto em adultos como em crianças coinfetadas.<sup>111</sup> As razões desses achados não são muito claras, sendo uma hipótese explicativa o retardado na introdução da terapia antirretroviral, devido à elevação na contagem de

células T-CD4+ causada pelo HTLV-1, sem benefícios clínicos. Indivíduos coinfetados, tratados com antirretrovirais e com supressão da viremia do HIV, apresentam sobrevida similar aos mono-infetados nas mesmas condições; porém, naqueles com carga viral detectável, a sobrevida é significativamente menor para os coinfetados.<sup>112</sup>

Sobre a coinfecção pelo vírus da hepatite C, os dados existentes são conflitantes: enquanto alguns estudos demonstram elevação da viremia do vírus da hepatite C e menor probabilidade de *clearance* espontâneo da infecção,<sup>113</sup> outros sugerem maior chance de eliminação desse vírus em coinfetados pelo HIV e HTLV, provavelmente devido à imunomodulação provocada pelo HTLV nesse grupo de indivíduos, consequente à elevada produção de citocinas pró-inflamatórias.<sup>114</sup> Ademais, há estudos sugestivos de menor dano hepático em indivíduos triplamente infectados – com o HIV, o HTLV e o vírus da hepatite C – e maior chance de *clearance* espontâneo do vírus da hepatite C.<sup>115,116</sup>

Indivíduos portadores de coinfecção HTLV-1 e *Strongyloides stercoralis* sofrem impacto negativo no curso de ambas as infecções, tornando-se mais suscetíveis a formas mais graves de estrongiloidíase, resistência terapêutica, além de apresentarem maior

Indivíduos com manifestações clínicas compatíveis com as doenças associadas ao HTLV-1/2
Doadores de sangue, órgãos ou tecidos
Receptores de órgãos ou tecidos
Familiares e parceiros sexuais de portadores de HTLV-1/2
Indivíduos com suspeita ou com infecções sexualmente transmissíveis
Indivíduos com infecções transmitidas pelo sangue
Gestantes
Usuários de drogas endovenosas
Casos de exposição ocupacional a sangue ou material biológico, como, por exemplo, acidente com material perfurocortante
Indivíduos infectados por <i>Strongyloides stercoralis</i>
Indivíduos infectados com <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Indivíduos com leucemia ou linfoma

**Figura 3 – Indicações de testagem laboratorial para o vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1/2)**

carga proviral do HTLV-1 e maior risco de transmissão vertical do HTLV.<sup>117-126</sup>

Indivíduos com HTLV-1 apresentam maior risco de infecção por *Mycobacterium tuberculosis*,<sup>127-132</sup> sendo o impacto clínico dessa coinfeção, todavia, carente de esclarecimento.

## Diagnóstico

No Brasil, a testagem rotineira para HTLV-1/2 em doadores de sangue e de órgãos vem sendo realizada desde 1993 e 2009, respectivamente.<sup>42,133</sup> Em ambos os casos, a infecção é critério de exclusão do doador. No Brasil, apesar de não haver uma política nacional de triagem para HTLV-1/2 no pré-natal, o exame é feito como rotina em alguns estados do país. A Portaria MS/SCTIE nº 23, de 31 de maio de 2016, incluiu o teste *western blot* e a reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*, PCR) para confirmação da infecção pelo HTLV-1 em pessoas com suspeita de ATLL atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS).<sup>134</sup> A Figura 3 apresenta as indicações da testagem para HTLV-1/2. O diagnóstico laboratorial da infecção deve-se realizar mediante testes de triagem, seguidos de testes confirmatórios em amostra de sangue diferente quando o resultado do teste de triagem for positivo<sup>135-137</sup> (Figura 4).

Os testes de triagem são usados para detecção de anticorpos contra HTLV-1/2 no plasma ou soro. As técnicas laboratoriais para a realização desses testes incluem (i) a reação imunoenzimática, (ii) a quimioluminescência e (iii) a aglutinação de

partículas.<sup>136</sup> Os testes de triagem apresentam elevada sensibilidade e o resultado negativo exclui a infecção – a não ser que haja evidência de exposição recente ao vírus, quando é recomendável repetir o exame após 90 dias.<sup>24,25</sup> A especificidade dos testes de triagem no Brasil varia de 92 a 99,5%. É recomendada a realização de testes confirmatórios para exclusão de resultados falso-positivos em exame de triagem.<sup>136-138</sup>

Os testes confirmatórios identificam anticorpos contra diferentes抗ígenos do HTLV-1 e do HTLV-2, ou amplificam e identificam material genético proviral, geralmente em linfócitos do sangue periférico. São testes confirmatórios e de tipagem viral (i) o *western blot*, (ii) o imunoensaio em linha (*line immuno assay*, LIA) e (iii) a PCR.<sup>136</sup>

Habitualmente, o *western blot* e o LIA são suficientes para o diagnóstico; porém, em alguns casos, pode ocorrer resultado indeterminado ou indefinição quanto ao tipo do HTLV,<sup>139-149</sup> mais frequentemente em indivíduos infectados pelo HTLV-2 ou HIV-1 ou ambos.<sup>141,150</sup> O LIA apresenta maior acurácia na confirmação da infecção por HTLV-1 e HTLV-2,<sup>150,151</sup> quando comparado ao *western blot*.<sup>150,152</sup> Resultados indeterminados ou não tipados pelo *western blot* ou LIA devem ser submetidos a PCR qualitativo ou quantitativo: são utilizados o *nested* PCR (nPCR) e a PCR em tempo real (*quantitative PCR*, qPCR). A RT-PCR permite não só a quantificação da carga proviral de HTLV-1/2, mas também a estratificação do risco de o indivíduo desenvolver doenças associadas ao HTLV-1.<sup>26,93,94,142,153-155</sup> A detecção de RNA viral não é

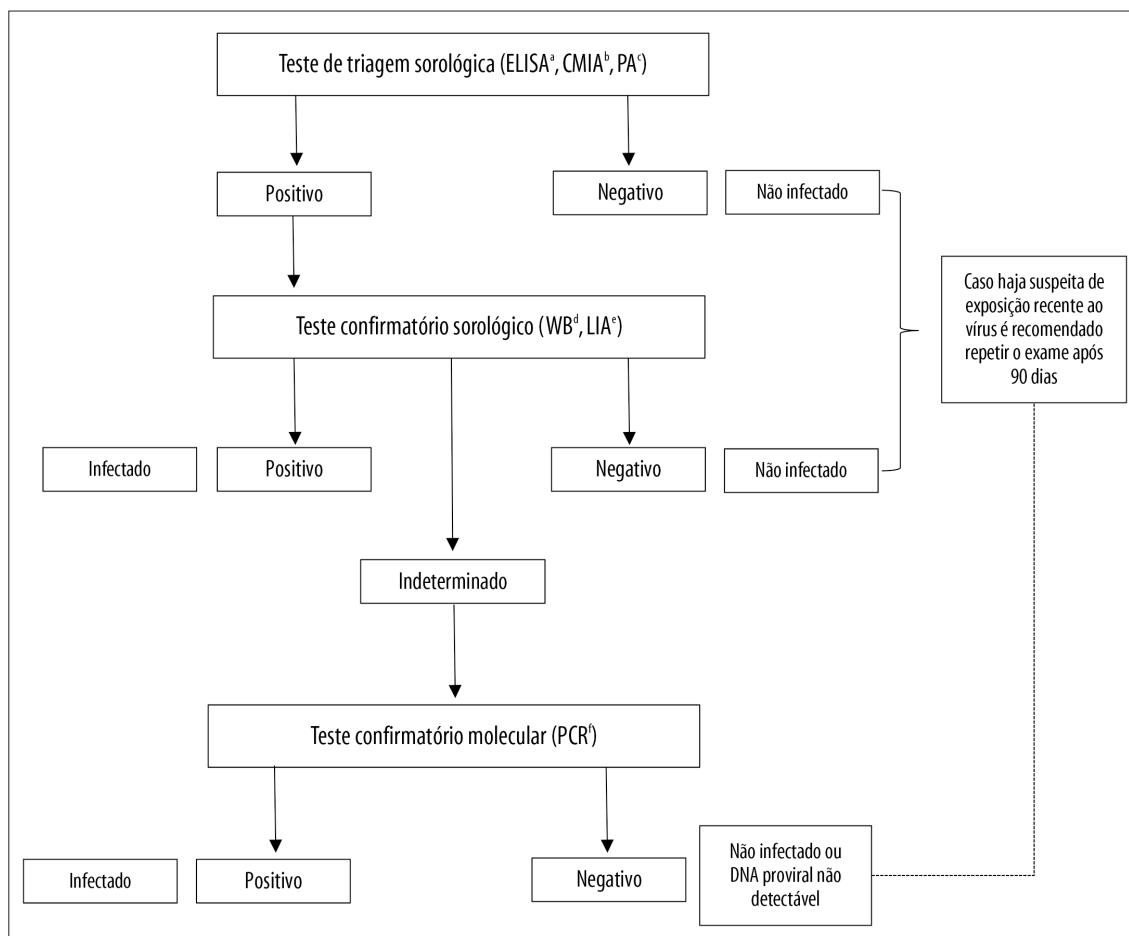
utilizada na rotina clínica, uma vez que a viremia é baixa ou ausente, mesmo em indivíduos com HAM.<sup>156,157</sup>

Até o momento desta publicação, um teste molecular para HTLV-1/2 não está disponível comercialmente. Os testes utilizados são artesanais, sendo necessária validação prévia.<sup>155,158-161</sup> A ausência de testes comerciais e de padronização de protocolos nacionais dificulta a implementação da testagem molecular na rotina e a comparação de resultados obtidos em diferentes laboratórios.<sup>162,163</sup> Alguns indivíduos infectados pelo HTLV-1/2 podem apresentar carga proviral indetectável.<sup>164-166</sup> Nestes casos, é possível realizar o nPCR, de maior sensibilidade que o RT-PCR. Outra alternativa está na realização de teste confirmatório sorológico (caso ainda não realizado) ou na solicitação de amostras consecutivas para acompanhamento.<sup>148</sup>

A duração da janela imunológica na infecção por HTLV-1/2 tem-se evidenciado no aparecimento de anticorpos entre 16 e 39 dias após o transplante de órgãos, e o material genético proviral, entre 16 e 23 dias pós-infecção.<sup>167</sup> Estudo realizado com indivíduos infectados por transfusão sanguínea observou uma mediana de soroconversão de 51 dias (36 a 72 dias).<sup>25</sup> Convém ressaltar que as metodologias disponíveis quando esse estudo foi desenvolvido não apresentavam a mesma sensibilidade dos métodos diagnósticos atuais.<sup>168</sup>

## Tratamento

A terapia da infecção pelo HTLV-1 consiste em intervenções direcionadas às complicações resultantes da doença.<sup>169,170</sup> Em 2016, a Conitec,<sup>170</sup> e em 2019-2020, a



Notas: a) ELISA: ensaio imunoenzimático; b) CMIA: quimioluminescência; c) PA: aglutinação de partículas; d) WB: *western blot*; e) LIA: imunoensaio em linha; f) PCR: reação em cadeia da polimerase.

**Figura 4 – Recomendações para o diagnóstico laboratorial da infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1/2)**

Sociedade Internacional de Retrovírologia publicaram recomendações para o tratamento de ATLL e HAM.<sup>171,172</sup> O uso da zidovudina associado a interferon alfa foi autorizado para o tratamento de ATLL mediante a publicação da Portaria MS/SVS nº 54, em 18 de julho de 2016.<sup>2,170</sup> Os regimes terapêuticos variam de acordo com a apresentação clínica, a progressão dos sintomas e a disponibilidade local dos medicamentos.

As pessoas infectadas devem ser acompanhadas no serviço especializado para receber atendimento de suporte psicológico, com atenção especial para o diagnóstico de manifestações clínicas precoces das diversas manifestações associadas à infecção.

### Vigilância, prevenção e controle

Ainda que tenha sido descrita há algumas décadas, a infecção pelo HTLV permanece relativamente desconhecida pela população geral e por profissionais de saúde. Nos serviços que atendem as pessoas infectadas, a abordagem deve-se focar não apenas nos aspectos relacionados ao risco de adoecimento,<sup>173</sup> mas também na orientação sobre prevenção da transmissão da doença.

Após um diagnóstico positivo para a infecção pelo HTLV-1/2, os contatos sexuais devem ser convidados a se submeter a triagem sorológico, e aqueles com testes positivos devem ser encaminhados para aconselhamento e seguimento apropriado. Tal aconselhamento deve incluir informações sobre a cronicidade da infecção e a relevância do seguimento clínico de longo prazo.<sup>169,174</sup> É importante esclarecer as manifestações clínicas iniciais e sua progressão, os mecanismos de transmissão e sua prevenção. A doação de sangue, sêmen, órgãos sólidos ou tecidos não é recomendada, assim como o aleitamento materno.

Nos serviços de atendimento a pessoas infectadas pelo HIV e outras IST, é importante incluir o rastreamento do HTLV na rotina do cuidado. O indivíduo infectado pelo HTLV deve ser orientado sobre risco de transmissão sexual, parcerias性uais sorodiscordantes e uso de preservativo – este pode ter seu uso interrompido durante o período fértil, quando houver desejo de engravidar.<sup>174</sup>

No Brasil, dada a escassez de material disponível para os profissionais de saúde e a população geral, várias iniciativas vêm sendo desenvolvidas por grupos acadêmicos e organizações não governamentais para disseminação da informação sobre o HTLV-1/2.

Entre as organizações e iniciativas com esse propósito, destacam-se: o Núcleo de Apoio à Pesquisa em Retrovírus (NAP-Retrovírus) da Universidade de São Paulo; os Cadernos da Fundação Hemominas sobre infecção pelo HTLV; a Associação HTLVida; e o Grupo Vitamóre – Associação dos Portadores do HTLV.

A inexistência de um registro nacional de casos prejudica o entendimento do real cenário da infecção no país e, por conseguinte, a implementação de políticas de saúde pública específicas. Cumpre destacar que a notificação de casos é um dos pilares das ações de enfrentamento e pesquisa sobre o HTLV-1 em países como Japão, Inglaterra, Espanha e a ilha de Martinica.<sup>175-178</sup>

### Populações especiais

#### Gestantes

No Brasil, a prevalência do HTLV-1/2 em gestantes pode chegar a 1% em determinadas regiões do país (Tabela 1).<sup>159,179-196</sup> Apesar da existência de relatos sobre o desenvolvimento de doenças associadas ao HTLV na gestação (HAM, ATLL), não há evidências consistentes sobre o impacto da infecção no ciclo gravídico-puerperal.<sup>23</sup> Contudo, a infecção na infância está associada a risco aumentado de desenvolvimento de doenças associadas ao HTLV-1, com destaque para a ATLL, esta de elevada letalidade.<sup>23,197,198</sup> Sendo assim, a prevenção da transmissão vertical é de extrema importância para a redução da incidência de doenças associadas ao vírus.<sup>23,96,137</sup>

Como o aleitamento materno é, sabidamente, a principal via de transmissão vertical do HTLV-1/2<sup>135,199-204</sup> e ainda não existe uma vacina de combate à infecção, sequer tratamento curativo, é contraindicada a amamentação em mães infectadas pelo vírus. Para essas mulheres, recomenda-se o uso de inibidores da lactação e o provimento de fórmulas lácteas infantis.<sup>2</sup> Apesar de a triagem para infecção pelo HTLV-1/2 no pré-natal não estar prevista no SUS, é recomendável a testagem para o vírus em gestantes, seguida de acolhimento para as mulheres infectadas e seus familiares, permitindo a implementação efetiva de medidas de prevenção da transmissão.

#### Populações indígenas

As vias de transmissão vertical e sexual são importantes para a manutenção do HTLV em comunidades epidemiologicamente fechadas ou semi fechadas,

como ocorre com o HTLV-2c, este prevalente entre indígenas residentes na Amazônia brasileira e em áreas urbanas.<sup>12,13,205-209</sup> Cabe lembrar que a infecção intrafamiliar nas comunidades Kayapó se expressa na transmissão do vírus entre duas ou três gerações, e em mais de 20% das crianças com menos de 9 anos infectadas.<sup>12</sup> A transmissão vertical mantém o vírus em alta endemicidade, uma vez que os procedimentos usuais de não amamentação por mães infectadas, comumente, não são obedecidos.<sup>205</sup> O aumento das evidências de doenças associadas ao HTLV-2<sup>5,43-48</sup> requer atenção especial às comunidades indígenas

localizadas em áreas de alta endemicidade do vírus, na Amazônia brasileira.<sup>39</sup>

## Conclusões

Apesar de a infecção pelo HTLV ser negligenciada, o Brasil conta com iniciativas direcionadas ao enfrentamento da infecção e doença pelo HTLV-1. Os agravos com consequências clínicas relevantes, como a mielopatia associada ao HTLV-1 e a leucemia/linfoma de células T, podem ser minorados com o acesso aos serviços no SUS. Os casos de baixa complexidade podem ser

**Tabela 1 – Prevalência da infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes, em diferentes estados do Brasil**

Região/Estado	Prevalência (%)	n	Referência <sup>a</sup>
<b>Norte</b>			
Pará	0,6	324	Guerra et al. 2018 <sup>188 b</sup>
	0,3	13.382	Sequeira et al. 2012 <sup>192</sup>
Amazonas	0	674	Machado Filho et al. 2010 <sup>194</sup>
<b>Nordeste</b>			
Alagoas	0,2	54.813	Moura et al. 2015 <sup>179</sup>
	0,14	692	Boa-Sorte et al. 2014 <sup>190 c</sup>
	1,05	2.766	Mello et al. 2014 <sup>191</sup>
Bahia	0,98	408	Magalhães et al. 2008 <sup>195</sup>
	0,84	6.754	Bittencourt et al. 2001 <sup>183</sup>
	0,88	1.024	Santos et al. 1995 <sup>185</sup>
Maranhão	0,7	713	Mendes et al. 2020 <sup>186</sup>
	0,3	2.044	Guimarães de Souza et al. 2012 <sup>193</sup>
Ceará	0,12	814	Broutet et al. 1996 <sup>184</sup>
<b>Centro-Oeste</b>			
Mato Grosso do Sul	0,13	116.689	Dal Fabbro et al. 2008 <sup>196</sup>
	0,1	32.512	Figueiró Filho et al. 2007 <sup>180</sup>
Goiás	0,1	15.485	Oliveira et al. 2006 <sup>181</sup>
<b>Sudeste</b>			
Rio de Janeiro	0,74	1.628	Barmpas et al. 2019 <sup>187</sup>
	0,66	1.204	Monteiro et al. 2014 <sup>189</sup>
São Paulo	0,1	913	Olbrich Neto et al. 2004 <sup>182</sup>
<b>Sul</b>			
Paraná	0,31	643	Medeiros et al. 2018 <sup>159 d</sup>

Notas: a) Foram incluídos apenas estudos com testes confirmatórios para infecção pelo HTLV-1/2; b) Gestantes adolescentes; c) Estudo com amostras de sangue em papel-filtro; d) Gestantes de alto risco.

acompanhados nos centros de saúde e, quando necessário, encaminhados aos centros especializados, para tratamento, reabilitação e apoio social. A despeito das graves consequências que a infecção possa acarretar à vida das pessoas, seu controle ainda representa um desafio para a saúde pública. Estudos epidemiológicos nacionais, desenvolvimento de testes diagnósticos comerciais e protocolos clínicos com novas opções terapêuticas podem contribuir para a definição de políticas públicas e ações específicas na abordagem, prevenção, controle e tratamento adequados da infecção pelo HTLV-1/2 no Brasil.

## Contribuição dos autores

Rosadas C, Brites C, Arakaki-Sanchez D, Casseb J e Ishak R contribuíram com a concepção, delineamento, redação e revisão crítica do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

## Agradecimento

Aos membros do grupo técnico de especialistas responsáveis pela elaboração do PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST em 2020.

## Referências

1. Ministério da Saúde (BR). Portaria MS/SCTIE no 42, de 5 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 out 8 [citado 2020 out 15]; Seção I:88. Disponível em: [https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/44303574/do1-2018-10-08-portaria-n-42-de-5-de-outubro-de-2018-44303438](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/44303574/do1-2018-10-08-portaria-n-42-de-5-de-outubro-de-2018-44303438)
2. Ministério da Saúde (BR). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 jun 14]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>
3. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1980 Dec [citado 2020 Oct 15]; 77(12):7415-9. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.77.12.7415>
4. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Reitz MS, Kalyanaraman VS, Gallo RC. Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sézary T-cell leukaemia. Nature [Internet]. 1981 Nov [citado 2020 Oct 15]; 294:268-71. Available from: <https://doi.org/10.1038/294268a0>
5. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. Science [Internet]. 1982 Nov [cited 2020 Oct 15]; 218(4572):571-3. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.6981847>
6. Gallo RC. History of the discoveries of the first human retroviruses: HTLV-1 and HTLV-2. Oncogene [Internet]. 2005 Sep [cited 2020 Oct 15]; 24(39):5926-30. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208980>
7. International Committee on Taxonomy of Viruses - ICTV. Taxonomy history: primate T-lymphotropic virus 1 [Internet]. [S.I.]: ICTV; 2017 [cited 2020 Oct 15]. Available from: [https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?tax-node\\_id=19911434&src=NCBI&ictv\\_id=19911434](https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?tax-node_id=19911434&src=NCBI&ictv_id=19911434)
8. Miura T, Fukunaga T, Igarashi T, Yamashita M, Ido E, Funahashi S, et al. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to the anthropological background. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1994 Feb [cited 2020 Oct 15]; 91(3):1124-7. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.91.3.1124>
9. Vidal AU, Gessain A, Yoshida M, Mahieux R, Nishioka K, Tekaia F, et al. Molecular epidemiology of HTLV type I in Japan: evidence for two distinct ancestral lineages with a particular geographical distribution. AIDS Res Hum Retroviruses [Internet]. 1994 Nov [cited 2020 Oct 15]; 10(11):1557-66. Available from: <https://doi.org/10.1089/aid.1994.10.1557>

10. Van Dooren S, Salemi M, Vandamme AM. Dating the origin of the African human T-cell lymphotropic virus type-i (HTLV-I) subtypes. *Mol Biol Evol [Internet]*. 2001 Apr [cited 2020 Oct 15]; 18(4):661-71. Available from: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a003846>
11. Hall WW, Takahashi H, Liu C, Kaplan MH, Ijichi S, Nagashima K, et al. Multiple isolates and characteristics of human T-cell leukemia virus type II. *J Virol [Internet]*. 1992 Apr [cited 2020 Oct 15]; 66(4):2456-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC289041/>
12. Ishak R, Harrington WJ, Azevedo VN, Eiraku N, Ishak MO, Guerreiro JF, et al. Identification of human T cell lymphotropic virus type IIA infection in the Kayapo, an indigenous population of Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses [Internet]*. 1995 Jul [cited 2020 Oct 15]; 11(7):813-21. Available from: <https://doi.org/10.1089/aid.1995.11.813>
13. Eiraku N, Novoa P, Costa Ferreira M, Monken C, Ishak R, Costa Ferreira O, et al. Identification and characterization of a new and distinct molecular subtype of human T-cell lymphotropic virus type 2. *J Virol [Internet]*. 1996 Mar [cited 2020 Oct 15]; 70(3):1481-92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC189969/>
14. Vandamme AM, Salemi M, Van Brussel M, Liu HF, van Laethem K, van Ranst M, et al. African origin of human T-lymphotropic virus type 2 (HTLV-2) supported by a potential new HTLV-2d subtype in Congolese Bambuti Efe Pygmies. *J Virol [Internet]*. 1998 May [cited 2020 Oct 15]; 72(5):4327-40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC109663/>
15. Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, Garcia AD, Shanmugam V, Tamoufe U, et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]*. 2005 May [cited 2020 Oct 15]; 102(22):7994-9. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.0501734102>
16. Perzova R, Benz P, Abbott L, Welch C, Thomas A, Ghoul RW, et al. Short communication: no evidence of HTLV-3 and HTLV-4 infection in New York State subjects at risk for retroviral infection. *AIDS Res Hum Retroviruses [Internet]*. 2010 Nov [cited 2020 Oct 15]; 26(11):1229-31. Available from: <https://doi.org/10.1089/aid.2010.0079>
17. Duong YT, Jia H, Lust JA, Garcia AD, Tiffany AJ, Heneine W, et al. Short communication: Absence of evidence of HTLV-3 and HTLV-4 in patients with large granular lymphocyte (LGL) leukemia. *AIDS Res Hum Retroviruses [Internet]*. 2008 Dec [cited 2020 Oct 15]; 24(12):1503-5. Available from: <https://doi.org/10.1089/aid.2008.0128>
18. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol [Internet]*. 2012 Nov [cited 2020 Oct 15]; 3:388. Available from: <https://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2012.00388>
19. Ishak R, Vallinoto ACR, Azevedo VN, Lewis M, Hall WW, Ishak MOG. Molecular evidence of mother-to-child transmission of HTLV-IIc in the Kararaó Village ( Kayapo ) in the Amazon Region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop [Internet]*. 2001 [cited 2020 Oct 15]; 34(6):519-25. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822001000600004>
20. Moriuchi M, Moriuchi H. Seminal fluid enhances replication of human T-cell leukemia virus type 1: implications for sexual transmission. *J Virol [Internet]*. 2004 Nov [cited 2020 Oct 15]; 78(22):12709-11. Available from: <https://dx.doi.org/10.1128/JVI.78.22.12709-12711.2004>
21. Lairmore MD, Anupam R, Bowden N, Haines R, Haynes RAH, Ratner L, et al. Molecular determinants of human T-lymphotropic virus type 1 transmission and spread. *Viruses [Internet]*. 2011 Jul [cited 2020 Oct 15]; 3(7):1131-65. Available from: <https://dx.doi.org/10.3390/V3071131>
22. Mendoza C, Roc L, Benito R, Reina G, Ramos JM, Gómez C, et al. HTLV-1 infection in solid organ transplant donors and recipients in Spain. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2019 Aug [cited 2020 Oct 15]; 19:706. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4346-z>
23. Rosadas C, Taylor GP. Mother-to-child HTLV-1 transmission: unmet research needs. *Front Microbiol [Internet]*. 2019 May [cited 2020 Oct 15]; 10:999. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00999>
24. Cook LBM, Melamed A, Demontis MA, Laydon DJ, Fox JM, Tosswill JHC, et al. Rapid dissemination of human T-lymphotropic virus type 1 during primary infection in transplant recipients. *Retrovirology [Internet]*. 2016 Jan [cited 2020 Oct 15]; 13:3. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12977-015-0236-7>
25. Manns A, Wilks RJ, Murphy EL, Haynes G, Barnett M, Hanchard B, et al. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. *Int J Cancer [Internet]*. 1992 Jul [cited 2020 Oct 15]; 51(6):886-91. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.2910510609>

26. Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, Kodama D, Takenouchi N, Moritoyo T, Hashiguchi S, et al. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* [Internet]. 1998 Dec [cited 2020 Oct 15]; 4(6):586-93. Available from: <https://doi.org/10.3109/13550289809114225>
27. Dias-Bastos MR, Oliveira CDL, Carneiro-Proietti ABF. Decline in prevalence and asymmetric distribution of human T cell lymphotrophic virus 1 and 2 in blood donors, State of Minas Gerais, Brazil, 1993 to 2007. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2010 Nov-Dec [cited 2020 Oct 15]; 43(6):615-9. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000600002>
28. Carneiro-Proietti ABF, Sabino EC, Leão S, Salles NA, Loureiro P, Sarr M, et al. Human T-lymphotropic virus type 1 and type 2 seroprevalence, incidence, and residual transfusion risk among blood donors in Brazil during 2007-2009. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2012 Oct [cited 2020 Oct 15]; 28(10):1265-72. Available from: <https://doi.org/10.1089/aid.2011.0143>
29. Lairmore MD, Jacobson S, Gracia F, De BK, Castillo L, Larreategui M, et al. Isolation of human T-cell lymphotropic virus type 2 from Guaymi Indians in Panama. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1990 Nov [cited 2020 Oct 15]; 87(22):8840-4. Available from: <https://dx.doi.org/10.1073%2Fpnas.87.22.8840>
30. Nunes D, Boa-Sorte N, Grassi MFR, Taylor GP, Teixeira MG, Barreto ML, et al. HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador, the city with the highest HTLV-1 prevalence in Brazil. *PLoS One* [Internet]. 2017 Feb [cited 2020 Oct 15]; 12:e0171303. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171303>
31. Costa CA, Furtado KYO, Ferreira LSC, Almeida DS, Linhares AC, Ishak R, et al. Familial Transmission of Human T-cell Lymphotropic Virus: Silent Dissemination of an Emerging but Neglected Infection. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2013 Jun [cited 2020 Oct 15]; 7:e2272. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002272>
32. Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2020 Oct 15]; 84(2):327-35. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.23181>
33. Hananiya HS, Ella EE, Aminu M, Anyanwu NCJ. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus and the socio-demographic and risk factors associated with the infection among post-natal clinics women in Zaria, Nigeria. *J Immunoassay Immunochem* [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 15]; 40(5):485-94. Available from: <https://doi.org/10.1080/15321819.2019.1636817>
34. Braço ILJ, Sá KSG, Waqasi M, Queiroz MAF, Silva ANR, Cayres-Vallinoto IMV, et al. High prevalence of human T-lymphotropic virus 2 (HTLV-2) infection in villages of the Xikrin tribe (Kayapo), Brazilian Amazon region. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019 May [cited 2020 Oct 15]; 19(1):459. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4041-0>
35. Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Brathwaite A, Holding-Cobham M, Waters D, et al. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med* [Internet]. 1989 Oct [cited 2020 Oct 15]; 111(7):555-60. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-111-7-555>
36. La Rosa AM, Zunt JR, Peinado J, Lama JR, Ton TGN, Suarez L, et al. Retroviral infection in Peruvian men who have sex with men. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009 Jul [cited 2020 Oct 15]; 49(1):112-7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1086%2F599609>
37. Zunt JR, La Rosa AM, Peinado J, Lama JR, Suarez L, Pun M, et al. Risk factors for HTLV-II infection in Peruvian men who have sex with men. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2006 May [cited 2020 Oct 15]; 74(5):922-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=16687704>
38. Galvão-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Júnior OC, Franco LG, et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion* [Internet]. 1997 Feb [cited 2020 Oct 15]; 37(2):242-3. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1997.37297203532.x>
39. Ishak R, Ishak MOG, Vallinoto ACR. The challenge of describing the epidemiology of HTLV in the Amazon region of Brazil. *Retrovirology* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Oct 15]; 17:4. Available from: <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs12977-020-0512-z>
40. Einsiedel L, Woodman RJ, Flynn M, Wilson K, Cassar O, Gessain A. Human T-lymphotropic virus type 1 infection in an indigenous Australian population: epidemiological insights from a hospital-based cohort study. *BMC Public Health* [Internet]. 2016

- Aug [cited 2020 Oct 15]; 16:787. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3366-5>
41. Paiva AM, Assone T, Haziot MEJ, Smid J, Fonseca LAM, Luiz OC, et al. Risk factors associated with HTLV-1 vertical transmission in Brazil: longer breastfeeding, higher maternal proviral load and previous HTLV-1-infected offspring. *Sci Rep* [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 15]; 8:7742. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25939-y>
  42. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS n. 1376, de 19 de novembro de 1993. Aprova alterações na Portaria no 721/GM, de 09.08.89, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 1993 dez 2 [citado 2020 out 15]; Seção I:18405. Disponível em: [http://red sang.ial.sp.gov.br/site/docs\\_leis/ps/ps29.pdf](http://red sang.ial.sp.gov.br/site/docs_leis/ps/ps29.pdf)
  43. Hjelle B, Appenzeller O, Mills R, Appenzeller O, Jahnke R, Alexander S, et al. Chronic neurodegenerative disease associated with HTLV-II infection. *Lancet* [Internet]. 1992 Mar [cited 2020 Oct 15]; 339(8794):645-6. Available from: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90797-7](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90797-7)
  44. Zucker-Franklin D, Hooper WC, Evatt BL. Human lymphotropic retroviruses associated with mycosis fungoides: evidence that human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) as well as HTLV-I may play a role in the disease. *Blood* [Internet]. 1992 Sep [cited 2020 Oct 15]; 80(6):1537-45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1520878/>
  45. Maytal J, Horowitz S, Lipper S, Poiesz B, Wang CY, Siegal FP. Progressive nemaline rod myopathy in a woman coinfectied with HIV-1 and HTLV-2. *Mt Sinai J Med*. 1993 May;60(3):242-6.
  46. Peters AA, Oger JJ, Coulthart MB, Waters DJ, Cummings HJ, Dekaban GA. An apparent case of human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II)-associated neurological disease: a clinical, molecular, and phylogenetic characterisation. *J Clin Virol* [Internet]. 1999 Sep [cited 2020 Oct 15]; 14(1):37-50. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(99\)00041-4](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(99)00041-4)
  47. Araujo A, Hall WW. Human T-Lymphotropic virus type ii and neurological disease. *Ann Neurol* [Internet]. 2004 Jul [cited 2020 Oct 15]; 56(1):10-9. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.20126>
  48. Rosadas C, Vicente ACP, Zanella L, Cabral-Castro MJ, Peralta JM, Puccioni-Sohler M. Human T-lymphotropic virus type 2 subtype b in a patient with chronic neurological disorder. *J Neurovirol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2020 Oct 15]; 20(6):636-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13365-014-0280-4>
  49. Black FL. Tracing prehistoric migrations by the viruses they carry: human T-cell lymphotropic viruses as markers of ethnic relationships. *Hum Biol*. 1997 Aug;69(4):467-82.
  50. Ishak R, Machado LFA, Cayres-Vallinoto I, Guimaraes Ishak MO, Vallinoto ACR. Infectious agents as markers of human migration toward the Amazon Region of Brazil. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 Aug [cited 2020 Oct 15]; 8:1663. Available from: <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffmicb.2017.01663>
  51. Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Hanada S, Eto T, Moriuchi Y, et al. Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood* [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Oct 15]; 126(24):2570-7. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-632489>
  52. Taniguchi H, Imaizumi Y, Takasaki Y, Nakashima J, Kato T, Itonaga H, et al. Clinical features at transformation in adult T-cell leukemia-lymphoma with smoldering and chronic types. *Int J Hematol* [Internet]. 2019 Apr [cited 2020 Oct 15]; 109(4):402-8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12185-019-02602-4>
  53. Rodgers-Johnson P, Gajdusek DC, Morgan OS, Zaninovic V, Sarin PS, Graham DS. HTLV-I and HTLV-III antibodies and tropical spastic paraparesis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1985 Oct [cited 2020 Oct 15]; 2(8466):1247-8. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)90778-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)90778-0)
  54. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* [Internet]. 1986 May [cited 2020 Oct 15]; 1(8488):1031-2. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)91298-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91298-5)
  55. Araujo AQ-C. Update on neurological manifestations of HTLV-1 infection. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 2015 Feb [cited 2020 Oct 15]; 17(2):459. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11908-014-0459-0>
  56. Bangham CRM, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2015 Jun [cited 2020 Oct 15]; 1:15012. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.12>
  57. Nozuma S, Jacobson S. Neuroimmunology of human T-Lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/

- tropical spastic paraparesis. *Front Microbiol* [Internet]. 2019 Apr [cited 2020 Oct 15]; 10:885. Available from: <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffmicb.2019.00885>
58. Chew R, Henderson T, Aujla J, Whist E, Einsiedel L. Turning a blind eye: HTLV-1-associated uveitis in Indigenous adults from Central Australia. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2018 Oct [cited 2020 Oct 15]; 38(5):2159-62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10792-017-0659-3>
  59. Nakao K, Abematsu N, Sakamoto T. Systemic diseases in patients with HTLV-1-associated uveitis. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2018 Mar [cited 2020 Oct 15]; 102(3):373-6. Available from: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310658>
  60. Kamoi K, Okayama A, Izumo S, Hamaguchi I, Uchimaru K, Tojo A, et al. Tackling HTLV-1 infection in ophthalmology: a nationwide survey of ophthalmic care in an endemic country, Japan. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-315675>
  61. Schierhout G, McGregor S, Gessain A, Einsiedel L, Martinello M, Kaldor J. Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Oct 15]; 20(1):133-43. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(19\)30402-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30402-5)
  62. Bimbi C, Brzezinski P, Sokolowska-Wojdylo M. Crusted (Norwegian) scabies as a strong marker of adult T-cell leukemia/lymphoma in HTLV-1 infection. *Clin Case Reports* [Internet]. 2019 Mar [cited 2020 Oct 15]; 7(3):474-6. Available from: <https://dx.doi.org/10.1002%2Fccr3.1983>
  63. Magno Falcão LF, Falcão ASC, Medeiros Sousa RC, Vieira WB, Oliveira RTM, Normando VMF, et al. CT Chest and pulmonary functional changes in patients with HTLV-associated myopathy in the Eastern Brazilian Amazon. *PLoS One* [Internet]. 2017 Nov [cited 2020 Oct 15]; 12(11):e0186055. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186055>
  64. Dias ARN, Falcão LFM, Falcão ASC, Normando VMF, Quaresma JAS. Human T lymphotropic virus and pulmonary diseases. *Front Microbiol* [Internet]. 2018 Aug [cited 2020 Oct 15]; 9:1879. Available from: <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffmicb.2018.01879>
  65. Kako S, Joshita S, Matsuo A, Kawaguchi K, Umemura T, Tanaka E. A case of adult T-Cell leukemia/lymphoma complicated with bilateral chylothorax. *Case Rep Oncol Med* [Internet]. 2019 Feb [cited 2020 Oct 15]; 2019:8357893. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/8357893>
  66. Nishioka K, Maruyama I, Sato K, Kitajima I, Nakajima Y, Osame M. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. *Lancet* [Internet]. 1989 Feb [cited 2020 Oct 15]; 1(8635):441. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90038-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90038-x)
  67. Sato K, Maruyama I, Maruyama Y, Kitajima I, Nakajima Y, Higaki M, et al. Arthritis in patients infected with human T lymphotropic virus type I. Clinical and immunopathologic features. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1991 Jun [cited 2020 Oct 15]; 34(6):714-21. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.1780340612>
  68. Dennis G, Chitkara P. A case of human T lymphotropic virus type I-associated synovial swelling. *Nat Clin Pract Rheumatol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2020 Oct 15]; 3:675-80. Available from: <https://doi.org/10.1038/ncprheum0648>
  69. Kawai H, Inui T, Kashiwagi S, Tsuchihashi T, Masuda K, Kondo A, et al. HTLV-I infection in patients with autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis). *J Med Virol* [Internet]. 1992 Oct [cited 2020 Oct 15]; 38(2):138-41. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.1890380212>
  70. Matsuda T, Tomita M, Uchihara J-N, Okudaira T, Ohshiro K, Tomoyose T, et al. Human T cell leukemia virus type I-infected patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Oct [cited 2020 Oct 15]; 90(10):5704-10. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0679>
  71. Abolbashari S, Darroudi S, Tayefi M, Khashyarnesh Z, Zamani P, Haghghi HM, et al. Association between serum zinc and copper levels and antioxidant defense in subjects infected with human T-lymphotropic virus type 1. *J Blood Med* [Internet]. 2018 Dec [cited 2020 Oct 15]; 10:29-35. Available from: <https://doi.org/10.2147/jbm.s184913>
  72. Mohammadi FS, Mosavat A, Shabestari M, Shabestari M, Ghezeldasht SA, Shabestari M, et al. HTLV-1-host interactions facilitate the manifestations of cardiovascular disease. *Microb Pathog* [Internet]. 2019 Sep [cited 2020 Oct 15]; 134:103578. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103578>

73. Oliveira TSS, Andrade RCP, Santos DN, Orrico KF, Abraão Neto J, Oliveira CJV, et al. Prevalence of Bowel Symptoms in Patients Infected with Human T-Lymphotropic type 1 Virus. *Rev Soc Bras Med Trop [Internet]*. 2019 Nov [cited 2020 Oct 15]; 52:e20180486. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0486-2018>
74. Silva MT, Coutinho F, Leite AC, Harab RC, Araújo A, Andrade-Serpa MJ. Isolated bladder dysfunction in human T lymphotropic virus type 1 infection. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2009 Feb [cited 2020 Oct 15]; 48(3):e34-6. Available from: <https://doi.org/10.1086/595855>
75. Nayar S, Pawar B, Einsiedel L, Fernandes D, George P, Thomas S, et al. Isolated neurogenic bladder associated with human T-Lymphotropic virus type 1 infection in a renal transplant patient from central Australia: a case report. *Transplant Proc [Internet]*. 2018 Dec [cited 2020 Oct 15]; 50(10):3940-2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.08.031>
76. Tanajura D, Castro N, Oliveira P, Abraão Neto, Muniz A, Carvalho NB, et al. Neurological manifestations in human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-infected individuals without HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a longitudinal cohort study. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2015 Jul [cited 2020 Oct 15]; 61(1):49-56. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/civ229>
77. Haziot ME, Gascon MR, Assone T, Fonseca LAM, Luiz OC, Smid J, et al. Detection of clinical and neurological signs in apparently asymptomatic HTLV-1 infected carriers: Association with high proviral load. *PLoS Negl Trop Dis [Internet]*. 2019 May [cited 2020 Oct 15]; 13:e0006967. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006967>
78. Yamano Y, Nagai M, Brennan M, Mora CA, Soldan SS, Tomaru U, et al. Correlation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) mRNA with proviral DNA load, virus-specific CD8+ T cells, and disease severity in HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *Blood [Internet]*. 2002 Jan [cited 2020 Oct 15]; 99(1):88-94. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.v99.1.88>
79. Montanheiro PA, Oliveira ACP, Posada-Vergara MP, Milagres AC, Tauil C, et al. Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral DNA viral load among asymptomatic patients and patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Brazilian J Med Biol Res [Internet]*. 2005 Nov [cited 2020 Oct 15]; 38(11):1643-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2005001100011>
80. Champs APS, Passos VMA, Barreto SM, Vaz LS, Ribas JGR. HTLV-1 associated myelopathy: clinical and epidemiological profile in a 10-year case series study. *Rev Soc Bras Med Trop [Internet]*. 2010 [cited 2020 Oct 15]; 43(6):668-72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822010000600013>
81. Okajima R, Casseb J, Sanches JA. Co-presentation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and adult-onset infective dermatitis associated with HTLV-1 infection. *Int J Dermatol [Internet]*. 2013 Jan [cited 2020 Oct 15]; 52(1):63-8. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05606.x>
82. Okajima R, Oliveira ACP, Smid J, Casseb J, Sanches JA. High prevalence of skin disorders among HTLV-1 infected individuals independent of clinical status. *PLoS Negl Trop Dis [Internet]*. 2013 Nov [cited 2020 Oct 15]; 7(11):e2546. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002546>
83. Araujo AQ, Wedemann D. HTLV-1 Associated neurological complex. What is hidden below the water? *AIDS Rev [Internet]*. 2019 [cited 2020 Oct 15]; 21(4):211-7. Available from: <https://doi.org/10.24875/aidsrev.19000108>
84. Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, Usuku K, Arimura K, Kubota H, et al. HTLV-I proviral load correlates with progression of motor disability in HAM/TSP: analysis of 239 HAM/TSP patients including 64 patients followed up for 10 years. *J Neurovirol [Internet]*. 2001 Jun [cited 2020 Oct 15]; 7(3):228-34. Available from: <https://doi.org/10.1080/13550280152403272>
85. Rosadas C, Puccioni-Sohler M. Relevance of retrovirus quantification in cerebrospinal fluid for neurologic diagnosis. *J Biomed Sci [Internet]*. 2015 Aug [cited 2020 Oct 15]; 22(1):66. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12929-015-0170-y>
86. Hayashi D, Kubota R, Takenouchi N, Nakamura T, Umehara F, Arimura K, et al. Accumulation of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I)-infected cells in the cerebrospinal fluid during the exacerbation of HTLV-I-associated myelopathy. *J Neurovirol [Internet]*. 2008 Oct [cited 2020 Oct 15]; 14(5):459-63. Available from: <https://doi.org/10.1080/13550280802178538>
87. Lezin A, Olindo S, Oliere S, Varrin-Doyer M, Martin R, Cabre P, et al. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral load in cerebrospinal fluid: a new criterion for the diagnosis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis? *J Infect Dis [Internet]*. 2005 Jun

- [cited 2020 Oct 15]; 191(11):1830-4. Available from: <https://doi.org/10.1086/429962>
88. Starling ALB, Coelho-dos-Reis JGA, Peruhype-Magalhães V, Pascoal-Xavier MA, Gonçalves DU, Béia SR, et al. Immunological signature of the different clinical stages of the HTLV-1 infection: establishing serum biomarkers for HTLV-1-associated disease morbidity. *Biomarkers* [Internet]. 2015 [cited 2020 Oct 15]; 20(6-7):502-12. Available from: <https://doi.org/10.3109/1354750x.2015.1094141>
  89. Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Sato T, Yamano Y. An update on human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) focusing on clinical and laboratory biomarkers. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 Aug [cited 2020 Oct 15]; 107669. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107669>
  90. Apoliano CF, Assone T, Maciel da Silva BC, Corral MA, Oliveira ACP, Fonseca LAM, et al. Interferon- $\gamma$  secretion enzyme-linked immunospot assay determined among human T cell lymphotropic virus type 1-infected subjects: a potential laboratory marker for early HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis diagnosis. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2020 Jan [cited 2020 Oct 15]; 36(1):6-7. Available from: <https://doi.org/10.1089/aid.2018.0290>
  91. Tajima K, Cartier L. Epidemiological features of HTLV-I and adult T cell leukemia. *Intervirology* [Internet]. 1995 [cited 2020 Oct 15]; 38(3-4):238-46. Available from: <https://doi.org/10.1159/000150438>
  92. Kondo T, Kono H, Miyamoto N, Yoshida R, Toki H, Matsumoto I, et al. Age- and sex-specific cumulative rate and risk of ATLL for HTLV-I carriers. *Int J Cancer* [Internet]. 1989 Jun [cited 2020 Oct 15]; 43(6):1061-4. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.2910430618>
  93. Nosaka K, Iwanaga M, Imaizumi Y, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ishida Y, et al. Epidemiological and clinical features of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan, 2010-2011: a nationwide survey. *Cancer Sci* [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Oct 15]; 108(12):2478-86. Available from: <https://doi.org/10.1111/cas.13398>
  94. Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaru K, Koh KR, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* [Internet]. 2010 Aug [cited 2020 Oct 15]; 116(8):1211-9. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-257410>
  95. Phillips AA, Shapira I, Willim RD, Sanmugarajah J, Solomon WB, Horwitz SM, et al. A critical analysis of prognostic factors in North American patients with human T-cell lymphotropic virus type-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma: a multicenter clinicopathologic experience and new prognostic score. *Cancer* [Internet]. 2010 Jul [cited 2020 Oct 15]; 116(14):3438-46. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.25147>
  96. Rosadas C, Puccioni-Sohler M, Oliveira ACP, Cassab J, Sousa M, Taylor GP. Adult T-cell leukaemia/lymphoma in Brazil: a rare disease or rarely diagnosed? *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Oct 15]; 188(4):e46-9. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.16318>
  97. van Tienen C, Visser O, Lugtenburg P, Taylor G, Cook L. Overrepresentation of patients from HTLV-1 endemic countries among T cell Non-Hodgkin lymphomas in the Netherlands: an indication of under-diagnosis of Adult T cell leukaemia/lymphoma. *Br J Haematol* [Internet]. 2018 Feb [cited 2020 Oct 15]; 184(4):688-9. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.15160>
  98. Lymphoma Study Group. Major prognostic factors of patients with adult T-cell leukemia-lymphoma: a cooperative study. *Leuk Res* [Internet]. 1991 [cited 2020 Oct 15]; 15(2-3):81-90. Available from: [https://doi.org/10.1016/0145-2126\(91\)90087-A](https://doi.org/10.1016/0145-2126(91)90087-A)
  99. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington Jr W, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2020 Oct 15]; 27(3):453-9. Available from: <https://doi.org/10.1200/jco.2008.18.2428>
  100. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* [Internet]. 1991 Nov [cited 2020 Oct 15]; 79(3):428-37. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1991.tb08051.x>
  101. Yared JA, Kimball AS. Optimizing management of patients with adult T cell leukemia-lymphoma. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Oct 15]; 7(4):2318-29. Available from: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fcancers7040893>
  102. Brites C, Weyll M, Pedroso C, Badaró R. Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-1/HTLV-1) infection in Bahia, Brazil. *AIDS* [Internet]. 2002 Jun [cited 2020

- Oct 15]; 16(9):1292-3. Available from: <https://doi.org/10.1097/00002030-200206140-00015>
103. Dantas L, Netto E, Glesby MJ, Carvalho EM, Machado P. Dermatological manifestations of individuals infected with human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Int J Dermatol* [Internet]. 2014 Sep [cited 2020 Oct 15]; 53(9):1098-102. Available from: <https://doi.org/10.1111/ijd.12170>
104. LaGrenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1990 Dec [cited 2020 Oct 15]; 336(8727):1345-7. Available from: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92896-p](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92896-p)
105. Bittencourt AL, Primo J, Oliveira MFP. Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2006 [cited 2020 Oct 15]; 82(6):411-20. Available from: <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1573>
106. Oliveira MFSP, Fatal PL, Primo JRL, Silva JLS, Batista ES, Ferré L, et al. Infective dermatitis associated with human T-cell lymphotropic virus type 1: evaluation of 42 cases observed in Bahia, Brazil. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Jun [cited 2020 Oct 15]; 54(12):1714-9. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cis273>
107. Bittencourt AL, Oliveira MFP. Cutaneous manifestations associated with HTLV-1 infection. *Int J Dermatol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2020 Oct 15]; 49(10):1099-110. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04568.x>
108. Ohba N, Matsumoto M, Sameshima M, Kabayama Y, Nakao K, Unoki K, et al. Ocular manifestations in patients infected with human T-lymphotropic virus type I. *Jpn J Ophthalmol*. 1989;33(1):1-12.
109. Mochizuki M, Tajima K, Watanabe T, Yamaguchi K. Human T lymphotropic virus type 1 uveitis. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1994 Feb [cited 2020 Oct 15]; 78(2):149-54. Available from: <https://dx.doi.org/10.1136%2Fbj.78.2.149>
110. Brites C, Sampalo J, Oliveira A. HIV/human T-cell lymphotropic virus coinfection revisited: impact on AIDS progression. *AIDS Rev* [Internet]. 2009 Jan-Mar [cited 2020 Oct 15]; 11(1):8-16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19290030/>
111. Pedroso C, Netto EM, Weyll N, Brites C. Coinfection by HIV-1 and human lymphotropic virus type 1 in Brazilian children is strongly associated with a shorter survival time. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2011 Aug [cited 2020 Oct 15]; 57 Suppl 3:S208-11. Available from: <https://doi.org/10.1097/qai.0b013e31821e9baf>
112. Brites C, Miranda F, Luz E, Netto EM. Early and successful combination antiretroviral therapy normalizes survival time in patients coinfected with human immunodeficiency virus and human T-cell lymphotropic virus type 1. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Oct 15]; 71(1):196-200. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz756>
113. Boschi-Pinto C, Stuver S, Okayama A, Trichopoulos D, Orav EJ, Tsubouchi H, et al. A follow-up study of morbidity and mortality associated with hepatitis C virus infection and its interaction with human T lymphotropic virus type I in Miyazaki, Japan. *J Infect Dis* [Internet]. 2000 Jan [cited 2020 Oct 15]; 181(1):35-41. Available from: <https://doi.org/10.1086/315177>
114. Brites C, Abrahão M, Bozza P, Netto EM, Lyra A, Bahia F. Infection by HTLV-1 is associated with high levels of proinflammatory cytokines in HIV-HCV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2018 Feb [cited 2020 Oct 15]; 77(2):230-4. Available from: <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000001576>
115. Bahia F, Novais V, Evans J, Marchand CL, Netto E, Page K, et al. The impact of human T-cell lymphotropic virus i infection on clinical and immunologic outcomes in patients coinfected with HIV and hepatitis C virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2011 Aug [cited 2020 Oct 15]; 57(3):S202-7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097%2FQAI.0b013e31821e9a1e>
116. Marchand CL, Bahia F, Page K, Brites C. Hepatitis C virus infection and spontaneous clearance in HTLV-1 and HIV co-infected patients in Salvador, Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2015 [cited 2020 Oct 15]; 19(5):486-91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2015.06.007>
117. Gillet NA, Cook L, Laydon DJ, Hlela C, Verdonck K, Alvarez C, et al. Strongyloidiasis and infective dermatitis alter human T lymphotropic virus-1 clonality in vivo. *PLoS Pathog* [Internet]. 2013 Apr [cited 2020 Oct 15]; 9(4):e1003263. Available from: <https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.ppat.1003263>
118. Nakada K, Yamaguchi K, Furugen S, Nakasone K, Oshiro Y, Kohakura M, et al. Monoclonal integration of HTLV-I proviral DNA in patients with strongyloidiasis. *Int J Cancer* [Internet]. 1987 Aug [cited 2020 Oct 15]; 40(2):145-8. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.2910400203>

119. Newton RC, Limpuangthip P, Greenberg S, Gam A, Neva FA. Strongyloides stercoralis hyperinfection in a carrier of HTLV-I virus with evidence of selective immunosuppression. *Am J Med* [Internet]. 1992 Feb [cited 2020 Oct 15]; 92(2):202-8. Available from: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90113-p](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90113-p)
120. Terashima A, Alvarez H, Tello R, Infante R, Freedman DO, Gotuzzo E. Treatment failure in intestinal strongyloidiasis: an indicator of HTLV-I infection. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2002 Mar [cited 2020 Oct 15]; 6(1):28-30. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1201-9712\(02\)90132-3](https://doi.org/10.1016/S1201-9712(02)90132-3)
121. Gotuzzo E, Moody J, Verdonck K, Cabada MM, González E, van Dooren S, et al. Frequent HTLV-1 infection in the offspring of Peruvian women with HTLV-1 – associated myelopathy / tropical spastic paraparesis or strongyloidiasis. *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 2007 Oct [cited 2020 Oct 15]; 22(4):223-30. Available from: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892007000900001>
122. Porto MAF, Muniz A, Oliveira Júnior J, Carvalho EM. Implicações clínicas e imunológicas da associação entre o HTLV-1 e a estrongiloidíase. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2002 [citado 2020 out 15]; 35(6):641-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822002000600016>
123. Sato Y, Shiroma Y. Concurrent infections with Strongyloides and T-cell leukemia virus and their possible effect on immune responses of host. *Clin Immunol Immunopathol* [Internet]. 1989 Aug [cited 2020 Oct 15]; 52(2):214-24. Available from: [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(89\)90173-6](https://doi.org/10.1016/0090-1229(89)90173-6)
124. Salles F, Bacellar A, Amorim M, Orge G, Sundberg M, Lima M, et al. Treatment of strongyloidiasis in HTLV-1 and Strongyloides stercoralis coinfectados patients is associated with increased  $\text{tnf}\alpha$  and decreased soluble IL2 receptor levels. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2013 Aug [cited 2020 Oct 15]; 107(8):526-9. Available from: <https://doi.org/10.1093/trstmh/trt052>
125. Gabet A-S, Mortreux F, Talarmin A, Plumelle Y, Leclercq I, Leroy A, et al. High circulating proviral load with oligoclonal expansion of HTLV-1 bearing T cells in HTLV-1 carriers with strongyloidiasis. *Oncogene* [Internet]. 2000 Oct [cited 2020 Oct 15]; 19(43):4954-60. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203870>
126. Plumelle Y, Gonin C, Edouard A, Bucher BJ, Thomas L, Brebion A, et al. Effect of Strongyloides stercoralis infection and eosinophilia on age at onset and prognosis of adult T-cell leukemia. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 1997 Jan [cited 2020 Oct 15]; 107(1):81-7. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcp/107.1.81>
127. Schierhout G, McGregor S, Gessain A, Einsiedel L, Martinello M, Kaldor J. Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2019 Apr [cited 2020 Oct 15]; 20(4):407-8. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30133-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30133-X)
128. Marinho J, Galvão-Castro B, Rodrigues LC, Barreto ML. Increased risk of tuberculosis with human T-lymphotropic virus-1 infection a case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2005 [cited 2020 Oct 15]; 40(5):625-8. Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/8131>
129. Norrgren HR, Bamba S, Larsen O, Silva Z, Aaby P, Koivula T, et al. Increased prevalence of HTLV-1 in patients with pulmonary tuberculosis coinfectados with HIV, but not in HIV-negative patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2008 Aug [cited 2020 Oct 15]; 48(5):607-10. Available from: <https://doi.org/10.1097/qai.0b013e31817efb83>
130. Moreira ED, Ribeiro TT, Swanson P, Sampaio Filho C, Melo A, Brites C, et al. Seroepidemiology of human T-cell lymphotrophic virus type I/II in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993 Aug;6(8):959-63.
131. Hanada S, Uematsu T, Iwahashi M, Nomura K, Utsunomiya A, Kodama M, et al. The prevalence of human T-cell leukemia virus type I infection in patients with hematologic and nonhematologic diseases in an adult T-cell leukemia-endemic area of Japan. *Cancer* [Internet]. 1989 Sep [cited 2020 Oct 15]; 64(6):1290-5. Available from: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19890915\)64:6%-3C1290::aid-cncr2820640620%3E3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890915)64:6%-3C1290::aid-cncr2820640620%3E3.0.co;2-z)
132. Verdonck K, Gonzalez E, Schrooten W, Vanham G, Gotuzzo E. HTLV-1 infection is associated with a history of active tuberculosis among family members of HTLV-1-infected patients in Peru. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2008 Aug [cited 2020 Oct 15]; 136(8):1076-83. Available from: <https://dx.doi.org/10.1017%2FS0950268807009521>
133. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF),

- 2009 out 30 [cited 2020 jun 14]; Seção I:77. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600\\_21\\_10\\_2009.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html)
134. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 23, de 31 de maio de 2016. Torna pública a decisão de incorporar os procedimentos laboratoriais por técnicas de Western Blot e PCR em tempo real no diagnóstico de leucemia/linfoma de células T do adulto associado ao HTLV-1, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2016 jun 6 [cited 2020 jun 14]; Seção I:45. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2016/prt0023\\_31\\_05\\_2016.html%09%09%09%09%09%09](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2016/prt0023_31_05_2016.html%09%09%09%09%09%09)
135. Itabashi K, Miyazawa T, Sekizawa A, Tokita A, Saito S, Moriuchi H, et al. A nationwide antenatal human T-cell leukemia virus type-1 antibody screening in Japan. *Front Microbiol* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Oct 15]; 11:595. Available from: <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffmicb.2020.00595>
136. Cassar O, Gessain A. Serological and molecular methods to study epidemiological aspects of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 15]; 1582:3-24. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6872-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6872-5_1)
137. Puccioni-Sohler M, Grassi MFR, Galvão-Castro B, Caterino A, Proietti ABFC, Vicente ACP, et al. Increasing awareness of human T-lymphotropic virus type-1 infection: a serious, invisible, and neglected health problem in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Oct 15]; 52:e20190343. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0343-2019>
138. Silva Brito V, Santos FLN, Gonçalves NLS, Araújo THA, Nascimento DSV, Pereira FM, et al. Performance of commercially available serological screening tests for human T-cell lymphotropic virus infection in Brazil. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2018 Nov [cited 2020 Oct 15]; 56(12):e00961. Available from: <https://doi.org/10.1128/jcm.00961-18>
139. Cánepa C, Salido J, Ruggieri M, Fraile S, Patacchini G, Berinii C, et al. Low Proviral load is associated with indeterminate western blot patterns in human T-cell lymphotropic virus type 1 infected individuals: could punctual mutations be related? *Viruses* [Internet]. 2015 Nov [cited 2020 Oct 15]; 7(11):5643-58. Available from: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fv7112897>
140. Tebourski F, Slim A, Elgaaied A. The significance of combining World Health Organization and Center for Disease Control criteria to resolve indeterminate human immunodeficiency virus type-1 Western blot results. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2004 Jan [cited 2020 Oct 15]; 48(1):59-61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2003.08.004>
141. Ishak R, Vallinoto ACR, Azevedo VN, Vicente ACP, Hall WW, Ishak MOG. Molecular evidence for infection by HTLV-2 among individuals with negative serological screening tests for HTLV antibodies. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2007 May [cited 2020 Oct 15]; 135(4):604-9. Available from: <https://doi.org/10.1017/s0950268806006984>
142. Kuramitsu M, Sekizuka T, Yamochi T, Firouzi S, Sato T, Umeki K, et al. Proviral features of human T cell leukemia virus type 1 in carriers with indeterminate western blot analysis results. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2017 Sep [cited 2020 Oct 15]; 55(9):2838-49. Available from: <https://doi.org/10.1128/jcm.00659-17>
143. Araujo AC, Casseb JS, Neitzert E, Souza ML, Mammano F, Mistro AD, et al. HTLV-I and HTLV-II infections among HIV-1 seropositive patients in São Paulo, Brazil. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 1994 Apr [cited 2020 Oct 15]; 10(2):165-71. Available from: <https://doi.org/10.1007/bf01730366>
144. Campos KR, Gonçalves MG, Costa NA, Caterino-de-Araujo A. Comparative performances of serologic and molecular assays for detecting human T lymphotropic virus type 1 and type 2 (HTLV-1 and HTLV-2) in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 15]; 21(3):297-305. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2017.02.005>
145. Jacob F, Santos-Fortuna E, Azevedo RS, Caterino-de-Araujo A. Serological patterns and temporal trends of HTLV-1/2 infection in high-risk populations attending Public Health Units in São Paulo, Brazil. *J Clin Virol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2020 Oct 15]; 42(2):149-55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.01.017>
146. Morimoto HK, Morimoto AA, Reiche EMV, Ueda LT, Matsuo T, Reiche FV, et al. Difficulties in the diagnosis of HTLV-2 infection in HIV/AIDS patients from Brazil: comparative performances of serologic and molecular assays, and detection of HTLV-2b subtype. *Rev Inst Med Trop São Paulo* [Internet]. 2007 Jul-Aug [cited 2020 Oct 15]; 49(4):225-30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652007000400006>
147. Mangano AM, Remesar M, del Pozo A, Sen L. Human T lymphotropic virus types I and II proviral sequences in Argentinian blood donors with

- indeterminate Western blot patterns. *J Med Virol* [Internet]. 2004 Oct [cited Oct 15]; 74(2):323-7. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.20172>
148. Martins ML, Santos ACS, Namen-Lopes MS, Barbosa-Stancioli EF, Utsch DG, Carneiro-Proietti ABF. Long-term serological follow-up of blood donors with an HTLV-Indeterminate Western Blot: Antibody Profile of Seroconverters and Individuals With False Reactions. *J Med Virol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2020 Oct 15]; 82(10):1746-53. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.21881>
149. Abrams A, Akahata Y, Jacobson S. The prevalence and significance of HTLV-I/II seroindeterminate western blot patterns. *Viruses* [Internet]. 2011 Aug [cited 2020 Oct 15]; 3(8):1320-31. Available from: <https://dx.doi.org/10.3390/v3081320>
150. Campos KR, Santos FLN, Silva Brito V, Gonçalves NLS, Araújo THA, Galvão-Castro B, et al. Line immunoassay for confirmation and discrimination of human T-cell lymphotropic virus infections in inconclusive western blot serum samples from Brazil. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2019 Dec [cited 2020 Oct 15]; 58(1):e01384-19. Available from: <https://doi.org/10.1128/jcm.01384-19>
151. Umeki K, Umekita K, Hashikura Y, Yamamoto I, Kubo K, Nagatomo Y, et al. Evaluation of line immunoassay to detect HTLV-1 infection in an endemic area, southwestern Japan; comparison with polymerase chain reaction and western blot. *Clin Lab* [Internet]. 2017 Feb [cited 2020 Oct 15]; 63(2):227-33. Available from: <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2016.160501>
152. Okuma K, Kuramitsu M, Niwa T, Taniguchi T, Masaki Y, Ueda G, et al. Establishment of a novel diagnostic test algorithm for human T-cell leukemia virus type 1 infection with line immunoassay replacement of western blotting: a collaborative study for performance evaluation of diagnostic assays in Japan. *Retrovirology* [Internet]. 2020 Aug [cited 2020 Oct 15]; 17(1):26. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12977-020-00534-0>
153. Primo J, Siqueira I, Nascimento MCF, Oliveira MF, Farre L, Carvalho EM, et al. High HTLV-1 proviral load, a marker for HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, is also detected in patients with infective dermatitis associated with HTLV-1. *Brazilian J Med Biol Res* [Internet]. 2009 Jul [cited 2020 Oct 15]; 42(8):761-4. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2009005000008>
154. Hisada M, Okayama A, Shioiri S, Spiegelman DL, Stuver SO, Mueller NE. Risk factors for adult T-cell leukemia among carriers of human T-lymphotropic virus type I. *Blood*. 1998 Nov;92(10):3557-61.
155. Rosadas C, Cabral-Castro MJ, Vicente ACP, Peralta JM, Puccioni-Sohler M. Validation of a quantitative real-time PCR assay for HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells. *J Virol Methods* [Internet]. 2013 Nov [cited 2020 Oct 15]; 193(2):536-41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2013.07.040>
156. Cabral F, Arruda LB, Araújo ML, Montanheiro P, Smid J, Oliveira ACP, et al. Detection of human T-cell lymphotropic virus type 1 in plasma samples. *Virus Res* [Internet]. 2012 Jan [cited 2020 Oct 15]; 163(1):87-90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.08.014>
157. Demontis MA, Sadiq MT, Golz S, Taylor GP. HTLV-1 viral RNA is detected rarely in plasma of HTLV-1 infected subjects. *J Med Virol* [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Oct 15]; 87(12):2130-4. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.24264>
158. Tamegão-lopes BP, Rezende PR, Cunha LM. Carga proviral do HTLV-1 e HTLV-2: um método simples através da PCR quantitativa em tempo real. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2006 nov-dez [cited 2020 out 15]; 39(6):548-52. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822006000600007>
159. Medeiros ACM, Vidal LRR, Von Linsingen R, Ferin AN, Strapasson TB, Almeida SM, et al. Confirmatory molecular method for HTLV-1/2 infection in high-risk pregnant women. *J Med Virol* [Internet]. 2018 May [cited 2020 Oct 15]; 90(5):998-1001. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25014>
160. Kamihira S, Yamano Y, Iwanaga M, Sasaki D, Satake M, Okayama A, et al. Intra- and inter-laboratory variability in human T-cell leukemia virus type-1 proviral load quantification using real-time polymerase chain reaction assays: a multi-center study. *Cancer Sci* [Internet]. 2010 Nov [cited 2020 Oct 15]; 101(11):2361-7. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01720.x>
161. Hayden RT, Gu Z, Ingersoll J, Abdul-Ali D, Pounds S, Caliendo AM, et al. Comparison of droplet digital PCR to real-time PCR for quantitative detection of cytomegalovirus. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2020 Oct 15]; 51(2):540-6. Available from: <https://doi.org/10.1128/jcm.02620-12>

162. Grassi MFR, Olavarria VN, Kruschewsky RA, Yamano Y, Jacobson S, Taylor GP, et al. Utility of HTLV proviral load quantification in diagnosis of HTLV-1-associated myelopathy requires international standardization. *J Clin Virol [Internet]*. 2013 Nov [cited 2020 Oct 15]; 58(3):584-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.09.003>
163. Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, et al. Standardization of quantitative PCR for human T-cell leukemia virus type 1 in Japan: a collaborative study. *J Clin Microbiol [Internet]*. 2015 Nov [cited 2020 Oct 15]; 53(11):3485-91. Available from: <https://doi.org/10.1128/jcm.01628-15>
164. Lee T-H, Chafets DM, Busch MP, Murphy EL. Quantitation of HTLV-I and II proviral load using real-time quantitative PCR with SYBR Green chemistry. *J Clin Virol [Internet]*. 2004 Dec [cited 2020 Oct 15]; 31(4):275-82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.05.016>
165. Rosadas C, Tosswill JH, Tedder R, Taylor GP. Pregnancy does not adversely impact diagnostic tests for HTLV-1/2 infection. *PLoS Negl Trop Dis [Internet]*. 2019 Sep [cited 2020 Oct 15]; 13(9):e0007736. Available from: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0007736>
166. Montanheiro P, Olah I, Fukumori LMI, Smid J, Oliveira ACP, Kankaki LIB, et al. Low DNA HTLV-2 proviral load among women in São Paulo City. *Virus Res [Internet]*. 2008 Jul [cited 2020 Oct 15]; 135(1):22-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2008.01.015>
167. Cook LBM, Melamed A, Demontis MA, Laydon DJ, Fox JM, Tosswill JHC, et al. Rapid dissemination of human T-lymphotropic virus type 1 during primary infection in transplant recipients. *Retrovirology [Internet]*. 2016 Jan [cited 2020 Oct 15]; 13:3. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12977-015-0236-7>
168. Murphy EL. Infection with human T-lymphotropic virus types-1 and -2 (HTLV-1 and -2): implications for blood transfusion safety. *Transfus Clin Biol [Internet]*. 2016 Feb [cited 2020 Oct 15]; 23(1):13-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2015.12.001>
169. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de manejo clínico da infecção pelo HTLV [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013 [citedado 2019 fev 4]. Disponível em: [http://www.sierj.org.br/artigos/htlv\\_manual\\_final\\_pdf\\_25082.pdf](http://www.sierj.org.br/artigos/htlv_manual_final_pdf_25082.pdf)
170. Ministério da Saúde (BR). Protocolo de uso zidovudina para tratamento do adulto com leucemia/linfoma associado ao Vírus HTLV-1 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [citedado 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/protocolo-de-uso-da-zidovudina-para-tratamento-do-adulto-com-leucemialinfoma-associado-ao>
171. Cook LB, Fuji S, Hermine O, Bazarbachi A, Ramos JC, Ratner L, et al. Revised adult T-cell leukemia-lymphoma international consensus meeting report. *J Clin Oncol [Internet]*. 2019 Mar [cited 2020 Oct 15]; 37(8):677-87. Available from: <https://doi.org/10.1200/jco.18.00501>
172. Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, et al. Management of HAM/TSP. *Neurol Clin Pract [Internet]*. 2020 Mar [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000832>
173. Zihlmann KF, Alvarenga AT, Casseb J. Living invisible: HTLV-1-Infected persons and the lack of care in public health. *PLoS Negl Trop Dis [Internet]*. 2012 May [cited 2020 Oct 15]; 6(6):e1705. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001705>
174. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Recommendations for counseling persons infected with human T-lymphotrophic virus, types I and II. *MMWR [Internet]*. 1993 Jun [cited 2020 Oct 15]; 42(RR-9):1-13. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00021234.htm>
175. Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Suzuki H, Sato T, Araya N, Inoue E, et al. Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net). *Orphanet J Rare Dis [Internet]*. 2016 May [cited 2020 Oct 15]; 11(1):69. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0451-x>
176. Olindo S, Jeannin S, Saint-Vil M, Signate A, Edjmonana-Kaptue M, Joux J, Merle H, et al. Temporal trends in human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1) associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) incidence in Martinique over 25 years (1986-2010). *PLoS Negl Trop Dis [Internet]*. 2018 Mar [cited 2020 Oct 15]; 12(3):e0006304. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006304>
177. Brant LJ, Cawley C, Davison KL, Taylor GP, the HTLV National Register Steering C. Recruiting individuals into the HTLV cohort study in the United Kingdom: clinical findings and challenges in the first six years, 2003 to 2009. *Euro Surveill [Internet]*. 2011 Nov [cited 2020 Oct 15]; 16(46):20017. Available from: <https://doi.org/10.2807/ese.16.46.20017-en>

178. Mendoza C, Pirón M, Gonzalez R, Jiménez A, Caballero E, Roc L, et al. Clinical presentation of individuals with human T-cell leukemia virus type-1 infection in Spain. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Oct 15]; 6(2):ofz036. Available from: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz036>
179. Moura AA, Mello MJG, Correia JB. Prevalence of syphilis, human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and human T-lymphotropic virus infections and coinfections during prenatal screening in an urban Northeastern Brazilian population. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2015 Oct [cited 2020 Oct 15]; 39: 10-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.07.022>
180. Figueiró-Filho EA, Senefonte FRA, Lopes AHA, Morais OO, Souza Júnior VG, Maia TL, et al. Frequência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2007 mar-abr [citado 2020 out 15]; 40(2):181-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822007000200007>
181. Oliveira SR, Avelino MM. Soroprevalência do vírus linfotrópico-T humano tipo I entre gestantes em Goiânia, GO, Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. 2006 [citado 2020 out 15]; 28(8):467-72. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032006000800005>
182. Olbrich Neto J, Meira DA. Soroprevalence of HTLV-I/II, HIV, syphilis and toxoplasmosis among pregnant women seen at Botucatu - São Paulo - Brazil: risk factors for HTLV-I/II infection. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2004 [cited 2020 Oct 15]; 37(1):28-32. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822004000100008>
183. Bittencourt AL, Dourado I, Filho PB, Santos M, Valadão E, Alcantara LC, et al. Human T-cell lymphotothic virus type 1 infection among pregnant women in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2001 Mar [cited 2020 Oct 15]; 26(5):490-4. Available from: <https://doi.org/10.1097/00126334-200104150-00016>
184. Broutet N, Queiroz Sousa A, Basilio FP, Sa HL, Simon F, Dabis F. Prevalence of HIV-1, HIV-2 and HTLV antibody, in Fortaleza, Ceará, Brazil, 1993-1994. *Int J STD AIDS* [Internet]. 1996 Aug-Sep [cited 2020 Oct 15]; 7(5):365-9. Available from: <https://doi.org/10.1258/0956462961918103>
185. Santos JI, Lopes MA, Deliège-Vasconcelos E, Couto-Fernandez JC, Patel BN, Barreto ML, et al. Seroprevalence of HIV, HTLV-I/II and other perinatally-transmitted pathogens in Salvador, Bahia. *Rev Inst Med Trop São Paulo* [Internet]. 1995 Jul-Aug [cited 2020 Oct 15]; 37(4):343-8. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0036-46651995000400010>
186. Mendes FCM, Lima JRO, Melo BO, Pinto CMFS, Maia HS, Ferro TAF, et al. Molecular detection of human T cell lymphotothic virus type 1 in pregnant women from Maranhão state, Brazil. *Braz J Microbiol* [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Oct 15]; 51(2):637-45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00233-0>
187. Sodré Barmpas DB, Monteiro DLM, Taquette SR, Rodrigues NCP, Trajano AJB, Cunha JC, et al. Pregnancy outcomes and mother-to-child transmission rate in HTLV-1/2 infected women attending two public hospitals in the metropolitan area of Rio de Janeiro. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Oct 15]; 13(6):e0007404. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007404>
188. Guerra AB, Siravenha LQ, Laurentino RV, Feitosa RNM, Azecedo VN, Vallinoto ACR, et al. Seroprevalence of HIV, HTLV, CMV, HBV and rubella virus infections in pregnant adolescents who received care in the city of Belém, Pará, Northern Brazil. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2018 May [cited 2020 Oct 15]; 18(1):169. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1753-x>
189. Monteiro DLM, Taquette SR, Sodré Barmpas DB, Rodrigues NCP, Teixeira SAM, Villela LHC, et al. Prevalence of HTLV-1/2 in pregnant women living in the metropolitan area of Rio de Janeiro. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2014 Sep [cited 2020 Oct 15]; 8:e3146. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003146>
190. Boa-Sorte N, Purificação A, Amorim T, Assunção L, Reis A, Galvão-Castro B. Dried blood spot testing for the antenatal screening of HTLV, HIV, syphilis, toxoplasmosis and hepatitis B and C: prevalence, accuracy and operational aspects. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2014 Nov-Dec [cited 2020 Oct 15]; 18(6):618-24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2014.05.009>
191. Mello MAG, Conceição AF, Sousa SMB, Alcântara LC, Marin LJ, Raiol MRS, et al. HTLV-1 in pregnant women from the Southern Bahia, Brazil: a neglected condition despite the high prevalence. *Virol J* [Internet].

- 2014 Feb [cited 2020 Oct 15]; 11:28. Available from: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-11-28>
192. Sequeira CG, Tamegão-Lopes BP, Santos EJM, Ventura AMR, Moraes-Pinto MI, Succi RCM. Estudo descritivo da infecção pelo HTLV em uma população de gestantes do Estado do Pará, norte do Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop [Internet]*. 2012 [cited 2020 out 15]; 45(4):453-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822012005000007>
193. Souza VG, Martins ML, Carneiro-Proietti ABF, Januário JN, Ladeira RVP, Silva CMS, et al. High prevalence of HTLV-1 and 2 viruses in pregnant women in São Luis, state of Maranhão, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop [Internet]*. 2012 Mar-Apr [cited 2020 Oct 15]; 45(2):159-62. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822012000200004>
194. Machado Filho AC, Sardinha JFJ, Ponte RL, Costa EP, da Silva SS, Martinez-Espinosa FE. Prevalence of infection for HIV, HTLV, HBV and of syphilis and chlamydia in pregnant women in a tertiary health unit in the western Brazilian Amazon region. *Rev Bras Ginecol Obstet [Internet]*. 2010 Apr [cited 2020 Oct 15]; 32(4):176-83. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032010000400005>
195. Magalhães T, Mota-Miranda AC, Alcantara LCJ, Olavarria V, Galvão-Castro B, Rios-Grassi MF. Phylogenetic and molecular analysis of HTLV-1 isolates from a medium sized town in Northern of Brazil: Tracing a common origin of the virus from the most endemic city in the country. *J Med Virol [Internet]*. 2008 Nov [cited 2020 Oct 15]; 80(11):2040-5. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.21278>
196. Dal Fabbro MMFJ, Cunha RV, Bóia MN, Portela P, Botelho CA, Freitas GMB, et al. Infecção pelo HTLV 1/2: atuação no pré-natal como estratégia de controle da doença no Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop [Internet]*. 2008 Mar-Apr [cited 2020 Oct 15]; 41(2):148-51. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822008000200003>
197. The T and B-cell malignancy study group. The third nation-wide study on adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: characteristic patterns of HLA antigen and HTLV-I infection in ATL patients and their relatives. The T- and B-cell Malignancy Study Group. *Int J Cancer [Internet]*. 1988 Apr [cited 2020 Oct 15]; 41(4):505-12. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.2910410406>
198. Bartholomew C, Jack N, Edwards J, Charles W, Corbin D, Cleghorn FR, et al. HTLV-I serostatus of mothers of patients with adult T-cell leukemia and HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Hum Virol*. 1998 May-Jun;1(4):302-5.
199. Hino S. Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci [Internet]*. 2011 [cited 2020 Oct 15]; 87(4):152-66. Available from: <https://doi.org/10.2183/pjab.87.152>
200. Ureta-Vidal A, Angelin-Duclos C, Tortevoye P, Murphy E, Lepere JF, Buigues RP, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell-leukemia/lymphoma virus type I: Implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. *Int J Cancer [Internet]*. 1999 Sep [cited 2020 Oct 15]; 82(6):832-6. Available from: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19990909\)82:6%3C832::aid-ijc11%3E3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19990909)82:6%3C832::aid-ijc11%3E3.0.co;2-p)
201. Oki T, Yoshinaga M, Otsuka H, Miyata K, Sonoda S, Nagata Y. A sero-epidemiological study on mother-to-child transmission of HTLV-I in southern Kyushu, Japan. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol [Internet]*. 1992 Dec [cited 2020 Oct 15]; 18(4):371-7. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.1992.tb00333.x>
202. Takahashi K, Takezaki T, Oki T, Kawakami K, Yashiki S, Fujiyoshi T, et al. Inhibitory effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer [Internet]*. 1991 Nov [cited 2020 Oct 15]; 49(5):673-7. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.2910490508>
203. Ando Y, Matsumoto Y, Nakano S, Saito K, Kakimoto K, Tanigawa T, et al. Long-term follow-up study of HTLV-I infection in bottle-fed children born to seropositive mothers. *J Infect [Internet]*. 2003 Jan [cited 2020 Oct 15]; 46(1):9-11. Available from: <https://doi.org/10.1053/jinf.2002.1081>
204. Nishijima T, Shimada S, Noda H, Miyake K. Towards the elimination of HTLV-1 infection in Japan. *Lancet Infect Dis [Internet]*. 2019 Jan [cited 2020 Oct 15]; 19(1):15-6. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30735-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30735-7)
205. Ishak R, Vallinoto AC, Azevedo VN, Lewis M, Hall WW, Guimaraes Ishak MO. Molecular evidence of mother-to-child transmission of HTLV-IIc in the Kararao Village (Kayapo) in the Amazon region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop [Internet]*. 2001 Nov-Dec [cited 2020 Oct 5]; 34(6):519-25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822001000600004>

206. Silva EA, Otsuki K, Leite ACB, Alamy AH, Sa D, Vicente ACP. HTLV-II Infection associated with a chronic neurodegenerative disease: clinical and molecular analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2002 Feb [cited 2020 Oct 15]; 66(2):253-7. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.2138>
207. Catalan-Soares B, Barbosa-Stancioli EF, Alcantara LCJ, et al. HTLV-2 Horizontal and vertical transmission in a family from a Brazilian urban area: seroepidemiological, clinical and molecular study. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2005 Jun [cited 2020 Oct 15]; 21(6):521-6. Available from: <https://doi.org/10.1089/aid.2005.21.521>
208. Renner JDP, Laurino JP, Menna-Barreto M, Schmitt VM. Molecular evidence of HTLV-II subtype B among an urban population living in South Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2006 Apr [cited 2020 Oct 15]; 22(4):301-6. Available from: <https://doi.org/10.1089/aid.2006.22.301>
209. Ishak R, Ishak MO, Azevedo VN, Santos DEM, Vallinoto ACR, Saraiva JCP, et al. Detection of HTLV-IIa blood donors in an urban area of the Amazon Region of Brazil (Belém, PA). *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 1998 Mar-Apr [cited 2020 Oct 15]; 31(2):193-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86821998000200005>

## Abstract

*This manuscript is related to the chapter about human T-cell lymphotropic virus (HTLV) that is part of the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Comprehensive Care for People with Sexually Transmitted Infections, published by the Brazilian Health Ministry. HTLV-1/2 infection is a worldwide public health problem and Brazil has the largest number of individuals living with the virus. HTLV-1 causes a variety of clinical manifestations of a neoplastic nature, such as adult leukemia/T-cell lymphoma, and also of an inflammatory nature, such as HTLV-1-associated myelopathy, as well as other manifestations such as uveitis, arthritis and infective dermatitis. These pathologies have high morbidity and mortality and negatively impact the quality of life of infected individuals. This review includes relevant information for health service managers and workers regarding virus transmission modes, diagnosis, treatment and monitoring of individuals living with HTLV-1 and 2 in Brazil.*

**Keywords:** Sexually Transmitted Diseases; Diagnosis; Signs and Symptoms; Disease Prevention.

## Resumen

*El artículo está relacionado con el capítulo sobre virus linfotrópico de células T humanas (human T lymphotropic virus, HTLV) que conforma el Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para la Atención Integral a Personas con Infecciones de Transmisión Sexual, publicado por el Ministerio de Salud de Brasil. La infección por HTLV-1/2 es un problema de salud pública en el mundo y Brasil tiene el mayor número de personas que viven con el virus. El HTLV-1 causa varias manifestaciones clínicas, de naturaleza neoplásica (leucemia/linfoma de células T adultas), y de naturaleza inflamatoria, como la mielopatía asociada al HTLV-1 y otras manifestaciones como la uveítis, la artritis y la dermatitis infecciosa. Estas patologías tienen una alta morbilidad y mortalidad e impactan negativamente en la calidad de vida de las personas infectadas. Esta revisión incluye información relevante para gerentes y profesionales de la salud sobre los mecanismos de transmisión viral, diagnóstico, tratamiento y monitoreo de personas que viven con HTLV-1 y 2 en Brasil.*

**Palabras clave:** Enfermedades de Transmisión Sexual; Diagnóstico; Signos y Síntomas; Prevención de Enfermedades.

Recebido em 16/07/2020  
Aprovado em 07/10/2020

Editora associada: Isis Polianna Silva Ferreira de Carvalho –  orcid.org/0000-0002-0734-0783

# Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: hepatites virais

doi: 10.1590/S1679-4974202100016.esp1

Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: viral hepatitis

Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: hepatitis virales

**Geraldo Duarte<sup>1</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-1689-6142](https://orcid.org/0000-0002-1689-6142)

**Paula Pezzuto<sup>2</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-9570-8244](https://orcid.org/0000-0001-9570-8244)

**Tiago Dahrug Barros<sup>2</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-6960-3801](https://orcid.org/0000-0001-6960-3801)

**Gláucio Mosimann Junior<sup>2</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-1687-5026](https://orcid.org/0000-0002-1687-5026)

**Flor Ernestina Martinez-Espinosa<sup>3</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-0325-3674](https://orcid.org/0000-0002-0325-3674)

<sup>1</sup>Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>2</sup>Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

<sup>3</sup>Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Leônidas e Maria Deane, Manaus, AM, Brasil

## Resumo

Este artigo aborda as hepatites virais, tema tratado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis e, mais precisamente, nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e para Hepatite C e Coinfecções, publicados pelo Ministério da Saúde do Brasil. Além do espectro ampliado de acometimento da saúde, os vírus das hepatites A, B e C também apresentam diferentes formas de transmissão, seja parenteral, sexual, vertical ou oral. Entre as estratégias sugeridas para o controle das hepatites virais, além das medidas comportamentais, estão o diagnóstico ampliado, a vacinação precoce contra os vírus da hepatite A e hepatite B e o acesso aos recursos terapêuticos disponíveis. Considerando a transmissão vertical dos vírus da hepatite B e hepatite C, a triagem das gestantes portadoras crônicas desses vírus é uma importante estratégia de saúde perinatal, indicando com precisão quem pode se beneficiar das intervenções profiláticas disponíveis.

**Palavras-chave:** Hepatite A; Hepatite B; Hepatite C; Vacinas; Terapêutica; Prevenção de Doenças.

## Endereço para correspondência:

**Geraldo Duarte** – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Avenida Bandeirantes, 3900, Sala 808, Campus Universitário da USP, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. CEP: 14.049-900  
E-mail: [gduarte@fmrp.usp.br](mailto:gduarte@fmrp.usp.br)



## Apresentação

As hepatites virais constituem um dos temas que compõem o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), sendo mais especificamente abordado no PCDT para Hepatite B e Cinfecções e PCDT para Hepatite C e Cinfecções, publicados pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil. Os referidos documentos foram aprovados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).<sup>1-3</sup> Para a elaboração do presente artigo, foram realizadas seleção e análise de evidências disponíveis na literatura e discussão por especialistas em IST em 2020.

**As hepatites virais A, B e C são responsáveis por mais de 1,34 milhão de óbitos anualmente em todo o mundo, dos quais 66% são decorrentes da hepatite B, 30% da hepatite C e 4% da hepatite A.**

## Aspectos epidemiológicos

As hepatites virais A, B e C são causadas por vírus que apresentam tropismo primário pelo tecido hepático, constituindo grande desafio à saúde pública em todo o mundo. Globalmente, essas infecções são responsáveis por mais de 1,34 milhão de óbitos anualmente, dos quais 66% são causadas pela hepatite B, 30% pela hepatite C e 4% pela hepatite A.<sup>4</sup> Essas mortes decorrem principalmente das complicações das formas crônicas das hepatites, como insuficiência hepática, cirrose e hepatocarcinoma.<sup>5</sup> Dados tão significativos levaram a Organização Mundial da Saúde (OMS) a assumir, como um dos seus objetivos, eliminar as hepatites virais até 2030.<sup>6</sup>

No período de 1999 a 2019, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) registrou a ocorrência de 673.389 casos de hepatites virais no Brasil. Destes, 168.036 (25%) foram referentes à hepatite A, 247.890 (36,8%) à hepatite B, 253.307 (37,6%) à hepatite C e 4.156 (0,6%) à hepatite D.<sup>7</sup>

O vírus da hepatite A (*hepatitis A virus*, HAV) pertence à família *Picornaviridae* e seu genoma é composto por ácido ribonucleico (*ribonucleic acid*, RNA), comumente transmitido por meio de contato orofecal e ingestão de água ou alimentos contaminados. Sua transmissão sexual tem sido relatada especialmente entre homens que fazem sexo com homens, o que reforça a necessidade de incluir as medidas de prevenção entre adultos.<sup>8-12</sup>

O vírus da hepatite B (*hepatitis B virus*, HBV) pertence à família *Hepadnaviridae*, cujas variações genéticas permitem reconhecer dez diferentes genótipos, aspecto de importância epidemiológica, clínica e terapêutica.<sup>13,14</sup> Dentre os vírus considerados hepatotróficos, é o único com material genômico composto por ácido desoxirribonucleico (*deoxyribonucleic acid*, DNA). Os meios mais frequentes de transmissão do HBV são a exposição parenteral ou percutânea, vertical e sexual.<sup>7</sup> O sangue é o veículo de transmissão mais importante, mas outros fluidos também podem transmitir o HBV, como sêmen e conteúdo vaginal.<sup>15</sup> As rotas de transmissão predominantes variam de acordo com a prevalência da infecção pelo HBV. Em áreas com alta prevalência, a via perinatal e a horizontal por contato próximo na infância são as principais formas de transmissão do vírus.<sup>16,17</sup> Em áreas de baixa prevalência, a via percutânea e o contato sexual são as formas de maior risco de contaminação.<sup>18</sup>

O vírus da hepatite C (*hepatitis C virus*, HCV) pertence à família *Flaviviridae*, cujo material genético é formado por fita única de RNA de sentido positivo; sua variação genética permite reconhecer sete genótipos diferentes.<sup>19</sup> Sua transmissão ocorre por meio da exposição percutânea, sexual e vertical. As frequências de ocorrência para cada uma dessas categorias variam conforme a população estudada e a concomitância de fatores associados. No entanto, ressalta-se que a via parenteral é muito mais eficiente e prevalente na transmissão do HCV do que a transmissão sexual e vertical. O maior número de novas infecções vem sendo observado entre usuários de drogas injetáveis e pelo compartilhamento de seringas.<sup>20,21</sup>

Sobre a transmissão sexual do HCV, sabe-se que é mais frequente entre homens que fazem sexo com homens.<sup>22</sup> Como em outras infecções de transmissão sexual, a presença de outras IST, a exemplo da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*, HIV) e práticas sexuais

desprotegidas, especialmente aquelas com maior risco de sangramento mucoso (sexo anal sem uso de lubrificantes, introdução de partes do membro superior na vagina ou no ânus, sexo grupal, compartilhamento de objetos性uais e prática de sexo sob influência de drogas psicoativas), constituem importante grupo de situações e fatores facilitadores de transmissão do HCV.<sup>23,24</sup> Apesar de a transmissão do HCV ser mais baixa em pessoas com hábitos heterossexuais, ela se eleva entre aquelas com grande número de parcerias性uais ou que praticam sexo anal.<sup>21</sup>

### Aspectos clínicos

A hepatite A é autolimitada, não evolui para doença crônica e tem na vacina a sua principal forma de controle.<sup>25</sup> Seu período de incubação varia de 15 a 50 dias e é sintomática em 70% dos adultos.<sup>26,27</sup> Caracteriza-se por início súbito de náusea, vômitos, anorexia, febre, mal-estar e dor abdominal, seguida por icterícia, colúria, acolia e prurido.<sup>28</sup> Pessoas infectadas pelo HAV transmitem o vírus durante o período de incubação, que dura entre um e seis meses, persistindo até uma semana depois do início da icterícia.<sup>29</sup>

A hepatite pelo HBV pode mostrar-se como doença aguda ou crônica. Na forma aguda, cerca de 70% dos casos apresentam a forma subclínica e 30% a forma icterica, eventualmente um curso mais grave da doença.<sup>30,31</sup> Na fase aguda, as manifestações clínicas como anorexia, astenia, mal-estar, náusea, icterícia, colúria e dor no quadrante superior direito do abdome são indistinguíveis de outras hepatites virais.<sup>32</sup>

Na hepatite pelo HBV, a proporção de progressão de infecção aguda para crônica em indivíduos imunocompetentes é determinada principalmente pela idade em que a infecção ocorre, sendo de 90% na transmissão vertical,<sup>33</sup> de 20% a 50% entre 1 e 5 anos de idade<sup>34,35</sup> e de 0 a 10% após a adolescência.<sup>12,36</sup> Na sua forma crônica, a hepatite B é frequentemente assintomática, mas pode evoluir para insuficiência hepática crônica, cirrose e hepatocarcinoma.<sup>37</sup>

Sobre a infecção causada pelo HCV, observa-se que cerca de 50% a 85% das pessoas evoluem para a forma crônica da infecção, apresentando manifestações clínicas inespecíficas como cansaço, alterações do sono, náusea, diarreia, dor abdominal, anorexia, mialgia, artralgia, fraqueza, alterações comportamentais e perda de peso.<sup>38,39</sup> Manifestações extra-hepáticas incluem

crioglobulinemia, glomerulonefrite membrano-proliferativa, tireoidite autoimune, porfiria cutânea tarda, entre outras.<sup>40</sup> Na ausência de eliminação viral espontânea e de tratamento, 20% dos casos de infecção pelo HCV evoluem para cirrose ao longo do tempo.<sup>41</sup>

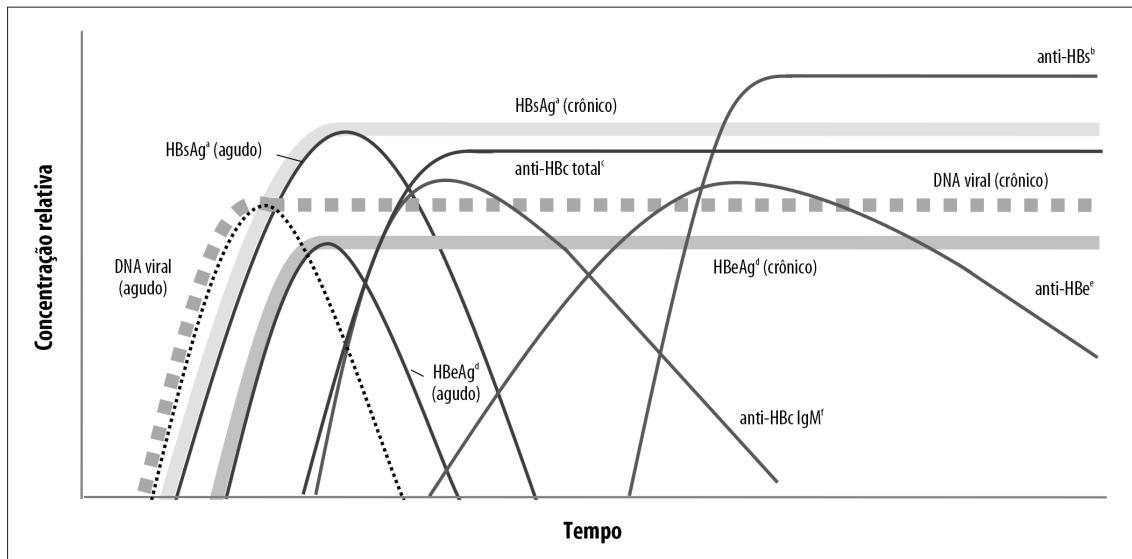
### Diagnóstico

O diagnóstico das hepatites virais A, B e C baseia-se na detecção de marcadores sorológicos (antígenos virais e anticorpos específicos) e molecular (ácido nucleico viral) no sangue, soro, plasma ou fluido oral da pessoa infectada, por meio de imunoensaios ou de técnicas de biologia molecular.<sup>12,42,43</sup> A incorporação dos testes rápidos ao Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil ampliou as oportunidades de testagem e de diagnóstico precoce dessas infecções, os quais podem ser realizados em locais sem infraestrutura laboratorial ou de difícil acesso.<sup>44</sup>

Para o diagnóstico da hepatite A aguda, utilizam-se testes de imunoensaio que detectam anticorpos IgM anti-HAV no soro (até seis meses após o início dos sintomas). A pesquisa por anticorpos IgG anti-HAV, seja por testes anti-HAV IgG ou anti-HAV total (IgM e IgG), auxilia na identificação de indivíduos não imunizados ou previamente infectados. Esses exames devem ser sempre solicitados para pessoas expostas a situações de risco para essa infecção.<sup>44,45</sup> A presença de anticorpos IgG anti-HAV indica imunidade duradoura.<sup>46</sup>

A maioria das pessoas infectadas pelo HBV é assintomática e diagnosticada na fase crônica da doença. A Figura 1 ilustra a dinâmica temporal da variação dos marcadores da infecção.<sup>47</sup> A definição sucinta desses marcadores consta na Figura 2.<sup>48</sup> Para a triagem da infecção, é utilizado teste laboratorial de imunoensaio ou teste rápido visando à detecção do antígeno de superfície do HBV (HBsAg). Nos casos positivos, a complementação diagnóstica é feita com o anti-HBc total e, se disponível, com teste molecular (HBV-DNA). O HBeAg, anti-HBe e anti-HBs, juntos aos demais marcadores, auxiliam na avaliação da fase clínica e monitoramento evolutivo da infecção.<sup>16,37,42-44,49</sup>

Na hepatite B aguda, o HBsAg, HBeAg, anti-HBc IgM e o HBV-DNA são os primeiros marcadores a serem detectados. A presença do HBsAg é confirmação da infecção, podendo ser detectada de duas a 12 semanas após a exposição ao vírus. Sua negativação, quando a infecção é debelada, acontece semanas após



Fonte: modificado e adaptado de Sablon & Shapiro, 2005.<sup>47</sup>

Notas: a) HBsAg – antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBV); b) Anti-HBs – anticorpo contra o antígeno de superfície do HBV; c) Anti-HBc Total – anticorpo das classes IgM e IgG contra o antígeno do núcleo do HBV; d) HBeAg – antígeno “e” do HBV; e) Anti-HBe – anticorpo contra o antígeno “e” do HBV; f) Anti-HBc IgM – anticorpo da classe IgM contra o antígeno do núcleo do HBV.

**Figura 1 – Marcadores séricos da infecção causada pelo vírus da hepatite B de acordo com o tempo de evolução da infecção**

Marcador	Interpretação
HBsAg <sup>a</sup>	Marcador de infecção atual pelo vírus da hepatite B (HBV), seja aguda ou crônica. Detectado na fase inicial da infecção aguda. Sua persistência por mais de 6 meses sinaliza para a infecção crônica.
HBV-DNA <sup>b</sup>	Marcador de intensidade da replicação viral. Presente na fase inicial da infecção aguda, podendo ser detectado antes do HBsAg. Na infecção crônica, sua presença é detectável na maioria dos casos. Sua quantificação é útil na classificação da forma clínica da infecção crônica.
HBeAg <sup>c</sup>	Marcador da replicação viral. Sua detecção indica elevada replicação e infecciosidade do HBV. Está presente na fase aguda e em algumas formas crônicas.
Anti-HBe <sup>d</sup>	O início da detecção coincide com o declínio da concentração de HBeAg. Sua presença indica redução da replicação viral. Algumas formas replicativas da doença crônica apresentam esse anticorpo na ausência do HBeAg.
Anti-HBc IgM <sup>e</sup>	Marcador de infecção recente pelo HBV. Presente durante a fase aguda da infecção. Eventualmente, pode ser detectado na reagudização de casos crônicos.
Anti-HBc IgG <sup>f</sup>	O início da detecção acontece durante a fase aguda da infecção e persiste por tempo indeterminado. Sua presença indica infecção vigente (quando o HBsAg está positivo) ou contato prévio com o HBV.
Anti-HBs <sup>g</sup>	Indica imunidade contra o HBV. Presente após o desaparecimento do HBsAg (cura funcional) ou em resposta à vacina.

Fonte: adaptado de Liang, 2009.<sup>48</sup>

Notas: a) HBsAg – antígeno de superfície do HBV; b) HBV-DNA – ácido nucleico viral; c) HBeAg – antígeno “e” do HBV; d) Anti-HBe – anticorpo contra o antígeno “e” do HBV; e) Anti-HBc IgM – anticorpo da classe IgM contra o antígeno do núcleo do HBV; f) Anti-HBc IgG – anticorpo IgG contra o antígeno do núcleo do HBV; g) Anti-HBs – anticorpo contra o antígeno de superfície do HBV.

**Figura 2 – Interpretação dos marcadores da infecção pelo vírus da hepatite B**

a detecção, podendo se prolongar por até seis meses. O anti-HBc IgM evolui para negatividade após controle da infecção aguda, mas, em casos de reagudização da hepatite B, pode ser detectado.<sup>48</sup>

O HBeAg é marcador da intensa replicação viral e sua detecção relaciona-se à alta infeciosidade do HBV.<sup>48</sup> Os anticorpos anti-HBc IgG também aparecem precocemente e normalmente persistem pelo resto da vida. Não servem para classificar forma clínica, pois todos os indivíduos que foram infectados, curados ou não, apresentam esse marcador. Tem uso epidemiológico, pois indica contato prévio com o vírus ou infecção vigente. A presença de anticorpos anti-HBe indica o início da recuperação, mas muitos indivíduos com forma crônica replicativa da doença podem apresentar esse marcador na ausência do HBeAg.<sup>50</sup> O marcador anti-HBs surge durante a fase de convalescença, após o desaparecimento do HBsAg. Sua presença indica imunidade contra o HBV. Na ausência do anti-HBs, o anti-HBc total passa a ser o único marcador isolado da infecção prévia. Em indivíduos não expostos ao HBV (anti-HBc IgG negativos), a presença de anticorpos anti-HBs indica imunidade pela resposta vacinal contra a hepatite B.<sup>51</sup>

Na incapacidade de resolução da infecção aguda, alguns indivíduos tornam-se portadores crônicos do HBV. Nesses casos, a persistência do HBsAg por mais de seis meses sinaliza para a infecção crônica. Na hepatite B crônica, os marcadores HBsAg e HBV-DNA permanecem presentes e detectáveis. A avaliação do HBeAg e anti-HBe, junto aos demais marcadores, auxilia no monitoramento e avaliação da fase clínica da infecção.<sup>48,50</sup>

A testagem para hepatite B deve ser oferecida ou solicitada para todas as pessoas de maior vulnerabilidade ao agravo. Aquelas cujos resultados forem negativos devem ser encaminhadas para vacinação.<sup>16,44</sup>

Na infecção pelo HCV a maioria das pessoas infectadas é assintomática e o rastreamento é feito pela detecção de anticorpos anti-HCV utilizando teste de imunoensaio ou teste rápido. Nas pessoas com resultados reagentes, a complementação do diagnóstico é feita por teste molecular, no caso, a reação em cadeia da polimerase mediada por transcrição reversa (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*, RT-PCR) para detectar o RNA do HCV, confirmando a infecção ativa, aguda ou crônica. A testagem para

hepatite C deve ser solicitada para todos os indivíduos em situações de risco para a infecção.<sup>12,52</sup>

## Tratamento

Não está disponível tratamento antiviral específico para a hepatite A, apenas medicamentos para alívio dos sintomas, os quais geralmente desaparecem dentro de dois meses.<sup>53</sup>

Durante a infecção aguda pelo HBV, apenas medidas de suporte são suficientes, visto que mais de 90% apresentam resolução espontânea. Se houver necessidade de tratamento, utilizam-se os inibidores de transcriptase reversa.<sup>54</sup> No Brasil, a escolha é o fumarrato de tenofovir desoproxila ou o entecavir.<sup>37</sup> Medidas preventivas devem ser tomadas para todos os contatos expostos, indicando-se imunoglobulina e vacinação para aqueles soronegativos ou com sorologia desconhecida, segundo critérios estabelecidos.<sup>55</sup>

Após seis meses de persistência do HBsAg no sangue, a infecção pelo HBV é considerada crônica e deve ser avaliada clínica e virologicamente para decisão sobre necessidade de terapia medicamentosa. O tratamento da forma crônica da hepatite B tem como principal objetivo a supressão viral, evitando, com isso, a progressão da hepatopatia e o óbito. A negativação do HBsAg e sorocversão para o antiHBs (cura funcional) seria o resultado ideal, mas raramente alcançado. Não cumprindo esse objetivo, o aparecimento do anti-HBe, a redução da carga viral e a normalização das enzimas hepáticas passam a ser os desfechos alternativos.<sup>37,56</sup>

Devido à sua complexidade, esse tratamento deve ser instituído com orientação do especialista, visto que depende de múltiplas variáveis clínicas e laboratoriais, como a presença de acometimento hepático significativo, resposta imunológica à infecção, carga viral e fatores de risco para a progressão da doença (idade e histórico familiar de hepatocarcinoma).<sup>37,55</sup> A biopsia hepática pode ser útil para avaliar o grau de agressão tecidual e para os casos em que seja necessário descartar doença hepática de base.<sup>57</sup> A definição de terapia antiviral na infecção crônica pelo HBV depende, a princípio, do grau da hepatopatia, da concentração de aminotransferases e da carga viral (HBV-DNA).<sup>58</sup>

Objetivamente, a infecção pelo HCV pode ser curada utilizando-se tratamento antiviral de ação direta. Entretanto, por ser uma infecção assintomática na maioria dos casos, grande número de pessoas infectadas

<b>Principais fármacos e associações mais frequentes para o tratamento da hepatite C</b>
Sofosbuvir + daclatasvir
Sofosbuvir/ledipasvir
Sofosbuvir/velpatasvir
Elbasvir/grazoprevir
Glecaprevir/pibrentasvir
Ribavirina

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções.<sup>41</sup>

**Figura 3 – Principais fármacos e associações mais frequentes para o tratamento da hepatite C**

não são diagnosticadas e ainda existe limitação de acesso à terapia em alguns locais.<sup>52</sup> Esse tratamento deve ser acompanhado por especialistas, visto sua complexidade.

As alternativas terapêuticas para o tratamento da infecção pelo HCV incorporadas ao SUS apresentam elevada efetividade terapêutica, confirmada por resposta virológica sustentada (Figura 3). Comparando-se situações clínicas semelhantes, todos os esquemas propostos apresentam efetividades também similares. Características que os diferenciam são as indicações para determinadas populações, a comodidade posológico, o controle mais acessível e o custo. A terapia tem como objetivo a resposta virológica sustentada, que significa negativação persistente do RNA viral após 12 a 24 semanas do término do tratamento.<sup>41</sup>

### Vigilância, prevenção e controle

A notificação dos casos de hepatites virais é compulsória para todos os estados do país desde 2016. Todos os casos suspeitos também devem ser comunicados semanalmente às autoridades de saúde.<sup>59</sup>

A prevenção da infecção pelo HAV depende da melhoria das condições sanitárias da população e da realização da vacinação (crianças até os 5 anos de idade e pessoas expostas a maior risco da infecção), segundo os critérios do Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais.<sup>56</sup> No entanto, em adultos, deve ser considerada também a transmissão sexual, indicando e incentivando práticas sexuais seguras.<sup>12</sup> No caso de exposição de risco para a hepatite A, há indicação de testagem e as pessoas negativas podem ser vacinadas até 14 dias após a exposição.<sup>29</sup>

Para o controle da infecção pelo HBV, a melhor estratégia é a vacinação, que apresenta elevados

percentuais de efetividade, os quais variam de acordo com a idade (crianças pré-termo e pessoas acima de 60 anos apresentam menores percentuais de viragem sorológica) e a presença de comorbidades, a exemplo de pessoas em hemodiálise, pessoas com hepatopatias, neoplasias e aquelas portadoras do HIV.<sup>33,56,60-62</sup>

O fato de que 90% das infecções pelo HBV adquiridas no período perinatal evoluem para a cronicidade fundamentam as estratégias de vacinação universal de todos os recém-nascidos, independentemente de a mãe ser portadora crônica do vírus.<sup>56,60</sup> Essa estratégia é fundamental para cumprir o objetivo de controlar a hepatite B até o ano 2030.<sup>63</sup>

As orientações e cuidados com as pessoas usuárias de drogas ilícitas e aquelas que praticam atividade sexual sem proteção adequada são as estratégias que potencialmente podem trazer melhores resultados na redução das infecções pelo HCV.<sup>6,21-24</sup> Outra forma de controle da infecção pelo HCV é a terapia antiviral de ação direta contra o vírus, cujo sucesso ampliou a discussão sobre o tratamento como estratégia para prevenção da doença.<sup>64</sup>

### Populações e situações especiais

A abordagem das hepatites causadas pelos vírus HAV, HBV e HCV durante a gravidez exige atenção sobre os aspectos profiláticos envolvidos tanto na transmissão horizontal quanto na transmissão vertical desses vírus. Para a redução e controle de exposições de risco, são necessários os fundamentos comportamentais e sanitários da profilaxia primária, acrescidos dos recursos da imunoprofilaxia ativa e passiva, quando existentes.<sup>65,66</sup> Sabe-se que o controle da transmissão vertical do HBV e do HCV depende da triagem universal dessas infecções durante o pré-natal. De forma geral, durante o pré-natal é importante identificar

se os parceiros das gestantes não infectadas são portadores dessas infecções, o que permite a adoção de estratégias que reduzem as infecções agudas durante a gravidez, a exemplo da inclusão do parceiro na assistência pré-natal.<sup>67</sup>

#### *Hepatite A na gestação*

O período curto de viremia e os cuidados durante o parto (evitando o contato do feto com fezes maternas) justificam a raridade da transmissão vertical do HAV.<sup>68</sup> O parto vaginal é o mais indicado para essas mulheres e a amamentação natural é liberada.<sup>69</sup>

Tanto a imunoglobulina quanto a vacina contra o HAV são seguras para uso durante a gravidez. Em caso de exposição a fatores de risco clínicos, ocupacionais e de estilo de vida, além de viagens para áreas de elevada prevalência, a imunoprofilaxia pode ser utilizada.<sup>12,70</sup>

#### *Hepatite B na gestação*

As proporções de cronicidade da infecção pelo HBV são mais elevadas quanto mais precocemente ocorrer a infecção.<sup>71</sup> Por isso, o controle da transmissão vertical potencialmente reduz a ocorrência de hepatite crônica, cirrose e hepatocarcinoma.<sup>72,73</sup>

Orienta-se a pesquisa do HBsAg na primeira oportunidade no pré-natal e sua repetição no momento do parto.<sup>74</sup> Para gestantes soronegativas, deve-se iniciar o esquema vacinal de três doses. A informação vacinal não exclui a necessidade de verificar se a gestante é portadora do HBV em todos esses momentos, pois não há certeza de viragem sorológica vacinal mesmo após as três doses da vacina.<sup>75</sup>

Com função hepática normal o prognóstico da infecção pelo HBV não é modificado pela gravidez e a infecção não altera o prognóstico gestacional.<sup>76,77</sup> Em caso de comprometimento hepático, os prognósticos materno e perinatal poderão ser negativamente afetados.<sup>65</sup>

A ocorrência de transmissão vertical do HBV é influenciada pela carga viral, pela positividade do HBeAg e do anti-HBc da portadora e pela idade gestacional (infecção adquirida no fim da gestação aumenta o risco de alta carga viral na hora do parto). Sem nenhuma intervenção profilática, o risco de transmissão vertical em portadoras crônicas varia de 5% a 30% (média de 8%). No entanto, se a gestante for portadora do HBeAg, a proporção de transmissão vertical é elevada, mas extremamente variável, ocorrendo em 80% a 90% das vezes.<sup>4,33,65</sup>

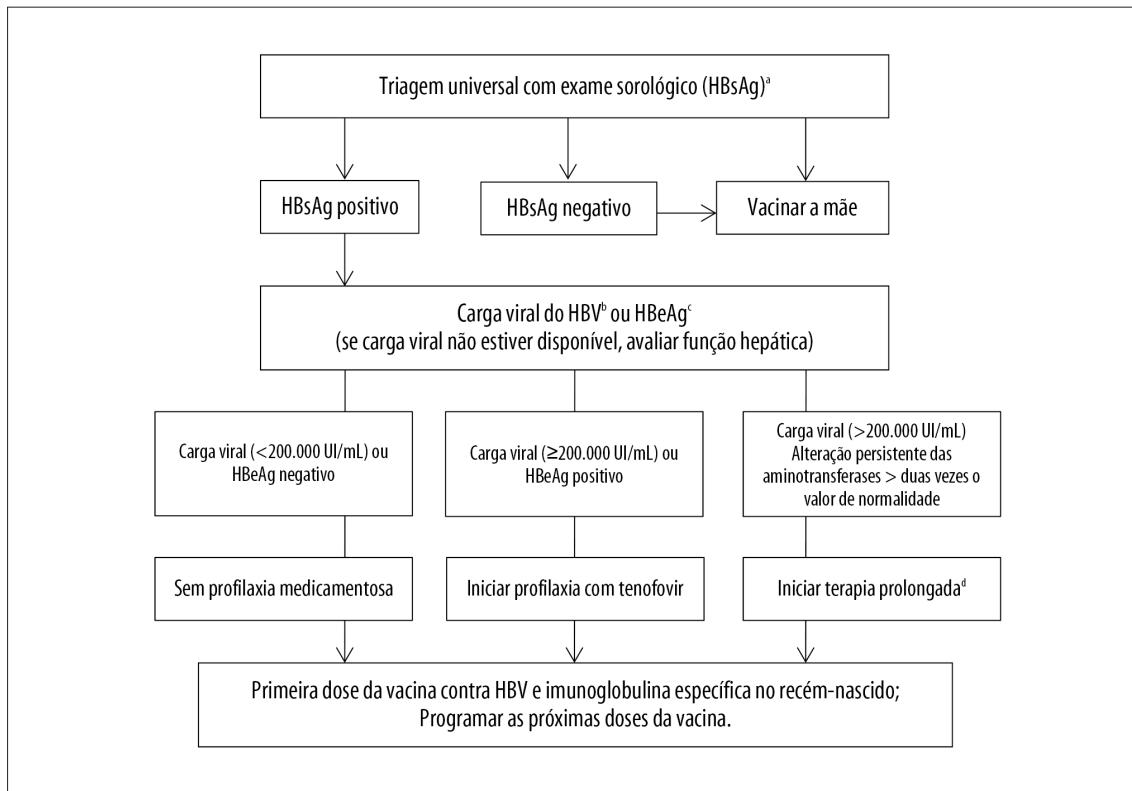
Durante o pré-natal de gestantes portadoras crônicas do HBV, estão contraindicadas todas as condutas invasivas sobre o feto e câmara amniótica (amniocentese e cordocentese). Havendo exposição de risco, está indicada a imunoprofilaxia, utilizando, em grupos musculares diferentes, a primeira dose da vacina e imunoglobulina hiperimune anti-hepatite B (0,06mL/kg de peso corporal, máximo de 5mL, intramuscular).<sup>56,74,78</sup>

Além da rotina laboratorial usual, devem ser solicitados os seguintes exames para gestantes portadoras do HBV: provas de função hepática, marcadores da infecção ainda não solicitados (entre eles HBeAg, anti-HBc, anti-HBc, anti-HBc) e carga viral. Todas as gestantes que apresentam carga viral do HBV superior a 200.000UI/mL (correspondentes a 1 milhão de cópias/mL) ou positividade para HBeAg devem fazer profilaxia da transmissão vertical. Alterações da função hepática indicam necessidade de tratamento de longo prazo e não apenas profilaxia (Figura 4).<sup>63</sup>

Para a profilaxia da transmissão vertical do HBV, está indicado o uso de antivirais inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (lamivudina, tenofovir e telbivudina).<sup>63,79</sup> No Brasil, a opção é o fumarato de tenofovir desoproxila (300mg, via oral, dose única diária), iniciado a partir da 28<sup>a</sup> semana de gravidez, prolongando-se no puerpério para evitar eventual aumento da carga viral.<sup>74</sup> Considerando a necessidade de tratamento prolongado em gestantes portadoras do HBV, também se utiliza o fumarato de tenofovir desoproxila. Até o momento, considera-se que o uso do entecavir durante a gravidez não é seguro, devendo ser evitado nesse período.<sup>80</sup> Da mesma forma, também não está indicado para ser usado durante o período de amamentação.<sup>81</sup>

O parto vaginal é liberado para mulheres portadoras do HBV, evitando-se episiotomia e partos instrumentalizados (fórceps ou vácuo) e clampeando rapidamente o cordão umbilical. A amamentação natural também está liberada.<sup>82</sup>

Todos os recém-nascidos de mulheres portadoras do HBV deverão receber a primeira dose da vacina e a imunoglobulina específica contra o HBV (0,5mL intra-muscular), de preferência nas primeiras 12 horas de vida, conforme apresentado no algoritmo da Figura 4. Existem vários esquemas para a administração das doses adicionais da vacina, alguns com duas, outros com três doses adicionais.<sup>63</sup> Países como China, Malásia e Hong Kong, entre outros, utilizam o



Fonte: modificado e adaptado de World Health Organization, 2020.<sup>71</sup>

Notas: a) HBsAg – antígeno de superfície do HBV; b) HBV – vírus da hepatite B; c) HBeAg – antígeno “e” do HBV; d) Iniciar terapia prolongada com fumarato de tenofovir desoproxila, pois entecavir não é seguro para lactante.<sup>80,81</sup>

**Figura 4 – Algoritmo das intervenções preventivas para prevenção da transmissão vertical do vírus da hepatite B**

calendário de duas doses adicionais administradas no segundo e sexto meses de vida do recém-nascido.<sup>83-85</sup> Nos Estados Unidos da América e no Canadá, utiliza-se também o esquema de duas doses adicionais administradas no segundo e sexto meses de vida. No entanto, se o recém-nascido for pré-termo ou com peso abaixo de 2,0kg, o esquema vacinal considera três doses adicionais da vacina, administradas no segundo, quarto e sexto meses de vida.<sup>75,86</sup> No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações indica esquema vacinal de três doses adicionais à dose administrada no momento do parto, utilizando vacinas combinadas (vacina pentavalente) administradas no segundo, quarto e sexto meses de vida, independentemente de prematuridade ou peso do neonato.<sup>74,87</sup>

Seja qual for o esquema vacinal utilizado, a situação do recém-nascido deve ser acompanhada até se definir se a infecção foi confirmada ou descartada e a soroconversão aferida.<sup>71</sup> No Brasil, indica-se essa

avaliação entre 30 e 60 dias após a última dose da vacina anti-HBV.<sup>74</sup>

#### Hepatite C na gestação

Em 2020, o Ministério da Saúde incorporou a triagem universal da infecção pelo HCV durante a gravidez.<sup>88</sup> A grande resistência à triagem pré-natal do HCV é que não existe profilaxia farmacológica ou imune para reduzir sua transmissão vertical.<sup>4</sup> No entanto, existem estratégias comportamentais e assistenciais que reduzem esse risco, como realizar o controle profilático e terapêutico de outras infecções, proibir propedéutica invasiva sobre a câmara amniótica ou fetal e evitar tempo prolongado de corioamniorraxe. Durante o parto deve-se evitar o uso da episiotomia, indicando-se o clampeamento rápido do cordão umbilical.<sup>65,89,90</sup> Além disso, é mais uma oportunidade de identificar portadores do HCV, que podem se beneficiar do tratamento posteriormente.

A transmissão vertical do HCV ocorre entre 3,8% e 7,8% das gestantes com infecção crônica, mostrando associação positiva com a carga viral.<sup>91-93</sup> Essas proporções de transmissão vertical variam também a depender da idade gestacional em que ocorreu a infecção aguda e da presença de comorbidades, a exemplo da infecção pelo HIV.<sup>94,95</sup> Não existe confirmação de que o HCV possa causar malformação fetal.<sup>96</sup>

Tem sido observado que a infecção pelo HCV em gestantes associa-se com prognósticos perinatais adversos, como restrição de crescimento fetal e prematuridade.<sup>97,98</sup> Não parece que esses resultados sejam decorrentes apenas do efeito do HCV, mas também dos inúmeros fatores que coexistem nessas gestantes.<sup>94</sup> Independentemente de ação isolada ou em associação, o que se confirma é a necessidade de identificar as gestantes portadoras dessa infecção e indicar assistência pré-natal apropriada e seguimento adequado a seus filhos.<sup>88,99</sup> Tanto o parto vaginal quanto a amamentação

natural estão liberadas para mulheres portadoras do HCV<sup>66,79</sup> desde que não haja concomitância com a infecção pelo HIV.<sup>100</sup>

### Contribuição dos autores

Duarte G, Pezzuto P, Barros TD, Mosimann Junior G e Martinez-Espinosa FE contribuíram na concepção, delineamento, redação e revisão crítica do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

### Agradecimento

Os autores agradecem a contribuição significativa dos membros dos grupos técnicos de especialistas responsáveis pela elaboração do PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST em 2020, e dos PCDT para Hepatite B e Coinfecções e PCDT para Hepatite C e Coinfecções, publicados pelo Ministério da Saúde.

## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/SCTIE nº 42, de 5 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 out 8 [cited 2018 out 15]; Seção 1:88. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/Portaria\\_SCTIE\\_N42\\_05\\_10\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/Portaria_SCTIE_N42_05_10_2018.pdf).
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 43, de 9 de dezembro de 2016. Torna pública a decisão de atualizar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e cointecções, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2016 dez 9 [cited 2019 dez 16]; Seção 1:121. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2016/Portaria\\_SCTIE\\_47\\_2016.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2016/Portaria_SCTIE_47_2016.pdf)
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/SCTIE nº 84, de 19 de dezembro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e cointecções, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 dez 20 [cited 2018 out 15]; Seção 1:187. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/PortariasSCTIE\\_82a84\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/PortariasSCTIE_82a84_2018.pdf).
4. World Health Organization - WHO. Global hepatitis report, 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
5. Thomas DL. Global elimination of chronic hepatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 May [cited 2020 Oct 15]; 380(21):2041-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810477>
6. World Health Organization - WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021: towards ending viral hepatitis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2020 Oct 15 ]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016-06-eng.pdf;jsessionid=65FC34B07F-74743F3C634F238D44E5E7?sequence=1>.
7. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Hepatites virais | 2020. Bol Epidemiol [Internet].

- 2020 jul [cited 2020 out 15]; especial. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hepatites-virais-2020>
8. Cotter SM, Sansom S, Long T, Koch E, Kellerman S, Smith F, et al. Outbreak of hepatitis A among men who have sex with men: implications for hepatitis A vaccination strategies. *J Infect Dis* [Internet]. 2003 Apr [cited 2020 Oct 15]; 187(8):1235-40. Available from: <https://doi.org/10.1086/374057>
  9. Beebejaun K, Degala S, Balogun K, Simms I, Woodhall SC, Heinsbroek E, et al. Outbreak of hepatitis A associated with men who have sex with men (MSM), England, July 2016 to January 2017. *Euro Surveill* [Internet]. 2017 Feb [cited 2020 Oct 15]; 22(5):30454. Available from: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.5.30454>
  10. Freidl GS, Sonder GJ, Bovée LP, Friesema IH, van Rijckevorsel GG, Ruijs WI, et al. Hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) predominantly linked with the EuroPride, the Netherlands, July 2016 to February 2017. *Euro Surveill* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 15]; 22(8):30468. Available from: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.8.30468>
  11. Chen GJ, Lin KY, Sun HY, Sheng WH, Hsieh SM, Huang YC, et al. Incidence of acute hepatitis A among HIV-positive patients during an outbreak among MSM in Taiwan: Impact of HAV vaccination. *Liver Int* [Internet]. 2018 Apr [cited 2020 Oct 15]; 38(4):594-601. Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.13468>
  12. Ministério da Saúde (BR). 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 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [cited 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>.
  13. Kramvis, A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 15]; 57:141-50. Available from: <https://doi.org/10.1159/000360947>
  14. Aguilera A, Trastoy R, Rodríguez-Frias F, Muñoz-Bellido JL, Melón S, Suárez A, Orduña A, et al. GEHEP 010 study: prevalence and distribution of hepatitis B virus genotypes in Spain (2000-2016). *J Infect* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 15]; 81(4):600-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.07.019>
  15. Inoue T, Tanaka Y. Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection – an update. *Microb Cell* [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Oct 15]; 3(9):420-37. Available from: <https://doi.org/10.15698/mic2016.09.527>
  16. World Health Organization - WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>
  17. Souto FJD. Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21st century. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 15]; 49(1):11-23. Available from: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0176-2015>
  18. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B virus: advances in prevention, diagnosis, and therapy. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Oct 15]; 33(2):e00046-19. Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR.00046-19>
  19. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* [Internet]. 2014 Jan [cited 2020 Oct 15]; 59(1):318-27. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.26744>
  20. World Health Organization - WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2020 Oct 15]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205035/9789241549615\\_eng.pdf;jsessionid=AFFE108E396C753F82C287424A-20DAEA?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205035/9789241549615_eng.pdf;jsessionid=AFFE108E396C753F82C287424A-20DAEA?sequence=1)
  21. Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. CDC Recommendations for hepatitis C screening among adults – United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Oct 15]; 69(2):1-17. Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6902a1>
  22. Hagan H, Jordan AE, Neurer J, Cleland CM. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* [Internet]. 2015 Nov [cited 2020 Oct 15]; 29(17):2335-45. Available from: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000834>

23. Delaunay CL, Cox J, Klein M, Lambert G, Grace D, Lachowsky NJ, Maheu-Giroux M. Trends in hepatitis C virus seroprevalence and associated risk factors among men who have sex with men in Montréal: results from three cross-sectional studies (2005, 2009, 2018). *Sex Transm Infect* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://doi.org/10.1136/sextrans-2020-054464>
24. Li H, Marks KM, Talal AH, van Seggelen WO, Akil B, Radix A, et al. Assessing routes of hepatitis C transmission in HIV-infected men who have sex with men using single genome sequencing. *PLoS One* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Oct 15]; 15(7):e0235237. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235237>
25. Linder KA, Malani PN. Hepatitis A. *JAMA* [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Oct 15]; 318(23):2393. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17244>
26. Kemmer NM, Miskovsky EP. Hepatitis A. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2000 Aug [cited 2020 Oct 15]; 14(3):605-15. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0891-5520\(05\)70123-9](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(05)70123-9)
27. Lemon SM. Type A viral hepatitis. New developments in an old disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1985 Oct [cited 2020 Oct 15]; 313(17):1059-67. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM198510243131706>
28. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Viral hepatitis surveillance: United States, 2013 [Internet]. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2016 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2013surveillance/index.htm>.
29. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2015 [cited 2020 Oct 15]; 64:1. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>.
30. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* [Internet]. 1996 Oct [cited 2020 Oct 15]; 2(10):1104-8. Available from: <https://doi.org/10.1038/nm1096-1104>
31. Liaw YF, Tsai SL, Sheen IS, Chao M, Yeh CT, Hsieh SY. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1998 Mar [cited 2020 Oct 15]; 93(3):354-9. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00354.x>
32. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* [Internet]. 2014 Nov [cited 2020 Oct 15]; 61(Suppl 1):S58-68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.012>
33. Stevens CE, Toy P, Kamili S, Taylor PE, Tong MJ, Xia GL, et al. Eradicating hepatitis B virus: the critical role of preventing perinatal transmission. *Biologicals* [Internet]. 2017 Nov [cited 2020 Oct 15]; 50:3-19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2017.08.008>
34. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Szmuness W, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis* [Internet]. 1982 Aug [cited 2020 Oct 15]; 146(2):198-204. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/146.2.198>
35. Coursaget P, Yvonnet B, Chotard J, Vincelot P, Sarr M, Diouf C, et al. Age-and sex-related study of hepatitis B virus chronic carrier state in infants from an endemic area (Senegal). *J Med Virol* [Internet]. 1987 May [cited 2020 Oct 15]; 22(1):1-5. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.1890220102>
36. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2007 May [cited 2020 Oct 15]; 13(17):2436-41. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i17.2436>
37. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite b e coinfeções [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citedado 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-b-e-coinfeccoes>.
38. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JN, Foster GR, Main J, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2002 [cited 2020 Oct 15]; 35:433. Available from: <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.30688>
39. Evon DM, Stewart PW, Amador J, Serper M, Lok AS, Sterling RK, et al. A comprehensive assessment of patient reported symptom burden, medical comorbidities, and functional well being in patients initiating direct acting antiviral therapy for chronic

- hepatitis C: results from a large US multi-center observational study. *PLoS One* [Internet]. 2018 Aug [cited 2020 Oct 15]; 13(8):e0196908. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196908>
40. Gill K, Ghazinian H, Manch R, Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol Int* [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 15]; 10(3):415-23. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9684-3>
  41. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite c e coinfeções [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes>
  42. Peeling RW, Boeras DI, Marinucci F, Easterbrook P. The future of viral hepatitis testing: innovations in testing technologies and approaches. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov [cited 2020 Oct 15]; 17(Suppl 1):699. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2775-0>
  43. Easterbrook PJ, Roberts T, Sands A, Peeling R. Diagnosis of viral hepatitis. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2017 May [cited 2020 Oct 15]; 12(3):302-314. Available from: <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000370>
  44. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais [Internet]. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/manual-tecnico-para-o-diagnostico-das-hepatites-virais>
  45. Ntouva A, Sibal B, Balogun K, Mandal S, Harding N. Hepatitis A in primary care: working in partnership for diagnosis, management, and prevention of outbreaks. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2019 Sep [cited 2020 Oct 15]; 69(687):521-2. Available from: <https://doi.org/10.3399/bjgp19X705965>
  46. Yin S, Barker L, Ly KN, Kilmer G, Foster MA, Drobennic J, Jiles RB. Susceptibility to hepatitis A virus infection in the United States, 2007-2016. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Oct 15]:ciaa298. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa298>
  47. Sablon E, Shapiro F. Advances in molecular diagnosis of HBV infection and drug resistance. *Int J Med Sci* [Internet]. 2005 [cited 2020 Oct 15]; 2(1):8-16. Available from: <https://doi.org/10.7150/ijms.2.8>
  48. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology* [Internet]. 2009 May [cited 2020 Oct 15]; 49(5 Suppl):S13-21. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.22881>
  49. Lau KCK, Joshi SS, Mahoney DJ, Mason AL, van Marle G, Osiowy C, et al. Differences in HBV replication, APOBEC3 family expression, and inflammatory cytokine levels between wild-type HBV and pre-core (G1896A) or basal core promoter (A1762T/G1764A) mutants. *Front Microbiol* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Oct 15]; 11:1653. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01653>
  50. World Health Organization - WHO. Guidelines on hepatitis B and C testing [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/>
  51. Trépo C, Chan HY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* [Internet]. 2014 Dec [cited 2020 Oct 15]; 384(9959):2053-63. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60220-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60220-8)
  52. World Health Organization - WHO. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/>
  53. Shin EC, Jeong SH. Natural history, clinical manifestations, and pathogenesis of hepatitis A. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2018 Sep [cited 2020 Oct 25]; 8(9):a031708. Available from: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031708>
  54. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2018 Aug [cited 2020 Oct 15]; 12(1):33-4. Available from: <https://doi.org/10.1002/cld.728>
  55. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br>

- br/images/pdf/2019/dezembro/11/manual-centros-referencia-imunobiologicos-especiais-5ed.pdf
56. Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, Ghany MG. Hepatitis B cure: from discovery to regulatory approval. *J Hepatol* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 15]; 67(4):847-61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.008>
  57. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 May [cited 2020 Oct 15]; 134(5):1376-84. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.075>
  58. Sinn DH, Lee J, Goo J, Kim K, Gwak GY, Paik YH, et al. Hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B virus-infected compensated cirrhosis patients with low viral load. *Hepatology* [Internet]. 2015 Sep [cited 2020 Oct 15]; 62(3):694-701. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.27889>
  59. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2016 fev 18 [citado 2020 out 15]; Seção 1:23. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204\\_17\\_02\\_2016.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204_17_02_2016.html)
  60. Schillie SF, Murphy TV. Seroprotection after recombinant hepatitis B vaccination among newborn infants: a review. *Vaccine* [Internet]. 2013 May [cited 2020 Oct 15]; 31(21):2506-16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.12.012>
  61. Schönberger K, Riedel C, Rückinger S, Mansmann U, Jilg W, Kries RV. Determinants of long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2013 [cited 2020 Oct 15]; 32(4):307-13. Available from: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31827bd1b0>
  62. Yeo YH, Le MH, Chang ET, Henry L, Nguyen MH. Prevalence of undetectable vaccine-induced immunity against hepatitis B virus in US adults at high risk for infection. *Hepatology* [Internet]. 2019 Apr [cited 2020 Oct 15]; 69(4):1385-97. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.30285>
  63. World Health Organization - WHO. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333391/9789240002708-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=>
  64. Hajarizadeh B, Grebely J, Martinello M, Matthews GV, Lloyd AR, Dore GJ. Hepatitis C treatment as prevention: evidence, feasibility, and challenges. *Lancet Gastr Hepatol* [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 15]; 1(4):317-27. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30075-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30075-9)
  65. Duarte G, Coutinho CM, Metzker RC. Hepatites B e C em gestantes. In: Madi JM, Araujo BF, Zatti H. *Doenças infecciosas na prática obstétrica e neonatal*. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2008. p. 49-57.
  66. Seto MT, Cheung KW, Hung IFN. Management of viral hepatitis A, C, D and E in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 15]; S1521-6934(20)30050-X. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.009>
  67. Duarte G. Extensão da assistência pré-natal ao parceiro como estratégia de aumento da adesão ao pré-natal e redução da transmissão vertical de infecções. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. 2007 abr [citado 2020 out 15]; 29(4):171-4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032007000400001>
  68. Ranger-Rogez S, Alain S, Denis F. Virus des hépatites: transmission mère-enfant [Hepatitis viruses: mother to child transmission]. *Pathol Biol (Paris)* [Internet]. 2002 Nov [cited 2020 Oct 15]; 50(9):568-75. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0369-8114\(02\)00351-6](https://doi.org/10.1016/s0369-8114(02)00351-6)
  69. Rac MW, Sheffield JS. Prevention and management of viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 15]; 41(4):573-92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.08.004>
  70. Nelson NP, Weng MK, Hofmeister MG, Moore KL, Doshani M, Kamili S, et al. Prevention of hepatitis A virus infection in the united states: recommendations of the advisory committee on immunization practices, 2020. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Oct 15]; 69(5):1-38. Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6905a1>
  71. Cheung KW, Lao TT. Hepatitis B – vertical transmission and the prevention of mother-to-child transmission.

- Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Oct 15]; 68:78-88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.014>
72. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Siberry G, Chang MH, Thorne C, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Oct 15]; 4(6):466-76. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30042-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30042-1)
  73. United States Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, et al. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: US preventive services task force reaffirmation recommendation statement. *JAMA* [Internet]. 2019 Jul [cited 2020 Oct 15]; 322(4):349-54. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9365>
  74. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sifilis e hepatites virais [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv>
  75. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2018 Jan [cited 2020 Oct 15]; 67(1):1-31. Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6701a1>
  76. Lobstein S, Faber R, Tillmann HL. Prevalence of hepatitis B among pregnant women and its impact on pregnancy and newborn complications at a tertiary hospital in the eastern part of Germany. *Digestion* [Internet]. 2011 [cited 2020 Oct 15]; 83(1-2):76-82. Available from: <https://doi.org/10.1159/000320455>
  77. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, Li J, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 May [cited 2020 Oct 15]; 10(5):452-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.10.041>
  78. Kwon SY, Lee CH. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Korean J Hepatol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2020 Oct 15]; 17(2):87-95. Available from: <https://doi.org/10.3350/kjhep.2011.17.2.87>
  79. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. China study group for the mother-to-child transmission of hepatitis B. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jun [cited 2020 Oct 15]; 374(24):2324-34. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508660>
  80. Ayoub WS, Cohen E. Hepatitis B management in the pregnant patient: an update. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Oct 15]; 4(3):241-7. Available from: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00014>
  81. National Institutes of Health (USA). Drugs and lactation database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2020 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501744/>
  82. Society for Maternal-Fetal Medicine - SMFM, Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Jan [cited 2020 Oct 15]; 214(1):6-14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.100>
  83. Woodring J, Pastore R, Brink A, Ishikawa N, Takashima Y, Tohme RA. Progress toward hepatitis B control and elimination of mother-to-child transmission of hepatitis B virus – Western Pacific Region, 2005–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2019 Mar [cited 2020 Oct 15]; 68(8):195-200. Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6808a2>
  84. Zheng H, Zhang GM, Chan PL, Wang FZ, Rodewald LE, Miao N, et al. Compliance among infants exposed to hepatitis B virus in a post-vaccination serological testing program in four provinces in China. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2019 Jul [cited 202 Oct 15]; 8(1):57. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40249-019-0568-y>
  85. Huang H, Xu C, Liu L, Chen L, Zhu X, Chen J, et al. Increased protection of earlier use of immunoprophylaxis in preventing perinatal transmission of hepatitis B virus. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Oct 15]; ciaa898. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa898>
  86. Castillo E, Murphy K, van Schalkwyk J. No. 342-hepatitis B and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2017 [cited 202 Oct 15]; 39(3):181-90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.11.001>

87. Ministério da Saúde (BR). Programa Nacional de Imunização. Anexo V: instrução normativa referente ao calendário nacional de vacinação 2020 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [cited 2020 out 15]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/04/Instru---o-Normativa-Calend--rio-Vacinal-2020.pdf>
88. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Portaria MS/SCTIE Nº 32, de 11 de agosto de 2020. Torna pública a decisão de incorporar a testagem universal para hepatite viral C em gestantes no pré-natal, conforme protocolo do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2020 ago 19 [cited 2020 out 15]; Seção 1:18. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/Portaria\\_SCTIE\\_N42\\_05\\_10\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/Portaria_SCTIE_N42_05_10_2018.pdf)
89. Jhaveri R, Broder T, Bhattacharya D, Peters MG, Kim AY, Jonas MM. Universal screening of pregnant women for hepatitis C: the time is now. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 15]; 67(10):1493-7. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy586>
90. Rossi RM, Wolfe C, Brokamp R, McAllister JM, Wexelblatt S, Warshak CR, Hall ES. Reported prevalence of maternal hepatitis C virus infection in the United States. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Oct 15]; 135(2):387-95. Available from: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003644>
91. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* [Internet]. 2000 Mar [cited 2020 Oct 15]; 31(3):751-5. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.510310328>
92. Syriopoulou, V, Nikolopoulou G, Daikos GL, Theodoridou M, Pavlopoulou I, Nicolaïdou P, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: rate of infection and risk factors. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2005 [cited 202 Oct 15]; 37(5):350-3. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365540510032105>
93. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 Sep [cited 2020 Oct 15]; 59(6):765-73. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu447>
94. Society for Maternal-Fetal Medicine - SMFM, Hughes BL, Page CM, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Nov [cited 2020 Oct 15]; 217(5):B2-12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.07.039>
95. Pappalardo BL. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2003 Oct [cited 202 Oct 15]; 32(5):727-34. Available from: <https://doi.org/10.1093/ije/dyg107>
96. Hadzic N. Hepatitis C in pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2001 May [cited 2020 Oct 15]; 84(3):F201-4. Available from: <https://dx.doi.org/10.1136%2Ffn.84.3.F201>
97. Page CM, Hughes BL, Rhee EHJ, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: review of current knowledge and updated recommendations for management. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 15]; 72(6):347-55. Available from: <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000442>
98. Money D, Boucoiran I, Wagner E, Dobson S, Kennedy A, Lohn Z, et al. Obstetrical and neonatal outcomes among women infected with hepatitis C and their infants. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2014 Sep [cited 2020 Dec 18];36(9):785-94. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30480-1](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30480-1)
99. Kushner T, Terrault NA. Hepatitis C in pregnancy: a unique opportunity to improve the hepatitis C cascade of care. *Hepatol Commun* [Internet]. 2018 Nov [cited 2020 Oct 15]; 3(1):20-8. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep4.1282>
100. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *BJOG* [Internet]. 2001 Apr [cited 2020 Oct 15]; 108(4):371-7. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00088.x>

## Abstract

This article discusses viral hepatitis, a theme addressed by the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines to Comprehensive Care for People with Sexually Transmitted Infections and, more precisely, by the Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines for Hepatitis B and Hepatitis C and Coinfections, published by the Brazilian Ministry of Health. Besides the broad spectrum of health impairment, hepatitis A, B and C viruses also present different forms of transmission, whether parenteral, sexual, vertical or oral. Among the strategies suggested for the control of viral hepatitis, in addition to behavioral measures, are expanded diagnosis, early vaccination against hepatitis A and hepatitis B viruses, and access to available therapeutic resources. Considering vertical transmission of the hepatitis B and hepatitis C viruses, screening for pregnant women with chronic hepatitis B and C is an important perinatal health strategy, indicating with precision those who can benefit from the prophylactic interventions.

**Keywords:** Hepatitis A; Hepatitis B; Hepatitis C; Vaccines; Therapeutics; Disease Prevention.

## Resumen

Este artículo aborda las hepatitis virales, tema que hace parte del Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para la Atención Integral a Personas con Infecciones de Transmisión Sexual y más precisamente de los Protocolos Clínicos y Guías Terapéuticas para Hepatitis B, Hepatitis C y Coinfecciones, publicados por el Ministerio de Salud. Además del amplio espectro de deterioro de la salud, los virus de las hepatitis A, B y C presentan diferentes formas de transmisión, como parenteral, sexual, vertical u oral. Entre las estrategias sugeridas para el control de las hepatitis virales, están las medidas conductuales, el diagnóstico ampliado, la vacunación precoz contra los virus de las hepatitis A y B y el acceso facilitado a los recursos terapéuticos disponibles. Considerando la transmisión vertical de los virus de la hepatitis B y C, la identificación de embarazadas portadoras crónicas de estos virus es importante estrategia de salud perinatal, indicando quiénes pueden beneficiarse de las intervenciones profilácticas.

**Palabras clave:** Hepatitis A; Hepatitis B; Hepatitis C; Vacunas; Terapéutica; Prevención de Enfermedades.

Recebido em 08/09/2020

Aprovado em 03/10/2020

Editora associada: Isis Polianna Silva Ferreira de Carvalho –  orcid.org/0000-0002-0734-0783

# Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus Zika

doi: 10.1590/S1679-4974202100017.esp1

Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: Zika virus infection

Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: infección por el virus Zika

Geraldo Duarte<sup>1</sup> –  orcid.org/0000-0002-1689-6142

Angélica Espinosa Miranda<sup>2</sup> –  orcid.org/0000-0002-5556-8379

Ximena Pamela Díaz Bermúdez<sup>3</sup> –  orcid.org/0000-0002-3771-7684

Valeria Saraceni<sup>4</sup> –  orcid.org/0000-0001-7360-6490

Flor Ernestina Martinez-Espinosa<sup>5</sup> –  orcid.org/0000-0002-0325-3674

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>2</sup>Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

<sup>3</sup>Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

<sup>4</sup>Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>5</sup>Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Leônidas e Maria Deane, Manaus, AM, Brasil

## Resumo

Este artigo aborda as transmissões vetorial, sexual e vertical do vírus Zika, tema contemplado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2020. Embora no Brasil o vírus Zika seja predominantemente veiculado pelo *Aedes aegypti*, as vias vertical e sexual de transmissão apresentam expressiva importância para a saúde reprodutiva. A transmissão sexual demanda o uso de intervenções profiláticas específicas, incluindo o uso do preservativo masculino ou feminino, principalmente entre casais que planejam gravidez. A transmissão vertical é ligada a graves anormalidades estruturais do sistema nervoso central e ainda não há vacina e nem recursos farmacológicos conhecidos que possam preveni-la. Como a doença é predominantemente assintomática, o não cumprimento dos princípios básicos de cuidados e orientações relacionadas à dispersão da infecção transcende a gravidade dos sintomas da doença.

**Palavras-chave:** Vírus Zika; Infecções Sexualmente Transmissíveis; Transmissão Vertical; Microcefalia; Anormalidade Congênita; Prevenção de Doenças.

## Endereço para correspondência:

**Geraldo Duarte** – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Avenida Bandeirantes, 3900, Campus da USP, Sala 808, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. CEP: 34998-900  
E-mail: gduarte@fmrp.usp.br



## Apresentação

O presente artigo está relacionado ao capítulo sobre o vírus Zika que compõe o Procedimento Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), publicado pela Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde do Brasil. Para a elaboração do PCDT, foram realizadas a seleção e a análise das evidências disponíveis na literatura e discussão com um painel de especialistas. O referido PCDT foi aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)<sup>1</sup> e atualizado pelo grupo de especialistas do PCDT em 2020.

*Embora no Brasil o vírus Zika seja predominantemente veiculado pelo *Aedes aegypti*, as vias vertical e sexual de transmissão apresentam expressiva importância para a saúde reprodutiva. A transmissão vertical causa anormalidades estruturais graves do sistema nervoso central.*

## Aspectos epidemiológicos

O vírus Zika pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*, e foi isolado pela primeira vez em Uganda (África), em 1947.<sup>2,3</sup> As infecções em seres humanos foram esporádicas por cerca de meio século, antes de surgirem de forma epidêmica em algumas ilhas do Pacífico e na América do Sul.<sup>4</sup> Nesse período de disseminação em diferentes condições mesológicas, o vírus desenvolveu importantes mutações, caracterizando duas linhagens diferentes, a linhagem africana e a linhagem asiática.<sup>5</sup> Paralelamente a essas adaptações genômicas, o potencial patogênico do vírus Zika foi modificado.<sup>6,7</sup> Atualmente, apontam-se evidências de que as formas de transmissão do vírus, entre elas a sexual, sofrem influências dessas mutações virais.<sup>8</sup>

Em abril de 2015, o vírus Zika foi identificado pela primeira vez nas Américas, sendo o primeiro caso reportado na Bahia, Brasil. Ao final de janeiro de 2016, sua circulação autóctone já havia sido relatada em

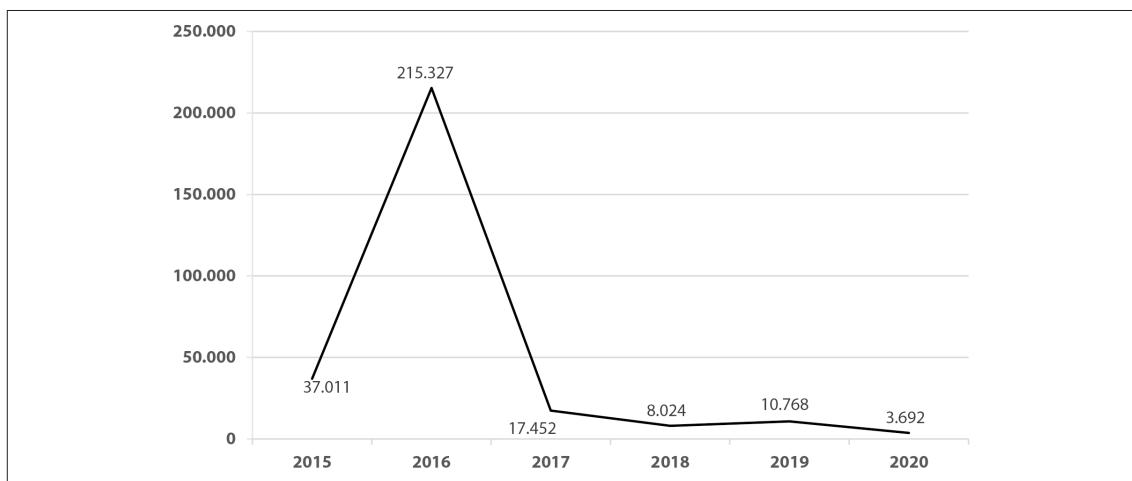
mais de 20 países ou territórios nas Américas do Sul, Central e do Norte, no Caribe e em Cabo Verde, na África Ocidental.<sup>4</sup>

A evolução da incidência da infecção pelo vírus Zika no Brasil está representada na Figura 1. Pode-se observar uma importante redução dos casos após o pico epidêmico de 2015-2016. Nesse período, foram notificados 37.011 casos em 2015; 216.207 em 2016; 17.452 em 2017; 8.024 em 2018; 10.768 em 2019; e 3.692 até a Semana Epidemiológica 23 de 2020.<sup>9-12</sup>

As três formas mais estudadas da transmissão do vírus Zika são a transmissão vetorial, decorrente da picada do mosquito, a transmissão vertical e a transmissão sexual.<sup>13</sup> Este artigo versa sobre as transmissões vertical e sexual (sexo vaginal, anal e oral), devido ao foco do PCDT. No Brasil a transmissão vetorial é a mais frequente. Esta se dá pela picada de artrópodes infectados, sendo o *Aedes aegypti* o principal vetor no país. Note-se que é o mesmo mosquito que transmite os vírus da dengue, chikungunya e febre amarela.<sup>14</sup>

A transmissão transplacentária do vírus Zika traz em seu contexto imensa preocupação decorrente do seu potencial para causar anormalidades estruturais do sistema nervoso central embrionário e fetal. Vários mecanismos são evocados para explicar como o vírus chega ao embrião e ao feto. Como o sinciciotrofoblasto é resistente à infecção pelo vírus Zika,<sup>15</sup> no início da gravidez alguns mecanismos são utilizados, possibilitando a entrada do vírus na vilosidade coriônica, dentre os quais se destaca a clivagem das glicosaminas por uma proteína não estrutural do vírus (*non-structural*, NS1).<sup>16</sup> Dentro da vilosidade, o vírus Zika infecta os macrófagos (células de Hofbauer), onde provoca intensa proliferação e hiperplasia celular.<sup>17,18</sup>

Estudos descreveram a presença de vírus Zika no sangue, sêmen, urina e saliva, sugerindo que o vírus também poderia ser transmitido por esses fluidos corporais, mas destacaram a raridade da ocorrência.<sup>19-22</sup> Em localidades de elevada frequência do mosquito vetor, há dificuldade de estabelecer o risco atribuível à transmissão primária pela via sexual. Assim, essa via de transmissão tem maior importância e maior potencial de investigação em países onde a infecção pelo vírus Zika não seja endêmica,<sup>23,25</sup> embora também possa ocorrer em países com transmissão ativa por artrópodes.<sup>26</sup> Essa forma de transmissão já foi relatada em pelo menos 13 países sem transmissão por mosquito.<sup>27-28</sup>



Fonte: Informações numéricas retiradas das referências 9, 10, 11 e 12.

**Figura 1 – Número de casos notificados de infecção pelo vírus Zika no Brasil, da Semana Epidemiológica 45 de 2015 até a Semana Epidemiológica 23 de 2020**

A transmissão sexual do vírus Zika foi sugerida em 2011 nos Estados Unidos da América, relatando o caso de uma mulher infectada pelo vírus quando seu parceiro retornou de viagem do Senegal em 2008, durante a qual foi infectado.<sup>23</sup> Posteriormente, foi relatada a presença do RNA do vírus Zika em amostras de sêmen por mais tempo do que em amostras de sangue e urina em paciente apresentando hematospermia.<sup>24</sup>

Estudo realizado em Padova (Itália), de janeiro de 2016 a janeiro de 2017, demonstrou que o vírus Zika foi detectado em sêmen de cinco entre dez homens testados, com eliminação de até 370 dias e uma depuração média de 25 dias. No entanto, de forma geral, este período de eliminação viral é extremamente variável.<sup>28-30</sup> Embora a detecção viral nos fluidos não signifique viabilidade para nova infecção, a transmissão sexual a partir de homem infectado está facilitada, visto que o sêmen apresenta maior carga viral e período mais prolongado de eliminação do que no soro e na urina.<sup>31</sup> No entanto, há descrição de casos de transmissão sexual também a partir de mulher infectada para suas parceiras e parceiros sexuais.<sup>32</sup> Também já foi demonstrada a transmissão do vírus Zika no relacionamento sexual passivo e ativo entre homens.<sup>21,33</sup>

### Aspectos clínicos

A infecção pelo vírus Zika é descrita como uma doença febril aguda, autolimitada, com duração de três a sete dias, geralmente sem complicações graves.

A maior parte das infecções é assintomática, mas 20% a 25% das pessoas infectadas apresentam manifestações clínicas inespecíficas, sendo necessário realizar o diagnóstico diferencial laboratorial em relação à chikungunya e à dengue.<sup>34-39</sup> Deve-se suspeitar da infecção na presença de dois ou mais dos sintomas descritos na Figura 2. A definição de caso suspeito é a mesma para pessoas residentes em áreas endêmicas e para viajantes procedentes dessas áreas, assim como para seus contatos de prática sexual sem proteção.<sup>25</sup>

Dentre todas as possíveis complicações em decorrência da infecção pelo vírus Zika, destacam-se aquelas ocorridas como desfechos gestacionais e as neurológicas.<sup>40</sup> Mesmo em vista das imprecisões sobre a prevalência dessas complicações, visto que não se conhece a incidência real das infecções (considerando os assintomáticos), a associação causal entre as complicações gestacionais e neurológicas e a infecção pelo vírus Zika já foi cientificamente estabelecida.<sup>41-43</sup> Considerando-se as complicações gestacionais, estima-se que as taxas de abortamento (1,2% a 3,9%), defeitos oculares (1,0% a 7,5%), óbito fetal (0,7% a 1,6%) e malformações (3,1% a 22,8%) sejam aumentadas em decorrência da infecção durante a gravidez.<sup>35,44-46</sup> A complicação neurológica mais temida em adultos é a síndrome de Guillain-Barré, cuja frequência estimada por estudos meta-analíticos varia de 0,01% a 1,23%.<sup>47,48</sup>

Do ponto de vista reprodutivo masculino, nos casos em que o vírus atinge o testículo, aponta-se a agressão

Sinais e sintomas	Dengue	Zika	Chikungunya
Febre (duração)	Acima de 38°C (4 a 7 dias)	Sem febre ou subfebril ≤38°C (1-2 dias subfebril)	Febre alta >38°C (2-3 dias)
Manchas na pele (frequência)	Surgem a partir do quarto dia em 30%-50% dos casos	Surgem no primeiro ou segundo dia em 90%-100% dos casos	Surgem em 2-5 dias em 50% dos casos
Dor nos músculos (frequência)	+++/+++	++/+++	+/+++
Dor articular (frequência)	+/+++	++/+++	+++/+++
Dor articular (intensidade)	Leve	Leve/moderada	Moderada/intensa
Edema da articulação (frequência e intensidade)	Raro	Frequente e leve	Frequente e de moderado a intenso
Conjuntivite (frequência)	Rara	50%-90% dos casos	30%
Cefaleia (frequência e intensidade)	+++	++	++
Prurido	Leve	Moderado/intenso	Leve
Hipertrofia ganglionar (frequência)	Leve	Intensa	Moderada
Discrasia hemorrágica (frequência)	Moderada	Ausente	Leve
Acometimento neurológico (frequência)	Raro	Mais frequente que dengue e chikungunya	Raro (predominante em neonatos)

Fonte: adaptado de Duarte et al. (2016),<sup>36</sup> Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (2015)<sup>37</sup> e Duffy et al. (2009).<sup>39</sup>

**Figura 2 – Frequência comparativa de sinais e sintomas mais comuns na infecção pelos vírus da dengue, Zika e chikungunya**

do vírus Zika aos tecidos testiculares, cujo prognóstico dependerá da intensidade da resposta imune e inflamatória, podendo variar de simples redução reversível do número de espermatozoides até atrofia testicular.<sup>49,50</sup> Avaliação realizada entre homens retornando de áreas endêmicas da infecção pelo vírus Zika para uma cidade europeia sem transmissão por mosquitos encontrou hematospermia macroscópica em 9,1%, hematospermia microscópica em 81,8% e oligospermia em 60% deles.<sup>51</sup>

## Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial durante a infecção aguda pelo vírus Zika se baseia na detecção do RNA viral pela reação em cadeia da polimerase, mediada por transcrição reversa (*reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR) em soro ou sangue até sete dias após o início dos sintomas, ou em amostra de urina até 14 dias. Embora existam casos em que o RNA viral pode ser detectado por mais tempo, tanto no soro como na urina e no sêmen, essa possibilidade não colabora para o diagnóstico da fase aguda da doença.<sup>34</sup>

Nos casos de manifestações clínicas compatíveis com infecção pelo vírus Zika, com resultado negativo

no exame diagnóstico por RT-PCR, ou se já transcorreram mais de sete dias desde o início dos sintomas, deve ser solicitado exame sorológico visando identificar imunoglobulina M (IgM) para o vírus Zika e para dengue. A IgM pode ser detectada, em média, a partir do 8º dia, e a imunoglobulina G (IgG), a partir do 17º dia após o início da infecção. Todo teste sorológico deve ser interpretado com cautela, visto o elevado número de reações cruzadas com outros *Flavivirus*.<sup>52,53</sup>

Se o resultado da sorologia for negativo para os dois vírus, descarta-se a infecção por ambos. Se algum dos dois for positivo, deve ser solicitado o teste por neutralização de redução de placas, se disponível. Se a redução for >10 para o vírus da dengue e <10 para o vírus Zika, confirma-se infecção por dengue. Se o resultado for >10 para o vírus Zika e <10 para o vírus da dengue, confirma-se a infecção por vírus Zika. Se for >10 para os dois vírus, confirma-se infecção por *Flavivirus* e, se for <10 para os dois, descartam-se as duas infecções.<sup>34</sup>

Pela sobreposição de sintomas, em regiões de elevada prevalência das arboviroses, o diagnóstico diferencial da infecção pelo vírus Zika deve ser feito com todas as doenças exantemáticas, dentre elas chikungunya, dengue e sarampo. Em gestantes,

obrigatoriamente amplia-se esse diagnóstico diferencial, considerando-se sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes (STORCH), todas elas com potencial de provocarem malformações fetais,<sup>36</sup> ampliada para Z-STORCH ao incluir as malformações provocadas pela síndrome congênita do vírus Zika.

### **Tratamento**

Atualmente, não há tratamento específico para as infecções pelo vírus Zika. O manejo implica tratamento sintomático, que inclui hidratação, analgésicos e antipiréticos, devendo-se evitar os anti-inflamatórios não esteroidais até que o diagnóstico de dengue seja descartado.<sup>36</sup> Esse princípio vale também para as gestantes. No caso de sequelas mais graves, como doenças neurológicas, deve haver acompanhamento médico para avaliar o tratamento adequado a ser aplicado, prioritariamente em centros especializados.<sup>40</sup>

### **Vigilância, prevenção e controle**

A notificação dos casos suspeitos da infecção pelo vírus Zika é obrigatória para todos os estados do Brasil. A medida foi publicada no Diário Oficial da União por meio da Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Todos os casos suspeitos também devem ser comunicados às autoridades de saúde, semanalmente. Para gestantes com suspeita de infecção pelo vírus ou de óbito suspeito, a notificação é imediata, ou seja, deve ser feita em até 24 horas.<sup>54</sup>

Um dos fatores que reforça a importância das medidas de profilaxia primária fundamenta-se na inexistência de vacina ou tratamento específico contra a infecção pelo vírus Zika e nem de métodos de prevenção secundária para a transmissão vertical.<sup>14</sup> Na profilaxia primária, destacam-se o controle de criadouros de *Aedes aegypti* e o uso de repelentes e roupa apropriadas. Também se deve considerar que os mosquitos *Aedes aegypti* têm hábitos preferencialmente diurnos e são dependentes de claridade e temperaturas mais elevadas.<sup>55</sup> Estratégias de controle biológico da população desses vetores têm se mostrado promissoras, como o uso da bactéria *Wolbachia pipiensis*,<sup>56</sup> que interfere na reprodução do *Aedes aegypti* fazendo com que os ovos de fêmeas livres da infecção não eclodam quando forem fertilizados por um macho infectado por *Wolbachia*.<sup>57-59</sup>

Visando objetivamente ao controle da disseminação sexual do vírus Zika, deve-se reforçar a importância do uso do preservativo (feminino ou masculino) em todos os casos de possível exposição vetorial ou sexual em viagens a áreas de transmissão elevada e retorno a áreas não endêmicas, ou mesmo após infecção diagnosticada.<sup>21,30,60,61</sup>

Em termos de parcerias sexuais, é fundamental adotar medidas que reduzam a transmissão entre pessoas infectadas e desenvolver estratégias para diminuir a cadeia de transmissão, por meio da identificação e gestão adequada das parcerias sexuais. A comunicação de risco e a informação adequada aos usuários dos serviços de saúde são fundamentais. Uma abordagem diferenciada por gênero é importante, considerando que as respostas dos homens e das mulheres com relação à prevenção têm-se mostrado diferentes. A consciência sobre a doença está relacionada à atitude mais preventiva e protetora por pessoas de ambos os性os.<sup>62</sup>

Segundo as orientações tanto dos Centros para o Controle e Prevenção e Doenças dos Estados Unidos da América quanto da Organização Mundial da Saúde, a quarentena de medidas sexuais protetivas ou abstenção sexual quando do retorno de viagens a regiões endêmicas é de 90 dias para o homem e de 60 dias para a mulher. Para o caso de parceiro de gestante que retorne de região endêmica da infecção pelo vírus Zika ou que tenha a infecção diagnosticada, esses organismos internacionais também partilham a orientação de sexo protegido ou até de abstinência sexual pelo tempo restante da gravidez.<sup>25,63</sup> Essas orientações podem ser seguidas pelos profissionais brasileiros até que sejam incorporadas na próxima edição do PCDT.

### **A infecção pelo vírus Zika durante a gestação**

A transmissão vertical do vírus Zika, a qual pode ocorrer em qualquer momento da gestação, tem sido associada a graves e deletérios desfechos gestacionais. Embora a frequência de transmissão vertical do vírus Zika entre gestantes assintomáticas seja difícil de ser mensurada, há confirmação de sua ocorrência.<sup>13</sup> A persistência do RNA viral é mais prolongada entre gestantes, provavelmente devido à replicação viral na placenta, aumentando a exposição fetal e o risco de malformações congênitas até entre mães assintomáticas.<sup>64-66</sup>

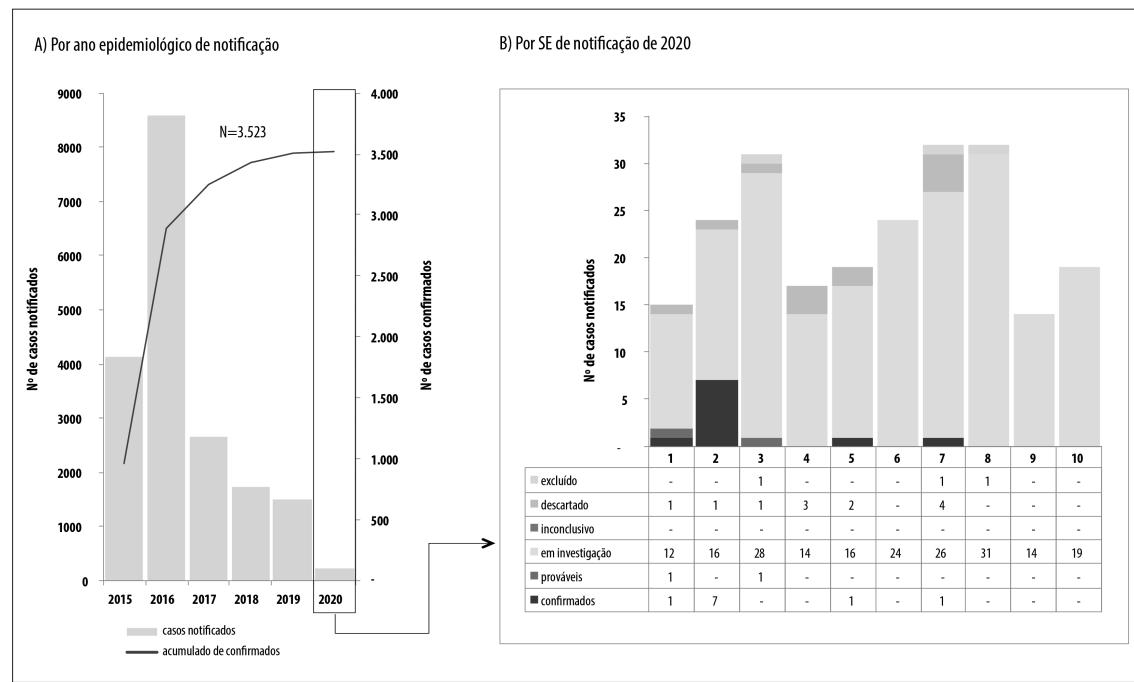
O espectro do acometimento do sistema nervoso central embrionário ou fetal causador de malformações e sua patogenia ainda não estão completamente estabelecidos. Sabe-se que o vírus Zika tem tropismo por células neurais progenitoras e que, no cérebro embrionário ou embrionário/fetal, ele interrompe o crescimento, a proliferação, a migração e a diferenciação de células neuronais, com graves consequências para o neurodesenvolvimento.<sup>40,44-46,67,68</sup>

Quando a infecção ocorre durante o primeiro e o segundo trimestres de gravidez, há maior risco de anormalidades estruturais do sistema nervoso central do embrião e do feto. Essas infecções apresentam mais frequentemente um quadro variado de alterações anatômicas, que resultam em ventriculomegalia, calcificações intracranianas e microcefalia.<sup>13,14,35,69</sup>

As alterações neonatais decorrentes da infecção pelo vírus Zika foram agrupadas sob a denominação de síndrome congênita do vírus Zika, incluindo a microcefalia com colapso do crânio, córtices cerebrais finos com calcificações subcorticais, desproporção

facial, hipertonia, espasticidade, hiperreflexia, convulsões, irritabilidade, artrogripose, cicatrizes maculares, manchas focais da retina pigmentar, cegueira e perda neurossensorial da audição.<sup>67,70</sup>

A evolução da frequência de microcefalia como complicadora da gravidez no Brasil, entre os anos de 2015 e 2020, foi publicada no Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde (Figura 3).<sup>12</sup> A medula espinhal também pode ser acometida, exibindo distorção arquitetural, perda neuronal grave e microcalcificações.<sup>64</sup> No entanto, outras alterações também têm sido observadas em infecções ocorridas no terceiro trimestre da gravidez, mas detectadas tarde, às vezes após o nascimento, como defeitos oculares, disfagia, microcefalia, diminuição da acuidade auditiva, anormalidades eletroencefalográficas e convulsões, dentre outros agravos à saúde.<sup>45</sup> Somente a prospecção das crianças expostas ao vírus Zika na vida intrauterina poderá subsidiar um entendimento mais ampliado da síndrome congênita do vírus Zika.<sup>70</sup>



Fonte: Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Dados atualizados em 09/03/2020.<sup>10</sup>

**Figura 3 – Distribuição dos casos notificados de síndrome congênita do vírus Zika e outras etiologias infecciosas por ano epidemiológico de notificação (A) e por semana epidemiológica (SE) de notificação de 2020 (B), Brasil, 2015 até a SE 10 de 2020**

### *Assistência pré-natal de baixo risco ou risco habitual (gestantes sem indícios de infecção pelo vírus Zika)*

Para as gestantes de baixo risco ou risco habitual, a estratégia mais importante referente ao vírus Zika é evitar que elas se infectem por esse vírus. Reafirmar medidas preventivas para a infecção pelo vetor ou por via sexual são as estratégias mais eficientes para evitar a propagação dessa infecção.<sup>13,54</sup> Devem-se orientar as pessoas que não moram em áreas endêmicas a evitarem viagens a áreas onde a frequência da infecção pelo vírus Zika seja elevada.<sup>36,71</sup>

Do ponto de vista assistencial, após o surto epidêmico de infecção pelo vírus Zika, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia recomenda a implantação do exame ultrassonográfico em torno da 12<sup>a</sup> semana, de ultrassonografia morfológica em torno da 22<sup>a</sup> semana e de um terceiro exame em torno da 32<sup>a</sup> semana.<sup>72,73</sup> Esses exames visam à detecção precoce de alterações fetais decorrentes da infecção assintomática materna pelo vírus Zika.<sup>13,71</sup>

A triagem universal da infecção prévia por vírus Zika entre “gestantes assintomáticas”, por meio de exames sorológicos, não é indicada. Torna-se fundamental considerar a baixa acurácia dos testes, os potenciais custos agregados e os escassos benefícios auferidos por essa medida. No caso de a sorologia ter resultado positivo, demonstrando a presença de anticorpos para o vírus, é preciso assegurar que não seja dada uma falsa impressão de segurança, o que poderia reduzir o cuidado da gestante em relação às outras arboviroses (dengue, chikungunya e febre amarela), doenças que também podem apresentar desfechos maternos e perinatais deletérios.<sup>73,74</sup>

Nos casos sugestivos da infecção pelo vírus Zika, a gestante deve procurar atendimento médico e submeter-se ao exame físico e laboratorial, na tentativa de orientar o diagnóstico.<sup>75</sup> A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia indica que, a partir da confirmação diagnóstica, a gestação seja considerada como de alto risco perinatal.<sup>73</sup>

### *Assistência pré-natal para gestantes com diagnóstico de infecção pelo vírus Zika*

Uma grande demanda de suporte psicológico marca a assistência pré-natal de gestantes com diagnóstico de vírus Zika, sendo esta uma intervenção fundamental, além do cumprimento das orientações básicas

do pré-natal, como o cuidado relacionado à pressão arterial e ganho de peso, nutrição adequada, exames laboratoriais rotineiros e vacinas.<sup>36,73</sup>

Atualmente, são conhecidas mais de 500 causas de microcefalia, além da infecção congênita pelo vírus Zika, com variados graus de gravidade. Considerando-se que a conduta de tratamento e acompanhamento da gestação, assim como da criança ao nascer, pode ser influenciada pela etiologia, destaca-se a importância da realização de exames diagnósticos para detectar o agente teratogênico. No caso da infecção pelo vírus Zika, a realização do RT-PCR do líquido amniótico obtido pela amniocentese pode ser uma alternativa para a realização do diagnóstico diferencial,<sup>13,73</sup> considerando-se a possibilidade de resultados falso-negativos.<sup>62</sup>

Nos casos de acometimento fetal, a assistência pré-natal demandará cuidado com a vitalidade fetal por meio da cardiotocografia e ultrassonografia. A frequência de retornos dependerá de cada quadro clínico fetal, não havendo condições de protocolar intervalos rígidos entre as consultas.<sup>13,73</sup>

### *Parto e amamentação*

De forma geral, mesmo as crianças acometidas pela síndrome congênita do vírus Zika suportam bem o trabalho de parto, considerando-se o parto vaginal como preferencial para as mães.<sup>71,73</sup> Também se considera que o aleitamento natural seja o ideal para as crianças nascidas de mães portadoras da infecção pelo vírus Zika. Não havendo contraindicação de alimentação por via oral, estará liberada a amamentação.<sup>9</sup>

### *Reprodução assistida*

Até o momento, não há casos descritos de transmissão vertical do vírus Zika decorrente de gravidez que tenham utilizado técnicas de reprodução assistida, mas se recomendam alguns cuidados para casais em tratamento para infertilidade. São eles: a) apresentar sorologia IgM negativa cinco dias antes do procedimento; b) aguardar até 90 dias após o aparecimento de sinais e sintomas relacionados à infecção pelo vírus Zika quando o homem foi infectado ou relate exposição sexual de risco ou viagem para regiões endêmicas dessa infecção; c) aguardar até 60 dias após sinais/sintomas relacionados à infecção pelo vírus Zika quando a mulher foi infectada ou relate exposição sexual de risco ou viagem para regiões endêmicas para essa infecção.<sup>25,63,75,76</sup>

## Contribuição dos autores

Duarte G, Miranda AE, Bermudez XPD, Saraceni V e Martinez-Espinosa FE contribuíram com a concepção, delineamento, redação e revisão crítica do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

## Referências

1. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 42, de 5 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 8 out. 2018;194(Seção 1):88.
2. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1952;46:509-520.
3. Macnamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1954;48:139-145.
4. Musso D, Gubler DJ. Zika virus. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2016;29(3):487-524.
5. Liu ZY, Shi WF, Qin CF. The evolution of Zika virus from Asia to the Americas. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2019;17(3):131-139. doi: 10.1038/s41579-018-0134-9.
6. Esser-Nobis K, Aarreberg LD, Roby JA, Fairgrieve MR, Green R, Gale M Jr. Comparative Analysis of African and Asian Lineage-Derived Zika Virus Strains Reveals Differences in Activation of and Sensitivity to Antiviral Innate Immunity. *J. Virol.*, 2019;93(13):e00640-19. doi: 10.1128/JVI.00640-19.
7. Hu T, Li J, Carr MJ, Duchêne S, Shi W. The Asian Lineage of Zika Virus: Transmission and Evolution in Asia and the Americas. *Virol. Sin.*, 2019;34(1):1-8. doi: 10.1007/s12250-018-0078-2.
8. Borucki MK, Collette NM, Coffey LL, Van Rompay KKA, Hwang MH, Thissen JB, et al. Multiscale analysis for patterns of Zika virus genotype emergence, spread, and consequence. *PLoS One*, 2019;14(12):e0225699. doi: 10.1371/journal.pone.0225699.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica da infecção pelo vírus Zika no Brasil, de 2015 a 2017. *Boletim Epidemiológico*, 2018;49(47).
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e zika), Semanas Epidemiológicas 1 a 52. *Boletim Epidemiológico*, 2018;49(59).
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e zika), Semanas Epidemiológicas 1 a 52. *Boletim Epidemiológico*, 2020;51(02).
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e zika), Semanas Epidemiológicas 1 a 23. *Boletim Epidemiológico*, 2020;51(24).
13. Duarte G, Moron AF, Timerman A, Fernandes CE, Mariani Neto C, Almeida Filho GL, et al. Infecção do vírus Zika em gestantes e microcefalia. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 2017;39(5):235-248.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde. *Saúde Brasil 2015/2016: uma análise da situação de saúde e da epidemia pelo vírus Zika e por outras doenças transmitidas pelo Aedes aegypti*. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
15. Miranda J, Martín-Tapia D, Valdespino-Vázquez Y, Alarcón L, Espejel-Nuñez A, Guzmán-Huerta M, et al. Syncytiotrophoblast of Placentae from Women with Zika Virus Infection Has Altered Tight Junction Protein Expression and Increased Paracellular Permeability. *Cells*, 2019;8(10):1174.

## Agradecimento

Os autores agradecem aos membros do grupo técnico de especialistas responsáveis pela elaboração do PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST em 2020 pela contribuição substancial para a realização deste trabalho.

16. Puerta-Guardo H, Tabata T, Petitt M, Dimitrova M, Glasner DR, Pereira L, et al. Zika Virus Non-structural Protein 1 Disrupts Glycosaminoglycans and Causes Permeability in Developing Human Placentas. *J. Infect. Dis.*, 2020;221(2):313-324.
17. Rosenberg AZ, Yu W, Hill DA, Reyes CA, Schwartz DA. Placental Pathology of Zika Virus: Viral Infection of the Placenta Induces Villous Stromal Macrophage (Hofbauer Cell) Proliferation and Hyperplasia. *Arch. Pathol. Lab. Med.*; 2017;141(1):43-48.
18. Simoni MK, Jurado KA, Abrahams VM, Fikrig E, Guller S. Zika virus infection of Hofbauer cells. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2017;77(2):10.1111/aji.12613.
19. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro. Surveill.*, 2014;19.20761. doi: 10.2807/1560-7917.
20. Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg. Infect. Dis.*, 2015;21(1):84-6.
21. Atkinson B, Hearn P, Afrough B, Lumley S, Carter D, Aarons EJ, et al. Detection of Zika Virus in Semen. *Emerg. Infect. Dis.*, 2016;22(5):940. doi: 10.3201/eid2205.160107.
22. Barzon L, Pacenti M, Berto A, et al. Isolation of infectious Zika virus from saliva and prolonged viral RNA shedding in a traveller returning from the Dominican Republic to Italy, January 2016. *Euro. Surveill.*, 2016; 21:30159. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.10.30159.
23. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, da Rosa AT, Haddow AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg. Infect. Dis.*, 2011;17(5):880-2.
24. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg. Infect. Dis.*, 2015;21(2):359-61.
25. World Health Organization. WHO guidelines for the prevention of sexual transmission of Zika virus. Geneva: World Health Organization; 2020 [citado em ]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332466/9789241550482-eng.pdf>.
26. Mead PS, Hills SL, Brooks JT. Zika virus as a sexually transmitted pathogen. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, fev. 2018;31(1):39-44. doi: 10.1097/QCO.0000000000000414.
27. Counotte MJ, Kim CR, Wang J, Bernstein K, Deal CD, Broutet NJN, et al. Sexual transmission of Zika virus and other flaviviruses: a living systematic review. *PLoS Med.*, 2018;15(7):e1002611. doi: 10.1371/journal.pmed.1002611.
28. Mead PS, Duggal NK, Hook SA, Delorey M, Fischer M, Olzenak McGuire D, et al. Zika Virus Shedding in Semen of Symptomatic Infected Men. *N. Engl. J. Med.*, 2018; 378:1377-78.
29. Barzon L, Percivalle E, Pacenti M, Rovida F, Zavatttoni M, Del Bravo P, et al. Virus and Antibody Dynamics in Travelers With Acute Zika Virus Infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2018;66:1173-1180.
30. Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, Munoz-Jordan J, Santiago GA, Klein L, et al. Persistence of Zika virus in body fluids: final report. *N. Engl. J. Med.*, 2017; 379(13):1234-1243.
31. Calvet GA, Kara EO, Giozza SP, Bôttó-Menezes CH, Gaillard P, Franca RF, et al. Study on the persistence of Zika virus (ZIKV) in body fluids of patients with ZIKV infection in Brazil. *BMC Infect. Dis.*, 2018;18(1):49. doi: 10.1186/s12879-018-2965-4.
32. Davidson A, Slavinski S, Komoto K, Rakeman J, Weiss D. Suspected Female-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus – New York City, 2016. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2016;65:716-717.
33. Deckard DT, Chung WM, Brooks JT, Smith JC, Woldai S, Hennessey M, et al. Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus – Texas, January 2016. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2016;65:372-4.
34. Sharp TM, Fischer M, Muñoz-Jordán JL, Paz-Bailey G, Staples JE, Gregory CJ, et al. Dengue and Zika Virus Diagnostic Testing for Patients with a Clinically Compatible Illness and Risk for Infection with Both Viruses. *MMWR Recomm. Rep.*, 2019;68(No. RR-1):1-10.
35. Ximenes R, Ramsay LC, Miranda RN, Morris SK, Murphy K, Sander B; RADAM-LAC Research Team. Health outcomes associated with Zika virus infection in humans: a systematic review of systematic reviews. *BMJ Open*, 2019;9(11):e032275. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032275.
36. Duarte G. Infecção pelo vírus Zika durante a gravidez. *Femina*, 2016;44:36-47.
37. Pernambuco (estado). Secretaria Estadual de Saúde. Secretaria Executiva de Vigilância em

- Saúde. Protocolo Clínico e Epidemiológico para investigação de casos de microcefalia no estado de Pernambuco. Versão n. 2. Pernambuco: Secretaria Estadual de Saúde; 2015. p. 1-42.
38. Lobkowicz L, Ramond A, Sanchez Clemente N, Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, Montarroyos UR, et al. The frequency and clinical presentation of Zika virus coinfections: a systematic review. *BMJ Glob Health*. 2020;5(5):e002350. doi: 10.1136/bmigh-2020-002350
  39. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N. Engl. J. Med.*, 2009;360:2536-2543.
  40. Pan American Health Organization. Epidemiological alert. Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infections. Implications for public health in the Americas. Washington, DC: Pan American Health Organization; 1 dez. 2015 [citado em: ]. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/2015-dec-1-cha-epi-alert-zika-neuro-syndrome.pdf>.
  41. Pomar I, Musso D, Malinger G, Vouga M, Panchaud A, Baud D. Zika virus during pregnancy: From maternal exposure to congenital Zika virus syndrome. *Prenat. Diagn.*, maio 2019;39(6):420-430. doi: 10.1002/pd.5446.
  42. Counotte MJ, Egli-Gany D, Riesen M, Abraha M, Porgo TV, Wang J, Low N. Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barré syndrome: From systematic review to living systematic review. *F1000 Res.*, 2018;7:196. doi: 10.12688/f1000research.13704.1.
  43. Cranston JS, Tiene SF, Nielsen-Saines K, Vasconcelos Z, Pone MV, Pone S, et al. Association Between Antenatal Exposure to Zika Virus and Anatomical and Neurodevelopmental Abnormalities in Children. *JAMA Netw. Open*, 2020;3(7):e209303. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9303.
  44. Nithiyanantham SF, Badawi A. Maternal infection with Zika virus and prevalence of congenital disorders in infants: systematic review and meta-analysis. *Can. J. Public Health*, 2019;110(5):638-648.
  45. Coutinho M, Negrini SFBM, Araujo DCA, Teixeira S, Amaral F, Moro MC, Fernandes J, et al. Early maternal Zika infection predicts severe neonatal neurological damage: results from the prospective Natural History of ZIKA Virus Infection in Gestation (NATZIG) cohort study. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* Artigo aceito. doi: 10.22541/au.159103608.85557750.
  46. Sanchez Clemente N, Brickley EB, Paixão ES, Almeida MF, Gazeta RE, Vedovello D, Rodrigues LC, et al. Zika virus infection in pregnancy and adverse fetal outcomes in São Paulo State, Brazil: a prospective cohort study. *Sci. Rep.*, 2020;10(1):12673. doi: 10.1038/s41598-020-69235-0.
  47. Mier-Y-Teran-Romero L, Delorey MJ, Sejvar JJ, Johansson MA. Guillain-Barré syndrome risk among individuals infected with Zika virus: a multi-country assessment. *BMC Med.*, 2018;16(1):67. doi:10.1186/s12916-018-1052-4.
  48. Barbi L, Coelho AVC, Alencar LCA, Crovella S. Prevalence of Guillain-Barré syndrome among Zika virus infected cases: a systematic review and meta-analysis. *Braz. J. Infect. Dis.*, 2018;22(2):137-141.
  49. Almeida RDN, Braz-de-Melo HA, Santos IO, Corrêa R, Kobinger GP, Magalhaes KG. The Cellular Impact of the ZIKA Virus on Male Reproductive Tract Immunology and Physiology. *Cells*, 2020;9(4):1006. doi: 10.3390/cells9041006.
  50. Tsetsarkin KA, Acklin JA, Liu G, Kenney H, Teterina NL, Pletnev AG, Lim JK. Zika virus tropism during early infection of the testicular interstitium and its role in viral pathogenesis in the testes. *PLoS Pathog.*, 2020;16(7):e1008601. doi: 10.1371/journal.ppat.1008601.
  51. Huits R, De Smet B, Ariën KK, Van Esbroeck M, Botteau E, Cnops L. Zika virus in semen: a prospective cohort study of symptomatic travellers returning to Belgium. *Bull. World. Health Organ.*, 1 dez. 2017;95(12):802-809. doi: 10.2471/BLT.17.181370.
  52. Eppes C, Rac M, Dunn J, Versalovic J, Murray KO, Suter MA, et al. Testing for Zika virus infection in pregnancy: key concepts to deal with an emerging epidemic. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2017;216(3):209-225.
  53. Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, Brickley EB, Montarroyos UR, Turchi Martelli CM, Barreto-Araújo TV, et al. Zika virus infection in pregnancy: Establishing a case definition for clinical research on pregnant women with rash in an active transmission setting. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2019;13(10):e0007763.
  54. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 fev. 2016 [citado em: ];32(Seção 1):23. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204\\_17\\_02\\_2016.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204_17_02_2016.html).

55. Brasil. Ministério da Saúde. Combate ao Aedes Aegypti: prevenção e controle da Dengue, Chikungunya e Zika. Brasília: Ministério da Saúde, 2020 [citado em: ]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/combate-ao-aedes>.
56. O'Neill SL. The Use of Wolbachia by the World Mosquito Program to Interrupt Transmission of Aedes aegypti Transmitted Viruses. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2018;1062:355-360.
57. Serbus LR, Casper-Lindley C, Landmann F, Sullivan W. The genetics and cell biology of Wolbachia-host interactions. *Ann. ver. Genet.*, 2008;42:683-707.
58. Dutra HL, Rocha MN, Dias FB, Mansur SB, Caragata EP, Moreira LA. Wolbachia blocks currently circulating Zika virus isolates in Brazilian Aedes aegypti mosquitoes. *Cell. Host. Microbe*, 2016;771-774.
59. Caragata EP, Rocha MN, Pereira TN, Mansur SB, Dutra HLC, Moreira LA. Pathogen blocking in Wolbachia-infected Aedes aegypti is not affected by Zika and dengue virus co-infection. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2019;13(5):e0007443.
60. Deckard DT, Chung WM, Brooks JT, Smith JC, Woldai S, Hennessey M, et al. Male-to-male sexual transmission of Zika virus – Texas, January 2016. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2016;65(14):372-4.
61. Oster AM, Brooks JT, Stryker JE, Kachur RE, Mead P, Pesik NT, et al. Interim Guidelines for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus — United States, 2016. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2016;65(5):120-1.
62. Jo S, Kim Y, Choi JS. Influencing factors on preventive health behaviours for Zika virus in pregnant women and their partners. *J. Clin. Nurs.*, 2019;28(5-6):894-901.
63. Polen KD, Gilboa SM, Hills S, Oduyebo T, Kohl KS, Brooks JT, et al. Interim guidance for pre-conception counseling and prevention of sexual transmission of Zika virus for men with possible Zika virus exposure – United States. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2018;67:868-871.
64. Ramalho FS, Yamamoto AY, da Silva LL, Figueiredo LTM, Rocha LB, Neder L, et al. Congenital Zika Virus Infection Induces Severe Spinal Cord Injury. *Clin. Infect. Dis.*, 2017;65(4):687-690.
65. Reagan-Steiner S, Simeone R, Simon E, Bhattacharjee J, Oduyebo T, Free R, et al. Evaluation of Placental and Fetal Tissue Specimens for Zika Virus Infection – 50 States and District of Columbia, January-December, 2016. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2017;66(24):636-643.
66. Venceslau EM, Guida JPS, Nobrega GM, Samogm AP, Parise PL, Japecangaet RR, et al. Adequate placental sampling for the diagnosis and characterization of placental infection by Zika virus. *Front Microbiol.*, 2020;11:112. doi: 10.3389/fmicb.2020.00112.
67. van der Linden V, Filho EL, Lins OG, van der Linden A, Aragão MFV, Brainer-Lima AM, et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ*, 2016;354:i3899. doi: 10.1136/bmj.i3899.
68. Liang Q, Luo Z, Zeng J, Chen W, Foo SS, Lee SA, et al. Zika Virus NS4A and NS4B Proteins Deregulate Akt-mTOR Signaling in Human Fetal Neural Stem Cells to Inhibit Neurogenesis and Induce Autophagy. *Cell. Stem. Cell.*, 2016;19(5):663-671.
69. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IMI, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly – Brazil, 2015. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2016;65:59-62.
70. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EB, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr.*, 2017;171(3):288-295.
71. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of Patients in the Context of Zika Virus: ACOG Committee Opinion, Number 784. *Obstet. Gynecol.*, 2019;134(3):e64-e70.
72. Walker CL, Ehinger N, Mason B, Oler E, Little ME, Ohuma EO, Papageorghiou AT, et al. Ultrasound prediction of Zika virus-associated congenital injury using the profile of fetal growth. *PLoS One*, 13 maio 2020;15(5):e0233023. doi: 10.1371/journal.pone.0233023.
73. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Infecção pelo vírus Zika e microcefalia. Comissão Especializada Provisória para o estudo do vírus Zika, gravidez e microcefalia. São Paulo, SP: Febrasgo, 2016 [citado em: ]. Disponível em: [https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/01-INFECCAOPELOVI'RUS\\_ZIKA\\_EM\\_GESTANTES\\_E\\_MICROCEFALIA.pdf](https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/01-INFECCAOPELOVI'RUS_ZIKA_EM_GESTANTES_E_MICROCEFALIA.pdf).
74. Charlier C, Beaudoin MC, Couderc T, Lortholary O, Lecuit M. Arboviruses and pregnancy: maternal, fetal, and neonatal effects. *Lancet Child. Adolesc. Health*, out. 2017;1(2):134-146. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30021-4.

75. 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 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado em: ]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infecoes>.
76. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 72, de 30 de março de 2016. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 23, de 27 de maio de 2011, que dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos e dá outras providências. Diário Oficial da União, DF, 1 abr. 2016 [citado em: ];62(Seção 1):103. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC\\_72\\_2016\\_.pdf/7283a105-bb94-4a6c-a3d6-ca69f8563dff](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_72_2016_.pdf/7283a105-bb94-4a6c-a3d6-ca69f8563dff).

## Abstract

*This article addresses vector, sexual and vertical transmission of Zika virus, a topic covered in the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Comprehensive Care for People with Sexually Transmitted Infections, published by the Brazilian Ministry of Health in 2020. Although in Brazil Zika virus is transmitted most predominantly by Aedes aegypti, the vertical and sexual transmission routes are of significant importance for reproductive health. Sexual transmission demands the use of specific prophylactic interventions, including the use of male or female condoms, especially among couples planning pregnancy. Vertical transmission is linked to severe structural abnormalities of the central nervous system and there is still no vaccine or known pharmacological resources that can prevent it. As the disease is predominantly asymptomatic, failure to comply with basic principles of care and guidelines related to the spread of infection transcends the severity of the symptoms of the disease.*

**Keywords:** Zika Virus; Sexually Transmitted Infections; Vertical Transmission; Microcephaly; Congenital Abnormality; Disease Prevention.

## Resumen

*Este artículo aborda la transmisión vectorial, sexual y vertical del virus Zika, tema tratado en el Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para la Atención Integral a Personas con Infecciones de Transmisión Sexual, publicado por el Ministerio de Salud de Brasil en 2020. Aunque en Brasil el virus Zika sea principalmente transmitido por Aedes aegypti, las vías vertical y sexual de transmisión son de gran importancia para la salud reproductiva. La transmisión sexual exige el uso de intervenciones profilácticas específicas, incluido el uso de condones masculinos o femeninos, especialmente entre las parejas que planean un embarazo. La transmisión vertical está ligada a graves anomalías estructurales del sistema nervioso central y todavía no existe una vacuna o recursos farmacológicos conocidos que puedan prevenirla. Como la enfermedad es predominantemente asintomática, el incumplimiento de los principios básicos de atención y las pautas relacionadas con la propagación de la infección trasciende la gravedad de los síntomas de la enfermedad.*

**Palabras clave:** Virus Zika; Infecciones de Transmisión Sexual; Transmisión Vertical; Microcefalia; Anormalidad Congénita; Prevención de Enfermedades.

■ Recebido em 25/07/2020

Aprovado em 19/10/2020

Editora associada: Luciana Guerra Gallo –  [orcid.org/0000-0001-8344-9951](http://orcid.org/0000-0001-8344-9951)

# Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: violência sexual

doi: 10.1590/S1679-4974202100018.esp1

Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: sexual violence

Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: violencia sexual

**Maria Luiza Bezerra Menezes<sup>1</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-7001-2005](https://orcid.org/0000-0001-7001-2005)

**Maria Alix Leite Araújo<sup>2</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-4156-5783](https://orcid.org/0000-0002-4156-5783)

**Adriano Santiago Dias dos Santos<sup>3</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-8514-1862](https://orcid.org/0000-0001-8514-1862)

**Elucir Gir<sup>4</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-3757-4900](https://orcid.org/0000-0002-3757-4900)

**Ximena Pamela Díaz Bermúdez<sup>5</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-3771-7684](https://orcid.org/0000-0002-3771-7684)

<sup>1</sup>Universidade de Pernambuco, Departamento Materno-Infantil, Recife, PE, Brasil

<sup>2</sup>Universidade de Fortaleza, Departamento de Saúde Coletiva, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>3</sup>Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

<sup>4</sup>Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>5</sup>Universidade de Brasília, Departamento de Saúde Coletiva, Brasília, DF, Brasil

## Resumo

Este artigo aborda a violência sexual, tema que compõe o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil. São apresentadas orientações aos gestores para o manejo programático e operacional, com foco na rede de atendimento às pessoas em situações de violência sexual, recomendações aos profissionais de saúde acerca de medidas profiláticas de gravidez e de infecções sexualmente transmissíveis virais e não virais, além das estratégias para as ações de vigilância. A violência sexual constitui um problema amplo, extrapola o campo de saúde e envolve desafios conceituais e programáticos tanto para os profissionais de saúde, na linha de frente na atenção às pessoas afetadas, quanto para a sociedade, em termos de possíveis formas de prevenção.

**Palavras-chave:** Delitos Sexuais; Violência por Parceiro Íntimo; Doenças Sexualmente Transmissíveis; Protocolos Clínicos.

## Endereço para correspondência:

**Adriano Santiago Dias dos Santos** – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, SRTVN, Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D, Edifício PO 700, Brasília, DF, Brasil. CEP 70719-040  
E-mail: adriano.santos@aids.gov.br



## Apresentação

O artigo aborda a violência sexual, tema que compõe o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), além do PCDT para Profilaxia Pós-Exposição de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais e do PCDT para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes, publicados pelo Ministério da Saúde do Brasil. Para a elaboração dos protocolos, foram realizadas a seleção e a análise das evidências disponíveis na literatura e sua discussão, em um painel de especialistas. O PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST foi aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)<sup>1</sup>, sendo atualizado pelo grupo de especialistas em IST em 2020.

*A violência sexual constitui uma das principais formas de violação dos direitos humanos, atingindo o direito à vida, à saúde e à integridade física.*

## Introdução

Conceitua-se violência sexual como “qualquer ato sexual, tentativa de obter um ato sexual, comentários ou investidas sexuais indesejadas, ou atos de tráfico sexual ou de outra forma direcionados contra a sexualidade de uma pessoa, por meio de coerção, por qualquer pessoa, independentemente de seu relacionamento com a vítima, em qualquer ambiente, incluindo, mas não se limitando à casa e ao trabalho”.<sup>2</sup>

A violência sexual é problema estrutural de diversas sociedades contemporâneas, muitas vezes negligenciado, podendo afetar pessoas de ambos os性es e todas as faixas etárias, com graves consequências físicas e traumas emocionais tanto para as vítimas quanto para seus familiares.<sup>3</sup> Trata-se de um evento multidimensional, presente em todas as classes sociais, raças e etnias, relações de gênero e orientação sexual. Ela constitui uma das principais formas de violação dos direitos humanos, atingindo o direito à vida, à saúde e à integridade física.<sup>4-5</sup>

O enfrentamento da violência sexual requer a participação de órgãos das áreas da saúde,

educação, trabalho, segurança pública, justiça, e de direitos humanos, e exige políticas públicas intersetoriais e ações integradas do Estado e da sociedade geral. Destaca-se a importância do respeito à diversidade e às identidades de gênero, garantindo-se o acesso aos direitos em todas as áreas e privilegiando-se a saúde das pessoas afetadas.<sup>6-7</sup>

Um dos tipos graves, e mais comuns, de violência sexual é o estupro, definido como “penetração física forçada ou coagida, mesmo que leve, na vulva ou ânus, usando o pênis, outras partes do corpo ou um objeto”.<sup>2</sup> O crime de estupro é definido no Código Penal brasileiro como o “ato de constranger alguém, mediante violência ou grave ameaça, a ter conjunção carnal ou a praticar ou permitir que com ele se pratique outro ato libidinoso”.<sup>8</sup>

O tema da violência sexual tem alcançado notoriedade. Todavia, faz-se necessário propor agendas de pesquisa que contribuam com a produção de evidências científicas nesse campo.<sup>6,9,10</sup> Registros apontam que o sexo feminino é o mais afetado, representando mais de 80% das vítimas de violência sexual.<sup>6</sup> No Brasil, entre os anos de 2011 e 2018, foram notificados 1.282.045 casos de violência contra mulheres.<sup>9</sup>

Embora a literatura científica reconheça que a violência sexual afeta majoritariamente as mulheres, é importante também dar luz aos eventos de violência sexual contra vítimas do sexo masculino. Estudo que analisou dados de estupro nos anos de 2017 e 2018 identificou que a faixa etária mais afetada no sexo masculino foi a de crianças de 5 a 9 anos, representando cerca de um quarto dos casos, e que o auge da vitimização ocorreu em meninos com 7 anos de idade.<sup>6</sup> Não se deve considerar apenas a notificação desses eventos e suas consequências físicas e psicossociais, sugerindo-se, também, o aprofundamento de estudos que analisem o vácuo empírico dessa realidade.<sup>11</sup> Observa-se que, embora aspectos relativos à própria constituição das masculinidades predisponham os homens ao não reconhecimento da experiência desse tipo de evento, situações de conflitos armados, deslocamentos e migrações apresentam alta incidência de violência sexual afetando homens.<sup>12-14</sup>

Pesquisa e análise sobre a ocorrência de violência sexual no ano de 2019 no Brasil mostrou que somente 7,5% desses crimes são notificados às autoridades policiais,<sup>15</sup> quanto ao estupro, mais de 60% deles são cometidos contra vulneráveis, ou seja, pessoas com idade inferior a 14 anos, consideradas

juridicamente incapazes para consentir relação sexual. Na mesma categoria encontram-se as pessoas incapazes de oferecer resistência, independentemente de sua idade, como alguém que esteja sob efeito de drogas, enfermo ou apresente alguma deficiência, como determina a Lei nº 12.015, de 7 de agosto de 2009. O mesmo estudo citado evidencia a predominância de agressores do sexo masculino em mais de 80% dos casos.<sup>15</sup>

É necessário considerar que a violência sexual também afeta pessoas transexuais, um grupo social de alta vulnerabilidade para violência e para IST. Revisão sistemática, baseada em 74 estudos junto a essa população, desenvolvidos no Brasil e em outros países, revelou que o estigma e o preconceito estão relacionados à identidade de gênero e à orientação sexual, expressos na alta prevalência de eventos de violência física e sexual contra esse grupo social.<sup>16</sup>

Uma das consequências da violência sexual é a possibilidade de transmissão de IST,<sup>17</sup> o que provoca medo e ansiedade nas vítimas, especialmente quando está relacionada ao vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*, HIV). Por esse motivo, deve-se oferecer assistência imediata à vítima por meio de atendimento clínico-laboratorial, profilaxia pós-exposição (PEP) de risco para infecção pelo HIV, hepatites virais e IST não virais (gonorreia, sífilis, infecção por clamídia, tricomoníase e cancroide), atendimento psicológico e social, prevenção de gravidez indesejada, além das orientações adequadas sobre os procedimentos médicos e direitos legais.<sup>18</sup>

Estudo transversal que estimou a ocorrência de gravidez e IST decorrente de violência sexual no estado de Santa Catarina, entre os anos de 2008 e 2013, identificou que mais de 7% das vítimas engravidaram e mais de 3% foram acometidas por uma IST.<sup>17</sup> O risco dessas infecções depende do tipo de exposição (vaginal, anal ou oral), número de agressores, recorrência da exposição, ocorrência de traumatismos genitais, idade da vítima e sua susceptibilidade (condição himenal e presença prévia de outras IST).<sup>17</sup>

A violência sexual, quando praticada pela parceria íntima, envolve afetividade, tornando seu enfrentamento ainda mais desafiador. O ato está relacionado a fatores sociais, culturais e econômicos e, muitas vezes, sua ocorrência é favorecida por valores, ideologias e normas que a naturalizam.<sup>3,19</sup> Intervêm nesses processos relações estruturais, iniquidades de gênero, fatores individuais e formas de compreensão da violência por parte da sociedade.<sup>20</sup>

Por essas razões, além do pleno conhecimento e implementação das diretrizes terapêuticas de parte dos profissionais de saúde, deve-se garantir o acesso das vítimas de violência sexual aos diferentes serviços de apoio ao processo de recuperação e cura do trauma, em uma perspectiva abrangente da saúde física, mental e sexual.<sup>21</sup>

### **Profilaxia das infecções sexualmente transmissíveis em situações de violência sexual**

O atendimento após a ocorrência de violência sexual é uma urgência, para a qual se deve garantir acesso e acolhimento, reconhecendo as especificidades das populações-chave e prioritárias. Esse atendimento deve ser realizado em local adequado, com garantia de privacidade e sem julgamentos morais. Uma avaliação inicial do paciente deve incluir um diálogo acerca do contexto relacionado à situação da violência e à pertinência da prescrição da profilaxia.<sup>22,23</sup>

Recomenda-se a iniciativa imediata da profilaxia das IST não virais em todos os casos de violência sexual, sempre que possível.<sup>22</sup> Em gestantes, a profilaxia pode ser administrada em qualquer idade gestacional.<sup>18</sup> Eventualmente, o esquema profilático pode ser postergado em função de algumas condições que dificultem a adesão, como pessoas em situação de extrema fragilidade física ou emocional, ou pode ser evitado, em casos de intolerância gastrointestinal aos medicamentos. O esquema profilático para IST não virais em situações de violência sexual é apresentado na Figura 1.

A PEP para HIV, hepatites virais e outras IST é uma estratégia de prevenção oferecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e consiste no uso de medicamentos para reduzir o risco de adquirir essas infecções.<sup>18,24</sup> A PEP para HIV é uma tecnologia inserida no conjunto de estratégias da chamada Prevenção Combinada, cujo principal objetivo é ampliar as formas de intervenção para evitar novas infecções pelo HIV.<sup>18</sup> A Prevenção Combinada conjuga diferentes ações e contempla a combinação das intervenções biomédica, comportamental e estrutural, aplicadas aos âmbitos individual e coletivo.<sup>25</sup> A PEP para o HIV consiste no uso de antirretrovirais por um período de 28 dias e deve-se iniciar, no máximo, até 72 horas após a exposição. O esquema preferencial deve incluir combinações de três ou quatro antirretrovirais, devendo ser composto por dois

Infecção sexualmente transmissível	Medicamento	Posologia	
		Adultos e adolescentes com mais de 45kg, inclusive gestantes	Crianças e adolescentes com menos de 45kg
Sífilis	Benzilpenicilina benzatina	2,4 milhões de unidades internacionais (UI), intramuscular (IM) em dose única (dividida em duas injeções)	50.000 UI/kg, IM, dose única (dose máxima total: 2,4 milhões UI)
Gonorreia	Ceftriaxona + azitromicina	Ceftriaxona 500mg, 1 ampola, IM, dose única mais azitromicina 500mg, 2 comprimidos, VO, dose única (total dose: 1g)	Ceftriaxona: 125mg, IM, dose única mais azitromicina: 20mg/kg de peso, VO, dose única (dose máxima total: 1g)
Infecção por clamídia	Azitromicina	500mg, 2 comprimidos, VO, dose única (dose total: 1g)	20mg/kg de peso, VO, dose única (dose máxima total: 1g)
Tricomoníase	Metronidazol <sup>a,b</sup>	500mg, 4 comprimidos VO, dose única (dose total: 2g)	15 mg/kg/dia, divididos em 3 doses/dia, por 7 dias (dose diária máxima: 2g)

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis.<sup>20</sup>

Notas: a) A administração profilática do metronidazol ou suas alternativas pode ser postergada ou evitada em casos de intolerância gastrintestinal ao medicamento conhecida; e deve ser postergada nos casos em que houver prescrição de contracepção de emergência e de profilaxia pós-exposição; b) O metronidazol não poderá ser utilizado no primeiro trimestre de gestação.

**Figura 1 – Esquema profilático para infecções sexualmente transmissíveis não virais em situações de violência sexual**

inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos, preferencialmente coformulados, associados a outra classe, geralmente inibidores de integrase, preferencialmente dolutegravir, ou inibidores de protease com ritonavir, como adjuvante farmacológico.<sup>18,26,27</sup> A apresentação e as posologias de antirretrovirais preferenciais, recomendados no Brasil para PEP, encontram-se na Figura 2.<sup>18</sup>

Para as gestantes, o esquema preferencial de terapia antirretroviral deve ser tenofovir e lamivudina, composto com atazanavir/ritonavir nas doses de atazanavir 300mg (um comprimido) e ritonavir 100mg (um comprimido), via oral, ambos uma vez ao dia, ou raltegravir na dose de 400mg a partir da 14<sup>a</sup> semana de gestação (um comprimido, via oral, duas vezes ao dia).<sup>18</sup>

Mulheres lactantes devem ser orientadas sobre os potenciais riscos de transmissão do HIV pelo leite materno<sup>28,29</sup> e, nos casos em que sofreram violência sexual, orientadas para a interrupção temporária da amamentação. Durante o período de janela imunológica, recomenda-se a extração e descarte do leite; uma vez realizado um exame de controle para o HIV na 12<sup>a</sup> semana após início da PEP e sendo seu resultado não reagente, autoriza-se a reintrodução do aleitamento materno.<sup>18</sup>

Na prática clínica, o diagnóstico de abuso sexual em bebês, crianças e adolescentes é difícil e depende, também, da atenção e sensibilidade do profissional de saúde.<sup>30</sup> Os comportamentos possivelmente indicativos

de que uma criança foi abusada sexualmente incluem perpetração sexual ou brincadeiras inadequadas a seu desenvolvimento, como tocar repetidamente nos órgãos genitais de um adulto ou pedir a um adulto que toque em seus genitais.<sup>30</sup>

Em que pesem essas manifestações, evidências indicam que a violência sexual em crianças permanece invisível aos serviços de saúde.<sup>31</sup> Crianças apresentam maior vulnerabilidade às IST devido, entre outros fatores, à imaturidade anatômica e fisiológica da mucosa gênito-anal. O diagnóstico de uma IST em uma criança pode ser o primeiro sinal de abuso sexual e, portanto, deve ser investigado.<sup>32,33</sup> A maioria das queixas são inespecíficas; porém, sangramento ou trauma retal ou genital, e IST não adquiridas no período perinatal, por transmissão vertical, devem chamar a atenção do profissional de saúde.<sup>33</sup>

Os esquemas e posologias da PEP para o HIV nessa faixa etária, especialmente nas crianças com menos de 12 anos, devem ser ajustados.<sup>15</sup> Para crianças com mais de 12 anos, considerando-se a segurança e facilidade de prescrição, recomenda-se tenofovir e lamivudina associados ao dolutegravir.<sup>18,34</sup>

Ressalta-se que os adolescentes têm direito à PEP mesmo sem a presença dos pais ou responsáveis legais. Nesses casos, conforme previsto no Estatuto da Criança e do Adolescente – Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 –, deve-se avaliar a capacidade de discernimento do adolescente, salvo nas situações de violência.<sup>35</sup>

Medicamento	Apresentação	Posologia
Tenofovir <sup>a</sup> + Lamivudina	Comprimido coformulado (tenofovir 300mg + lamivudina 300mg)	1 comprimido via oral (VO) 1x/dia
	Na indisponibilidade da apresentação coformulada: comprimido tenofovir 300mg + comprimido lamivudina 150mg	Na indisponibilidade da apresentação coformulada: 1 comprimido VO 1x/dia + 2 comprimidos VO 1x/dia
Dolutegravir	Comprimido dolutegravir 50mg	1 comprimido VO 1x/dia

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais.<sup>15</sup>

Nota: a) Contraindicado para pessoas com insuficiência renal aguda e na pré-concepção; em mulheres em idade fértil, descartar gravidez e orientar o uso regular de contraceptivo eficaz; não recomendado para pessoas em uso de fenitoína, fenobarbital, oxicarbamazepina, carbamazepina, dofetilida e pilicainida.

**Figura 2 – Apresentação e posologias de antirretrovirais preferenciais para profilaxia pós-exposição**

Se a pessoa em situação de violência referir que não foi vacinada ou está com o esquema vacinal incompleto contra hepatite B, deve-se administrar a primeira dose da vacina ou completar o esquema vacinal. Não se recomenda o uso rotineiro de imunoglobulina humana anti-hepatite B, exceto se a vítima for suscetível, e se o responsável pela violência for reagente ao antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) ou pertencente a um grupo de risco, como, por exemplo, pessoas que usam drogas ilícitas. Quando indicada, a imunoglobulina humana anti-hepatite B deve ser aplicada o mais precocemente possível, até, no máximo, 14 dias após a exposição.<sup>18</sup>

### Prevenção da gravidez em situação de violência sexual

Entre as etapas do atendimento à mulher vítima de violência sexual, constam as orientações acerca da prevenção da gravidez indesejada. Para aquelas que decidirem por essa profilaxia, deve-se prescrever e disponibilizar levonorgestrel na dose de um comprimido de 1,5mg via oral ou dois comprimidos de 0,75mg, dose única (ou fracionada em duas tomadas a cada 12 horas), até cinco dias após a relação sexual. Esse método propicia vantagens sobre o método de Yuzpe (administração de contraceptivos hormonais combinados na dosagem de 200mcg de etinil estradiol e 1mg de levonorgestrel em dose única ou dividida em duas tomadas, com intervalo de 12 horas),<sup>36</sup> haja vista sua maior eficácia, pois apresenta falha em apenas 2% a 3% dos casos, e segurança, pela menor ocorrência de interações medicamentosas e baixa ocorrência de efeitos colaterais.<sup>36,37</sup>

Quando, inevitavelmente, a gravidez decorre de violência sexual, o abortamento é permitido pelo Decreto-Lei nº 2.848, de 7 de dezembro de 1940, artigo 128, inciso II do Código Penal brasileiro e outras normas infralegais.<sup>8,38</sup>

### Assistência e articulação da rede de atendimento em situação de violência sexual

O atendimento às pessoas em situação de violência sexual no SUS deve estar em conformidade com a norma técnica vigente do Ministério da Saúde.<sup>21</sup> Ele deve se realizar conforme a Lei nº 12.845, de 1º de agosto de 2013<sup>39</sup> (dispõe sobre o atendimento obrigatório e integral pelo SUS), o Decreto nº 7.958, de 13 de março de 2013<sup>40</sup> (estabelece diretrizes para o atendimento pelos profissionais da Segurança Pública e da rede de atendimento do SUS), e o art. 5º da Portaria GM/MS nº 485, de 1º de abril de 2014<sup>41</sup> (redefine o funcionamento do serviço de atenção às pessoas nessas situações).

O serviço de saúde, em geral, pode representar um espaço privilegiado para identificação de uma pessoa que sofreu ou sofre violência sexual, desde que o profissional de saúde esteja sensível e atento a determinados sinais e sintomas apresentados durante o atendimento. Uma vez identificada a violência sexual, cumpre a esse profissional encaminhar a vítima para um serviço especializado na oferta de atendimento emergencial e integral. Nesse tipo de serviço, a pessoa é acolhida por uma equipe multidisciplinar, recebe medicamentos e as orientações necessárias.

Destaca-se a importância da escuta e registro qualificado do fato ocorrido, realização de exames clínicos, ginecológicos, laboratoriais, coleta de vestígios,

contracepção de emergência, profilaxias para IST virais (HIV e hepatite B) e não virais, notificação epidemiológica compulsória em 24 horas (ficha de notificação da violência), acompanhamento social, psicológico e seguimento ambulatorial.<sup>22,42</sup>

A assistência à pessoa em situação de violência sexual demanda a estruturação das redes de atenção de forma intersetorial, articulada e comprometida, oferecendo acesso ao cuidado qualificado. Os órgãos governamentais responsáveis pelas políticas de saúde e segurança devem identificar as organizações e serviços disponíveis no território, aptos a contribuir com essa assistência: Delegacia da Mulher, Delegacia da Criança e do Adolescente, Conselho Tutelar, Conselho

dos Direitos da Criança e do Adolescente, Centro de Referência de Assistência Social, Instituto Médico Legal, Ministério Público, Casas Abrigo, grupos de mulheres, creches, entre outros. O fluxo e os problemas de acesso e de manejo dos casos, em cada nível dessa rede, precisam ser debatidos e planejados periodicamente.<sup>43,44</sup>

Ainda que o município não disponha de uma rede de saúde totalmente estruturada, com disponibilidade de todos os serviços necessários para o atendimento integral de pessoas que sofrem violência sexual, é importante que ele conte com uma infraestrutura mínima e equipes capacitadas para o atendimento inicial, e que esteja articulado com outros municípios para garantir o seguimento em serviços especializados.<sup>7</sup>

Etapa	Estruturação da rede intrassetorial e intersetorial
Diagnóstico da situação	Mapeamento dos serviços governamentais e não governamentais que atuam no cuidado integral, na promoção, defesa e proteção dos direitos das pessoas no território, inclusive serviços de atendimento ao autor da agressão.
	Identificação dos serviços de “porta de entrada” para atenção integral às pessoas em situação de violências.
	Protocolos e fluxos de atendimento; articulação em rede intrassetorial e intersetorial; tipo de atendimento prestado; endereço, telefones, e-mail, horário de atendimento.
Mobilização social e direitos	Pactuação com a gestão local sobre a rede de cuidado e de proteção social para a atenção integral às pessoas em situação de violências.
	Formalização de atos normativos.
	Alianças estratégicas com Conselhos Tutelares e de Direitos; Centro de Referência Especializado de Assistência Social (CREA); Centro de Referência de Assistência Social (CRAS); associações comunitárias; meios de comunicação; Ministério Público, Segurança Pública; Poderes Legislativo e Judiciário.
Educação permanente	Sensibilização e capacitação de profissionais de saúde dos três níveis de atenção para acolhimento, atendimento, notificação e seguimento dos casos.
	Articulação com os serviços de promoção, proteção e defesa dos direitos das pessoas em situação de violências para a atenção integral à saúde na formação continuada.
	Articulação com as instituições de ensino e pesquisa para a inserção do tema da prevenção de violências e promoção da cultura de paz nas disciplinas dos cursos de saúde, assistência social e educação.
Planejamento e gestão	Criação de grupo de gestão colegiada da rede de cuidado e de proteção social das pessoas em situação de violências e suas famílias, para articular, mobilizar, planejar, acompanhar e avaliar as ações da rede.
	Planejamento das ações e estratégias para atenção integral à saúde das pessoas em situação de violências, com base na realidade local.
	Elaboração/atualização de protocolos de acolhimento e atendimento humanizados.
	Adoção de estratégias de acompanhamento e apoio técnico e psicosocial às equipes de saúde que atendem pessoas envolvidas em situação de violência; e estímulo à rede intersetorial, para que também siga essas estratégias.
	Implantação/implementação do sistema de vigilância de violências e acidentes ‘Viva Contínuo’ no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan).
	Comunicação e divulgação à sociedade da relação de serviços, com endereço completo e horários de atendimento, às pessoas em situação de violências (Guia de Serviços).

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis.<sup>30</sup>

**Figura 3 – Estrutura da rede de cuidados e de proteção social, intrassetorial e intersetorial, às pessoas em situação de violência sexual**

A Figura 3 apresenta o detalhamento de algumas etapas essenciais para a materialização da rede de cuidados e de proteção social (intrassetorial ou intersetorial), que não necessariamente seguem uma hierarquia e podem acontecer de forma concomitante. Os serviços de atenção às pessoas em situação de violência sexual devem estar registrados no Sistema do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (SCNES), com o código 165.<sup>44</sup>

As instituições de saúde devem informar a disponibilização de: (i) atenção integral às pessoas em situação de violência sexual (classificação 001 do serviço especializado 165), que pode ser organizada em hospitais gerais e maternidades, prontos-socorros, Unidades de Pronto Atendimento (UPA) e no conjunto de serviços de urgência não hospitalares, devendo atender 24 horas por dia, nos sete dias da semana, e contar com equipe multiprofissional; (ii) atenção ambulatorial às pessoas em situação de violência sexual (classificação 007 do serviço especializado 165); e (iii) interrupção de gravidez nos casos previstos em lei (classificação 006 do serviço especializado 165).<sup>44</sup>

Em relação à assistência à pessoa em situação de violência sexual, destaca-se a notificação compulsória, conforme determinam a Portaria GM/MS nº 1.271, de 6 de junho de 2014,<sup>45</sup> a Portaria GM/MS nº 204, de 17 de fevereiro de 2016,<sup>46</sup> e o disposto na Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 (dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências),<sup>35</sup> na Lei nº 10.778, de 24 de novembro de 2003 (estabelece a notificação compulsória, no território nacional, do caso de violência contra a mulher que for atendida

em serviços de saúde públicos ou privados)<sup>47</sup> e na Lei nº 10.741, de 1º de outubro de 2003 (dispõe sobre o Estatuto do Idoso e dá outras providências).<sup>48</sup>

No caso de violência sexual e tentativas de suicídio, a notificação deve se realizar em até 24 horas na esfera municipal, com o objetivo de garantir a intervenção oportuna nos casos.<sup>45,46</sup> A notificação imediata é fundamental para a organização dos serviços e para a garantia de acesso às medidas de prevenção dos agravos acima comentados, em tempo oportuno. A notificação dar-se-á a partir do fluxo definido pela vigilância local: o serviço de saúde preenche a ficha específica do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e a encaminha à vigilância municipal, a qual segue o fluxo para a vigilância estadual e, posteriormente, à Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.<sup>45,46</sup>

### Contribuição dos autores

Menezes MLB, Araújo MAL, Santos ASD, Gir E e Bermúdez XPD contribuíram igualmente com a concepção, delineamento, redação e revisão crítica do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

### Agradecimento

Os autores agradecem a contribuição para a realização deste trabalho aos membros do grupo técnico de especialistas responsáveis pela elaboração do PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST em 2020.

### Referências

- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 42, de 05 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 out 8 [citado 2020 out 26]; Seção I:88. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0042\\_08\\_10\\_2018.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0042_08_10_2018.html).
- World Health Organization – WHO, Etienne GK, Linda LD, James AM, Anthony BZ, Rafael L. World report on violence and health, 2002. Sexual violence (Chapter 6). World report on violence and health [Internet]. Geneva: WHO; 2002 [cited 2020 Oct 26]. Available from: [www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/violence/global\\_campaign/en/chap6.pdf](http://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/global_campaign/en/chap6.pdf).
- Lutgendorf MA. Intimate partner violence and women's health. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 Sep [cited 2020 Oct 26];134(3):470-80. Available from: <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003326>.
- Tyson V. Understanding the personal impact of sexual violence and assault. *J Women Politics Policy* [Internet]. 2019 Mar [cited 2020 Oct 26];40(1):174-83. Available from: <https://doi.org/10.1080/1554477X.2019.1565456>.

5. Gomes R, Murta D, Facchini R, Meneghel SN. Gênero, direitos sexuais e suas implicações na saúde. Ciênc Saúde Coletiva [Internet]. 2018 Jun [cited 2020 Sep 14];23(6):1997-2006. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018236.04872018>.
6. Fórum Brasileiro de Segurança Pública. Anuário brasileiro de segurança pública 2019 [Internet]. [São Paulo]: Fórum Brasileiro de Segurança Pública; 2019 [cited 2020 jul 23]. 218 p. Disponível em: [https://www.forumseguranca.org.br/wp-content/uploads/2019/10/Anuario-2019-FINAL\\_21.10.19.pdf](https://www.forumseguranca.org.br/wp-content/uploads/2019/10/Anuario-2019-FINAL_21.10.19.pdf).
7. Ministério da Saúde (BR). Ministério da Justiça (BR). Secretaria de Políticas para as Mulheres. Atenção humanizada às pessoas em situação de violência sexual com registro de informações e coleta de vestígios: norma técnica [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [cited 2020 out 26]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao\\_humanizada\\_pessoas\\_violencia\\_sexual\\_norma\\_tecnica.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_humanizada_pessoas_violencia_sexual_norma_tecnica.pdf).
8. Brasil. Presidência da República. Decreto-Lei nº 2.848, de 7 de dezembro de 1940. Código Penal [Internet]. Diário Oficial da União, Rio de Janeiro (RJ), 1940 dez 31 [cited 2020 jun 24]; Seção 1:4. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/decreto-lei/del2848.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/del2848.htm).
9. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Violências contra mulheres: análise das notificações realizadas no setor saúde, Brasil, 2011-2018. Bol Epidemiol [Internet]. 2019 out [cited 2020 out 26];50(3). Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2019/novembro/07/Boletim-epidemiologico-SVS-30.pdf>.
10. Sabidó M, Kerr LR, Mota RS, Benzaken AS, Pinho AAP, Guimaraes MDC, et al. Sexual violence against men who have sex with men in Brazil: a respondent-driven sampling survey. AIDS Behav [Internet]. 2015 Sep [cited 2020 Oct 26];19(9):1630-41. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10461-015-1016-z>.
11. Zalewski M, Drumond P, Prügl E, Settern M. Sexual violence against men in global politics. New York: Routledge; 2018.
12. Drumond P. What about men? Towards a critical interrogation of sexual violence against men in global politics. Int Affairs [Internet]. 2019 Nov [cited 2020 Oct 26];95(6):1271-87. Available from: <https://doi.org/10.1093/ia/iiz178>.
13. Chynoweth SK, Freccero J, Touquet H. Sexual violence against men and boys in conflict and forced displacement: implications for the health sector. Reprod Health Matters [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 26];25(51):90-4. Available from: <https://doi.org/10.1080/09688080.2017.140189>.
14. Weare S, Porter J, Evans E. Forced-to-penetrate cases: lived experiences of men. Baseline Research Findings [Internet]. Lancaster: Lancaster University; 2017 [cited 2020 Oct 26]. 15 p. Available from: <https://wp.lancs.ac.uk/forced-to-penetrate-cases/files/2016/11/Project-Report-Final.pdf>.
15. Bueno S, Pereira C, Neme C. A invisibilidade da violência sexual no Brasil. In: Fórum Brasileiro de Segurança Pública. Anuário brasileiro de segurança pública 2019 [Internet]. [São Paulo]: Fórum Brasileiro de Segurança Pública; 2019 [cited 2020 jul 23]. p. 116-21. Disponível em: [https://www.forumseguranca.org.br/wp-content/uploads/2019/10/Anuario-2019-FINAL\\_21.10.19.pdf](https://www.forumseguranca.org.br/wp-content/uploads/2019/10/Anuario-2019-FINAL_21.10.19.pdf).
16. Blondeel K, Vasconcelos S, García-Moreno C, Stephenson R, Temmerman M, Toskin I. Violence motivated by perception of sexual orientation and gender identity: a systematic review. Bull World Health Organ [Internet]. 2018 Jan [cited 2020 Oct 26];96(1):29-41. Available from: <https://doi.org/10.2471/BLT.17.197251>.
17. Delziovo CR, Coelho EBS, d'Orsi E, Lindner SR. Violência sexual contra a mulher e o atendimento no setor saúde em Santa Catarina – Brasil. Ciênc Saúde Coletiva [Internet]. 2018 [cited 2020 out 26];23(5):1687-96. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-8123201835.20112016>.
18. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para profilaxia pós-exposição de risco (PEP) à infecção pelo HIV, IST e hepatites virais [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 [cited 2020 out 26]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-profilaxia-pos-exposicao-pep-de-risco>.
19. Mascarenhas MDM, Tomaz GR, Meneses GMS, Rodrigues MTP, Pereira VOM, Corassa RB. Análise das notificações de violência por parceiro íntimo contra mulheres, Brasil, 2011-2017. Rev Bras Epidemiol [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 out 26];23(Suppl 01). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720200007.supl.1>.

20. Casey EA, Masters NT, Querna K, Beadnell B, Hoppe MJ, Morrison DM, et al. Patterns of intimate partner violence and sexual risk behavior among young heterosexually active men. *J Sex Res [Internet]*. 2016 [cited 2020 Oct 26];53(2):239-50. Available from: <https://doi.org/10.1080/00224499.2014.1002125>.
21. Bagwell-Gray ME. Women's healing journey from intimate partner violence: establishing positive sexuality. *Qual Health Res [Internet]*. 2019 May [cited 2020 Oct 26];29(6):779-95. Available from: <https://doi.org/10.1177/1049732318804302>.
22. Ministério da Saúde (BR). 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) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 out 26]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>.
23. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Prevenção e tratamento dos agravos resultantes da violência sexual contra mulheres e adolescentes: norma técnica [Internet]. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2012 [citado 2020 out 26]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/prevencao\\_agravo\\_violencia\\_sexual\\_mulheres\\_3ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/prevencao_agravo_violencia_sexual_mulheres_3ed.pdf).
24. O'Byrne P, Orser L, Vandyk A. Immediate PrEP after PEP: results from an observational nurse-led PEP2PrEP study. *J Int Assoc Provid AIDS Care [Internet]*. 2020 Jan-Dec [cited 2020 Oct 26];19:2325958220939763. Available from: <https://doi.org/10.1177/2325958220939763>.
25. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Prevenção Combinada do HIV/Bases conceituais para profissionais, trabalhadores(as) e gestores(as) de saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 2020 out 26]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/prevencao-combinada-do-hiv-bases-conceituais-para-profissionais-trabalhadores-e-gestores>.
26. Centers for Disease Control and Prevention – CDC. updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2016 [cited 2020 Jul 23]. 91 p. Available from: <https://www.cdc.gov/HIV/pdf/programresources/cdc-HIV-npep-guidelines.pdf>.
27. European AIDS Clinical Society . Guidelines: version 8.0 [Internet]. London: European AIDS Clinical Society; 2015 [cited 2020 Jul 23]. 94 p. Available from: [https://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_8\\_0-english\\_web.pdf](https://www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_web.pdf).
28. Hurst SA, Appelgren KE, Kourtis AP. Prevention of mother-to-child transmission of HIV type 1: the role of neonatal and infant prophylaxis. *Expert Rev Anti Infect Ther [Internet]*. 2015 [cited 2020 Oct 26];13(2):169-81. Available from: <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.999667>.
29. Bucher MK, Spatz DL. Ten-year systematic review of sexuality and breastfeeding in medicine, psychology, and gender studies. *Nurs Womens Health [Internet]*. 2019 [cited 2020 Oct 26];23(6):494-507. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2019.09.006>.
30. Chiesa A, Goldson E. Child sexual abuse. *Pediatr Rev [Internet]*. 2017 [cited 2020 Oct 26];38(3):105-18. Available from: <https://doi.org/10.1542/pir.2016-0113>.
31. Vrolijk-Bosschaart TF, Brilleslijper-Kater SN, Benninga MA, Lindauer R, Teeuw AH. Clinical practice: recognizing child sexual abuse-what makes it so difficult? *Eur J Pediatr [Internet]*. 2018 [cited 2020 Oct 26];177(9):1343-50. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3193-z>.
32. Adams JA, Farst KJ, Kellogg ND. Interpretation of medical findings in suspected child sexual abuse: an update for 2018. *J Pediatr Adolesc Gynecol [Internet]*. 2018 [cited 2020 Oct 26];31(3):225-31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2017.12.011>.
33. Rogstad KE, Wilkinson D, Robinson A. Sexually transmitted infections in children as a marker of child sexual abuse and direction of future research. *Curr Opin Infect Dis [Internet]*. 2016 [cited 2020 Oct 26];29(1):41-4. Available from: <https://doi.org/10.1097/QCO.000000000000233>.
34. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 [citado 2020 out

- 26]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-criancas-e>.
35. Brasil. Casa Civil. Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 1990 jul 13 [citado 2020 jun 24] Seção 1:8. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l8069.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8069.htm).
36. World Health Organization – WHO. Fact sheet on the safety of levonorgestrel-alone emergency contraceptive pills (LNG ECPs) [Internet]. Geneve: World Health Organization; 2010 [cited 2020 Jul 23]. 3 p. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70210/WHO\\_RHR\\_HRP\\_10.06\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70210/WHO_RHR_HRP_10.06_eng.pdf).
37. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Anticoncepção de emergência: perguntas e respostas para profissionais de saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2005 [citado 2020 out 26]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno3\\_saude\\_mulher.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno3_saude_mulher.pdf).
38. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 2.561, de 23 de setembro de 2020. Dispõe sobre o procedimento de justificação e autorização da interrupção da gravidez nos casos previstos em lei, no âmbito do Sistema Único de Saúde-SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2020 set 23 [citado 2020 out 14]; Seção 1:89. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-2.561-de-23-de-setembro-de-2020-279185796>.
39. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei no 12.845, de 1º de agosto de 2013. Dispõe sobre o atendimento obrigatório e integral de pessoas em situação de violência sexual [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2013 ago 2 [citado 2020 out 26]. Disponível em: <https://presrepublica.jusbrasil.com.br/legislacao/1035667/lei-12845-13>.
40. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Decreto 7958, de 13 de março de 13. Estabelece diretrizes para o atendimento às vítimas de violência sexual pelos profissionais de segurança pública e da rede de atendimento do Sistema Único de Saúde [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2013 mar 14 [citado 2020 out 26]. Disponível em: <https://presrepublica.jusbrasil.com.br/legislacao/1034354/decreto-7958-13>.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n° 485, de 1º de abril de 2014. Redefine o funcionamento do Serviço de Atenção às Pessoas em Situação de Violência Sexual no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2014 abr 1 [citado 2020 jul 23]; Seção 1:2. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudalegis/gm/2014/prt0485\\_01\\_04\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudalegis/gm/2014/prt0485_01_04_2014.html).
42. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Protocolos da atenção básica: saúde das mulheres [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [citado 2020 out 26]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos\\_atencao\\_basica\\_saude\\_mulheres.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_atencao_basica_saude_mulheres.pdf).
43. Organização Mundial da Saúde – OMS. Relatório mundial sobre a prevenção da violência 2014 [Internet]. São Paulo: Organização Mundial da Saúde; 2020 [citado 2020 jul 23]. 288 p. Disponível em: <https://nev.prp.usp.br/wp-content/uploads/2015/11/1579-VIP-Main-report-Pt-Br-26-10-2015.pdf>.
44. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 618, de 18 de julho de 2014. Altera a tabela de serviços especializados do Sistema de Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (SCNES) para o serviço 165 Atenção Integral à Saúde de Pessoas em Situação de Violência Sexual e dispõe sobre regras para seu cadastramento [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2014 jul 14 [citado 2020 jul 23]; Seção 1. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudalegis/sas/2014/prt0618\\_18\\_07\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudalegis/sas/2014/prt0618_18_07_2014.html).
45. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 1.271, de 6 de junho de 2014. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2014 jun 6 [citado 2020 jul 23]; Seção 1. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudalegis/gm/2014/prt1271\\_06\\_06\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudalegis/gm/2014/prt1271_06_06_2014.html).
46. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria MS/GM nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2016 fev 18 [citado 2020 set 17]; Seção 1.

- Disponível em: <http://saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/22/Portarias-204-e-205-de-17-02-2016---Lista-Nacional-de-Notifica---o-Compuls--ria-e-Lista-Monitoramento-Unidades-Sentinelas.pdf>.
47. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 10.778, de 24 de novembro de 2003. Estabelece a notificação compulsória, no território nacional, do caso de violência contra a mulher que for atendida em serviços de saúde públicos ou privados. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2003 nov 25 [citado 2020 out 26]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/2003/L10.778.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/2003/L10.778.htm).
48. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 10.741, de 1º de outubro de 2003. Dispõe sobre o Estatuto do Idoso e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2003 out 3 [citado 2020 out 26]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/LEIS/2003/L10.741.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/2003/L10.741.htm).

## Abstract

*This article addresses sexual violence, a topic that makes up the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Comprehensive Care for People with Sexually Transmitted Infections, published by the Ministry of Health of Brazil. Guidance is given to managers in programmatic and operational management with a focus on the service network for people in situations of sexual violence, recommendations to health professionals about prophylactic measures of pregnancy and viral and non-viral sexually transmitted infections, in addition to strategies for surveillance actions. Sexual violence is a broad problem that goes beyond the health field and involves conceptual and programmatic challenges for both health professionals, who are at the forefront of care for affected people, and for society, in terms of possible forms of prevention.*

**Keywords:** Sexual Offenses; Intimate Partner Violence; Sexually Transmitted Diseases; Clinical Protocols.

## Resumen

*Este artículo aborda la violencia sexual, tema que integra el Protocolo Clínico y Lineamientos Terapéuticos para la Atención Integral a Personas con Infecciones de Transmisión Sexual, publicado por el Ministerio de Salud de Brasil. Se brinda orientación a los gerentes en la gestión programática y operativa con enfoque en la red de servicios para personas en situación de violencia sexual, recomendaciones a los profesionales de la salud sobre medidas profilácticas del embarazo e infecciones de transmisión sexual virales y no virales, además de estrategias para acciones de vigilancia. La violencia sexual es un problema amplio que va más allá del campo de la salud e implica desafíos conceptuales y programáticos tanto para los profesionales de la salud, que están a la vanguardia de la atención a las personas afectadas, como para la sociedad, en cuanto a posibles formas de prevención.*

**Palabras clave:** Delitos Sexuales; Violencia de Pareja; Infecciones de Transmisión Sexual; Enfermedades de Transmisión Sexual; Protocolos Clínicos.

Recebido em 24/07/2020

Aprovado em 19/10/2020

Editora associada: Isis Polianna Silva Ferreira de Carvalho –  orcid.org/0000-0002-0734-0783



# Políticas públicas em infecções sexualmente transmissíveis no Brasil

doi: 10.1590/S1679-4974202100019.esp1

Public policies on sexually transmitted infections in Brazil

Políticas públicas sobre infecciones de transmisión sexual en Brasil

**Angélica Espinosa Miranda<sup>1</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-5556-8379](https://orcid.org/0000-0002-5556-8379)

**Francisca Lidiane Sampaio Freitas<sup>1</sup>** –  [orcid.org/0000-0003-1344-6389](https://orcid.org/0000-0003-1344-6389)

**Mauro Romero Leal de Passos<sup>2</sup>** –  [orcid.org/0000-0002-6183-7985](https://orcid.org/0000-0002-6183-7985)

**Miguel Angel Aragón Lopez<sup>3</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-8400-2043](https://orcid.org/0000-0001-8400-2043)

**Gerson Fernando Mendes Pereira<sup>1</sup>** –  [orcid.org/0000-0001-8886-1662](https://orcid.org/0000-0001-8886-1662)

<sup>1</sup>Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

<sup>2</sup>Universidade Federal Fluminense, Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Niterói, RJ, Brasil

<sup>3</sup>Organização Pan-Americana da Saúde, Unidade Técnica de Doenças Transmissíveis e Determinantes Ambientais da Saúde, Brasília, DF, Brasil

## Introdução

Este artigo apresenta breve histórico de políticas públicas de enfrentamento às infecções sexualmente transmissíveis (IST) no Brasil. Ele também aborda lacunas e desafios a serem considerados pelo país, na formulação e implementação de políticas vindouras.

## Panorama global, da Região das Américas e do Brasil

As IST persistem como problema de Saúde Pública mundial. Em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou uma incidência de 376,4 milhões de casos de IST curáveis em pessoas de 15 a 49 anos de idade, entre os quais destacaram-se 127,2 milhões de casos de clamídia, 86,9 milhões de casos de gonorreia e 6,3 milhões de casos de sífilis. Na Região

das Américas, estimaram-se 29,8 milhões de casos de clamídia, 13,8 milhões de casos de gonorreia e 2 milhões de casos de sífilis.<sup>1</sup>

Tais estimativas indicam alta frequência das IST e justificam a estratégia global da OMS e a definição de ações prioritárias para alcançar metas de eliminação das IST até 2030. Essa estratégia concentra esforços (i) na resistência antimicrobiana do gonococo e no risco de coinfecção por clamídia, (ii) na eliminação da sífilis congênita, o que requer ampliação de testagem e tratamento de gestantes e populações específicas, e (iii) na infecção pelo papilomavírus humano (*human papillomavirus*, HPV), com ênfase em imunização para eliminação do câncer do colo de útero e verrugas anogenitais.<sup>2</sup>

## Endereço para correspondência:

**Angélica Espinosa Miranda** – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, SRTVN, Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D, Edifício PO 700, Brasília, DF, Brasil. CEP: 70719-040  
*E-mail:* angelica.miranda@aids.gov.br



O Plano de Ação para Prevenção e Controle do HIV/IST (2016-2021) da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) propõe acelerar a eliminação das epidemias do vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*, HIV), e das IST como problemas de Saúde Pública na Região das Américas, até o ano de 2030.<sup>3</sup> Esse planejamento inclui a estratégia regional para eliminação da transmissão vertical de HIV e da sífilis congênita, com critérios e indicadores específicos.

No Brasil, os casos de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita são de notificação compulsória.<sup>4</sup> Dados epidemiológicos nacionais destacam o aumento de casos de sífilis entre 2010 e 2018, período em que a taxa de incidência de sífilis congênita aumentou quase quatro vezes, passando de 2,4 para 9,0 casos por mil nascidos vivos, e a taxa de detecção de sífilis em gestantes aumentou cerca de seis vezes, passando de 3,5 para 21,4 casos por mil nascidos vivos. A sífilis adquirida teve sua taxa de detecção aumentada de 34,1 casos por 100 mil habitantes, em 2015, para 75,8 casos por 100 mil habitantes em 2018.<sup>5</sup>

Estudos sobre prevalência de IST no Brasil com representatividade nacional revelam a magnitude do problema. Parturientes atendidas em maternidades públicas apresentaram uma prevalência de 9,8% de clamídia e 1,0% de gonorreia em 2011,<sup>6</sup> e homens que procuraram atendimento em clínicas de IST em 2005, 13,1% de clamídia e 18,4% de gonorreia.<sup>7</sup> Em 2015, mulheres vivendo com HIV apresentaram prevalência de 2,1% de clamídia e 0,9% de gonorreia,<sup>8</sup> e 28,4% de HPV de alto risco.<sup>9</sup> Em 2017, a prevalência de infecção por HPV foi de 25,4% em colo de útero, 36,2% na região peniana, 25,7% na região anal e 11,9% na região oral.<sup>10</sup> Outro estudo nacional relatou a prevalência de 0,6% de sífilis em conscritos.<sup>11</sup> Em 2016, maiores prevalências de sífilis foram observadas em segmentos de populações-chave, como homens que fazem sexo com homens (9,9%),<sup>12</sup> trabalhadoras do sexo (8,5%)<sup>13</sup> e pessoas privadas de liberdade (3,8%).<sup>14</sup>

### Histórico da resposta às IST no Brasil

A Figura 1 resume os marcos históricos das principais estratégias e ações no âmbito das políticas públicas em IST no Brasil, a partir da criação do Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids (PN-DST/Aids) em 1986.

Destaca-se a publicação, no ano de 2015, do primeiro Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com IST, aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).<sup>15</sup> O documento define critérios para diagnóstico, reconhece tratamento, estabelece mecanismos de controle clínico – a serem seguidos pelos gestores do Sistema Único de Saúde (SUS) –, baseia-se em evidência científica e avalia parâmetros de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.<sup>16</sup> Naquela publicação, inauguruou-se a substituição do termo doença sexualmente transmissível por IST, permitindo-se alinhar à designação da OMS<sup>3</sup> e assim, chamar a atenção do país para as infecções assintomáticas e não apenas a doença com sinais e sintomas. Em 2018, o PCDT foi novamente revisado e aprovado pela Conitec.<sup>17</sup>

Entre 2015 e 2016, a parceria do Ministério da Saúde com a Universidade Federal de Santa Catarina e sítios sentinelas, para o desenvolvimento de estudo sobre resistência do gonococo (Projeto SenGono), viabilizou o primeiro programa nacional de vigilância de susceptibilidade do gonococo aos antimicrobianos. A pesquisa de vigilância, de âmbito nacional, analisou cepas de gonococo em sete sítios sentinelas (compostos por serviços de assistência para IST e laboratórios de apoio local) e constatou alta resistência da bactéria à tetracilina, à penicilina e ao ciprofloxacino.<sup>18</sup>

Em 2018, iniciou-se nova fase do Projeto SenGono, com a instalação de mais sítios de coleta e a inclusão de dois novos antimicrobianos (espectinomicina e gentamicina) nas análises. No âmbito do Projeto SenGono, estão sendo pesquisados *Neisseria gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* e *Trichomonas vaginalis*, nas amostras de corrimento uretral; e vírus do herpes simples tipos 1 e 2, *Treponema pallidum* e *Haemophilus ducreyi*, nas amostras de úlceras genitais.<sup>19</sup>

Os resultados do Projeto SenGono levaram à publicação, em 17 de junho de 2020, da Portaria GM/MS nº 1.553/2020, pela qual o Ministério da Saúde instituiu a vigilância sentinela da síndrome do corrimento uretral masculino para monitorar dados em unidades de saúde habilitadas.<sup>20</sup>

Considerando-se o desabastecimento mundial e nacional de penicilina e a dificuldade para sua aquisição pelos estados e municípios no período entre 2014 e 2016, a publicação da ‘Agenda de Ações Estratégicas

	Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) pelo grupo de especialistas em IST.
2020	Realização de seminários na web sobre o PCDT de IST, em parceria com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e a Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis.
	Instituição da Vigilância Sentinel da Síndrome do Corrimiento Uretral Masculino pela Portaria GM/MS nº 1.553, de 17 de junho de 2020.
	Lançamento dos resultados do sequenciamento completo do genoma de 548 cepas coletadas na primeira edição do projeto de vigilância da resistência ao gonococo (SenGono) (2015/2016).
2019	Instituição da Coordenação-Geral de Vigilância das IST na estrutura regimental do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e IST, da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), pelo Decreto nº 9.795, de 17 de maio de 2019.
	Reunião com grupo de especialistas para discutir o PCDT de IST que gerou a atual revisão do documento.
	Pactuação com as parcerias para renovação da 'Agenda de Ações Estratégicas para Redução da Sífilis no Brasil'.
	Início da implantação da rede nacional de testes moleculares para clamídia e gonococo junto aos Estados e Distrito Federal.
2018	Atualização do guia 'Como prevenir a transmissão vertical de HIV e sífilis no seu município' (parceria com o Fundo das Nações Unidas para a Infância [Unicef]).
	Parceria com Conselho Federal de Medicina (CFM) para realização de teste rápido em gestantes, com a publicação da Recomendação CFM nº 1/2018.
	Ampliação da vacina contra o papilomavírus humano (HPV) para meninos de 11 a 14 anos de idade, no Sistema Único de Saúde (SUS).
	Incorporação da detecção de clamídia e gonococo por biologia molecular no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais.
	Início da nova edição do Projeto SenGono.
	Início do estudo de fase II sobre a eficácia clínica da cefixima para tratamento da sífilis ativa em mulheres não grávidas no Brasil.
	Publicação da Portaria SCTIC/MS nº 42, de 5 de outubro de 2018, sobre a aprovação da segunda edição do PCDT de IST.
2017	Implantação do projeto de resposta rápida à sífilis – 'Projeto Sífilis Não'.
	Publicação da 2ª edição do 'PCDT para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, sífilis e hepatites virais'.
	Aquisição e distribuição de penicilina cristalina de modo centralizado pelo Ministério da Saúde.
	Inclusão de medicamentos para IST na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.
	Atualização do tratamento da infecção gonocócica anogenital não complicada (uretra, colo do útero e reto).
	Lançamento de dados inéditos nacionais de susceptibilidade do gonococo aos antimicrobianos no âmbito do Projeto SenGono.
	Instituição do 3º sábado do mês de outubro como 'Dia Nacional de Combate à Sífilis e à Sífilis Congênita', Projeto de Lei aprovado pela Câmara dos Deputados, oficializado pela Lei nº 13.430, de 31 de março de 2017, sancionada pelo presidente da República.
	Início da incorporação no SUS da vacina contra HPV para meninos de 12 e 13 anos de idade.
	Ampliação no SUS da vacina contra HPV para meninos e homens vivendo com HIV de 9 a 26 anos de idade, pessoas submetidas a transplantes de órgãos sólidos, de medula óssea e pacientes oncológicos.
	Apresentação de resultados preliminares do Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (Estudo POP-Brasil).
2016	Lançamento da 'Agenda de Ações Estratégicas para Redução da Sífilis Congênita no Brasil'.
	Publicação do 'Manual Técnico para o Diagnóstico da Sífilis', aprovado pela Portaria GM/MS nº 2.012, de 19 de outubro de 2016.
	Substituição/atualização do termo doença sexualmente transmissível (DST) por IST, na definição do então Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais.
	Atualização do Álbum Seriado das IST para profissionais de saúde.
	Parceria com Conselho Federal de Enfermagem (Cofen) para realização de testagem rápida de HIV, sífilis e hepatites virais, com a publicação da Decisão Cofen nº 244/2016.
	Lançamento do painel de indicadores e dados básicos de sífilis (sífilis em gestantes e sífilis congênita).
	Aquisição e distribuição de penicilina benzatina de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde.
	Inclusão da síndrome de corrimento uretral masculino na lista nacional de doenças e agravos a serem monitorados por meio da estratégia de vigilância em unidades sentinelas.
	Início do Estudo POP-Brasil.

Continua

**Figura 1 – Marco histórico da resposta às infecções sexualmente transmissíveis no Brasil, 1986-2020**

*Continuação*

2015	Publicação do primeiro PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST.
	Publicação do primeiro PCDT para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais.
	Publicação do 'Caderno de Boas Práticas sobre Uso de Penicilina na Atenção Primária à Saúde'.
	Parceria com o Cofen para ampliar a administração de penicilina na atenção básica em saúde, pela equipe de enfermagem, com a publicação da Decisão Cofen nº 0094/2015.
	Nova edição e ampliação do Projeto SenGono.
	Ampliação no SUS da vacina contra HPV para meninas e mulheres de 9 a 26 anos de idade vivendo com HIV.
2014	Descentralização dos testes rápidos de sífilis para unidades da atenção primária à saúde e maternidades.
	Publicação do 'Protocolo de Investigação de Transmissão Vertical'.
	Atualização do curso de diagnóstico de sífilis no programa de educação permanente em diagnóstico das IST (Telelab).
	Incorporação no SUS da vacina contra HPV para meninas entre 9 e 13 anos.
2012	Realização do Fórum de Consulta Pública Nacional das DST.
	Implementação de testes rápidos de sífilis e HIV na rotina do pré-natal.
	Instituição da Rede Cegonha.
2010	Sífilis adquirida passou a ser de notificação compulsória.
2009	Programa Nacional de DST/Aids torna-se Departamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais, subordinado à SVS/ Ministério da Saúde.
	Incorporação de teste diagnósticos de clamídia e gonorreia na tabela de procedimentos do SUS.
2008	Publicação do guia 'Como prevenir a transmissão vertical de HIV e sífilis no seu município', em parceria com a Unicef.
	Publicação da pesquisa sobre 'Prevalências e frequências relativas de DST em populações selecionadas de seis capitais brasileiras, 2005'.
2007	Publicação do 'Plano Operacional para a Redução da Transmissão Vertical do HIV e da Sífilis'.
	Publicação do 'Protocolo para a Prevenção de Transmissão Vertical de HIV e Sífilis'.
	Primeiras iniciativas da implantação do Projeto SenGono.
2006	Publicação do 'Manual de Controle das DST' (4ª edição) e do 'Manual de Bolso de Controle da Sífilis Congênita'.
	Publicação do 'Álbum Seriado das DST'.
	Publicação do 'Caderno de Atenção Básica 18: HIV/Aids, Hepatites e outras DST'.
2005	Sífilis em gestantes passou a ser agravado de notificação compulsória.
	Criação da Rede Nacional de Vigilância da Resistência do Gonococo.
2004	Inclusão dos dados do <i>venereal disease research laboratory</i> (VDRL) no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).
2003	Atualização da definição de caso de sífilis congênita.
1999	Publicação da 3ª edição do 'Manual de Controle das DST'.
1998	Primeira iniciativa nacional do Ministério da Saúde para determinação da susceptibilidade do gonococo aos antimicrobianos. <sup>38</sup>
1997	Publicação da 2ª edição do 'Manual de Controle das DST'.
	Implantação do sistema Telelab.
1996	Convite da OPAS-OMS para instituição de rede laboratorial de vigilância de resistência ao gonococo.
1993	Publicação da 1ª edição do 'Manual de Controle das DST'.
	Publicação das 'Bases Técnicas para Eliminação da Sífilis Congênita.'
1986	Criação do então Programa Nacional de DST e Aids (PN-DST/Aids).
	Sífilis congênita passou a ser de notificação compulsória.

**Figura 1 – Marco histórico da resposta às infecções sexualmente transmissíveis no Brasil, 1986-2020**

para Redução da Sífilis no Brasil' em 2016,<sup>21</sup> como resposta à epidemia decretada pelo Ministério da Saúde, teve destaque na decisão pela aquisição centralizada desses medicamentos, reservada ao mesmo Ministério da Saúde. As penicilinas benzatina e cristalina para tratamento da sífilis passaram a fazer parte do componente estratégico da assistência farmacêutica no país. Também foi ampliado o uso da doxiciclina para tratamento de sífilis, donovanose e doença inflamatória pélvica.<sup>22</sup> A referida escassez global de penicilina levou à busca de alternativas eficazes para tratamento de sífilis. Como exemplo, em 2018, iniciou-se a fase II de ensaio clínico para avaliar a eficácia da cefixima no tratamento da sífilis ativa em mulheres não grávidas, estabelecer opções alternativas terapêuticas seguras e apoiar esforços para eliminação da sífilis congênita.<sup>23</sup>

A partir da incorporação da vacinação contra o HPV no SUS, observou-se a necessidade de monitorar o impacto dessa imunização na população específica. As pesquisas sobre prevalência do HPV no Brasil eram escassas, até então.<sup>10</sup> Em 2016, iniciou-se estudo nacional de prevalência da infecção pelo HPV (Estudo POP-Brasil), uma parceria do Ministério da Saúde, entre outras instituições, com a Associação Hospitalar Moinhos de Vento de Porto Alegre, RS. A pesquisa buscou determinar a prevalência do HPV em pessoas sexualmente ativas, de 16 a 25 anos de idade, em todas as capitais brasileiras, além de investigar diferenças regionais de prevalência e tipos de vírus; seus resultados finais suprirão a lacuna de informação epidemiológica, e contribuirão para estabelecer uma linha de base e avaliar o impacto da vacinação contra o HPV. Os resultados preliminares da pesquisa, trazidos a público ainda em 2016, estimaram alta prevalência de HPV (54,6%), sendo 38,4% de HPV de alto risco para o desenvolvimento de câncer.<sup>24</sup>

### **Desafios e lacunas para controle das IST**

O rápido crescimento da resistência antimicrobiana da *Neisseria gonorrhoeae* a múltiplos antibióticos ameaça os esforços para controle dessa infecção. Um total de 66% dos 67 países participantes do Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme já apresentaram elevação da resistência clínica e *in vitro* às cefalosporinas de espectro estendido, entre 2009 e

2014, sendo essa a única monoterapia de primeira linha restante para controle da gonorreia.<sup>25</sup> A evolução das pesquisas deve ter prioridade, incluir o desenvolvimento de novos antimicrobianos para tratamento, da vacina contra o gononoco e de novos testes rápidos, com detecção simultânea de gonococo e resistência antimicrobiana, para diagnóstico e vigilância.<sup>26</sup>

No controle da sífilis são elencados alguns objetivos desafiadores, incluindo: eliminar a transmissão vertical; melhorar a vigilância dos casos; desenvolver testes com maior acurácia, para diagnosticar sífilis ativa, neurosífilis e sífilis congênita; ampliar o acesso das populações mais vulneráveis; e desenvolver alternativas de medicamentos orais e vacinas contra o *Treponema pallidum*.<sup>27</sup>

A falta de conhecimento e a circulação de notícias falsas sobre imunizações são exemplos de fatores que contribuem para coberturas vacinais baixas na vacinação contra HPV. A integração dos serviços de saúde com escolas e comunidades é importante para atingir melhores indicadores, haja vista adolescentes bem informados constituírem potenciais transmissores dessas informações aos pais.<sup>28,29</sup> Também é relevante promover a informação, educação e comunicação em saúde voltada a profissionais da área, visando ampliar as coberturas vacinais.<sup>28,30</sup>

### **Considerações finais**

Persistem desafios e lacunas a serem superados, na formulação e implementação de políticas públicas em IST no Brasil. Nesse contexto, há necessidade permanente de (i) fortalecer o papel da atenção primária à saúde na atenção integral às pessoas com IST e suas parcerias sexuais, (ii) garantir cobertura vacinal adequada contra a infecção pelo HPV, hepatites virais A e B, (iii) promover informação, educação e comunicação em saúde, (iv) ampliar o acesso à testagem e tratamento das IST, com foco nas populações mais vulneráveis, (v) notificar parcerias sexuais e (vi) qualificar a abordagem de aspectos da saúde sexual pelos profissionais de saúde, para além do rastreamento de assintomáticos, prevenção, manejo clínico-laboratorial e vigilância dos casos de infecção sexualmente transmissível.

## Referências

1. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Heal Organ [Internet]*. 2019 Aug [cited 2020 Sep 10];97(8):548-62. Available from: <https://dx.doi.org/10.2471%2FBBLT.18.228486>
2. World Health Organization - WHO. Global health sector strategy on sexually transmitted infections 2016-2021 [Internet]. Genebra: World Health Organization; 2016 [cited 2020 Sep 10]. 64 p. Available from: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/ghss-stis/en/>
3. Organização Pan-Americana de Saúde - OPAS. Organização Mundial da Saúde - OMS. Plano de ação para a prevenção e o controle do HIV e de infecções sexualmente transmissíveis [Internet]. Washington, D.C.: OPAS, OMS; 2016 [citado 2020 jun 14]. 401 p. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34077/CD552017-por.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação MS/GM n. 4, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2017 out 3 [cited 2020 set 10];Suplemento:288. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004\\_03\\_10\\_2017.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html)
5. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Sífilis 2019. Bol Epidemiol [Internet]. 2019 out [cited 2020 set 10];especial. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-sifilis-2019>
6. Pinto VM, Szwarcwald CL, Baroni C, Stringari LL, Inocêncio LA, Miranda AE. Chlamydia trachomatis prevalence and risk behaviors in parturient women aged 15 to 24 in Brazil. *Sex Transm Dis [Internet]*. 2011 Oct [cited 2020 Sep 10];38(10):957-61. Available from: <https://doi.org/10.1097/olq.0b013e31822037fc>
7. Barbosa MJ, Moherdaui F, Pinto VM, Ribeiro D, Cleuton M, Miranda AE. Prevalence of neisseria gonorrhoeae and chlamydia trachomatis infection in men attending STD clinics in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop [Internet]*. 2010 Sep-Oct [cited 2020 Sep 10];43(5):500-3. Available from: <https://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822010000500005>
8. Miranda AE, Silveira MF, Travassos AG, Tenório T, Val ICC, Lannoy L, et al. Prevalence of chlamydia trachomatis and neisseria gonorrhoea and associated factors among women living with Human Immunodeficiency Virus in Brazil: a multicenter study. *Braz J Infect Dis [Internet]*. 2017 Jul-Aug [cited 2020 Sep 10];21(4):402-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2017.03.014>
9. Miranda AE, Silveira MF, Travassos AG, Tenório T, Val ICC, Lannoy L, et al. High-risk papillomavirus infection among women living with human immunodeficiency virus: brazilian multicentric study. *J Med Virol [Internet]*. 2017 Dec [cited 2020 Sep 10];89(12):2217-23. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.24906>
10. Colpani V, Falcetta FS, Bidinotto AB, Kops NL, Falavigna M, Hammes LS, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One [Internet]*. 2020 Feb [cited 2020 Sep 10];15(2):e00229154. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229154>
11. Motta LR, Sperhache RD, Adamo AG, Kato SK, Vanni AC, Paganella MP, et al. Syphilis prevalence and risk factors among young men presenting to the Brazilian Army in 2016: results from a national survey. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 2018 Nov [cited 2020 Sep 10];97(47):e13309. Available from: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013309>
12. Cunha CB, Friedman RK, Boni RB, Gaydos C, Guimaraes MR, Siqueira BH, et al. Chlamydia trachomatis, neisseria gonorrhoeae and syphilis among men who have sex with men in Brazil. *BMC Public Health [Internet]*. 2015 Jul [cited 2020 Sep 10];15:686. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2002-0>
13. Ferreira-Júnior ODC, Guimarães MDC, Damacena GN, Almeida WS, Souza-Júnior PRB, Szwarcwald CL, et al. Prevalence estimates of HIV, syphilis, hepatitis B and C among female sex workers (FSW) in Brazil, 2016. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 2018 May [cited 2020 Sep 10];97(1S Suppl 1):S3-8. Available from: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000009218>
14. Correa ME, Croda J, Castro ARCM, Oliveira SMVL, Pompilio MA, Souza RO, et al. High prevalence of treponema pallidum infection in Brazilian prisoners. *Am J Trop Med Hyg [Internet]*. 2017 Oct [cited 2020 Sep 10];97(4):1078-84. Available from: <https://dx.doi.org/10.4269%2Fajtmh.17-0098>

15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria MS/SCTIE no 53, de 10 de outubro de 2015. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de infecções sexualmente transmissíveis no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2015 out 5 [cited 2020 set 10];Seção I:691. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2015/prt0053\\_01\\_10\\_2015.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2015/prt0053_01_10_2015.html)
16. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Lei no 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2011 abr 29 [cited 2020 set 10];Seção I. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm)
17. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/SCTIE nº 42, de 5 de outubro de. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 out 8 [cited 2020 set 10];Seção I:88. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0042\\_08\\_10\\_2018.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0042_08_10_2018.html)
18. Bazzo ML, Galfetto L, Gaspar PC, Pires AF, Ramos MC, Franchini M, et al. First nationwide antimicrobial susceptibility surveillance for *Neisseria gonorrhoeae* in Brazil, 2015–16. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018 Jul [cited 2020 Sep 10];73(7):1854–61. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dky090>
19. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância da resistência do gonococo aos antimicrobianos. Bol Epidemiol [Internet]. 2020 jul [cited 2020 set 10];51(2). Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/July/09/Boletim-epidemiologico-SVS-27-06.07.2020.pdf>
20. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM no 1.553, de 17 de junho de 2020. Altera a portaria de consolidação no 5/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para instituir a Vigilância Sentinel da Síndrome do Corrimento Uretral Masculino (VS-CUM) [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2020 jun 18 [cited 2020 set 10];Seção I:61. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt1553\\_18\\_06\\_2020.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt1553_18_06_2020.html)
21. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. Agenda de ações estratégicas para redução da sífilis congênita no Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [cited 2020 set 10]. 34 p. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2017/65000/agenda\\_sifilis\\_10\\_2017.pdf?file=1&type=node&id=65000&force=1](http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2017/65000/agenda_sifilis_10_2017.pdf?file=1&type=node&id=65000&force=1)
22. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação nacional de medicamentos essenciais: RENAME 2017 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [cited 2020 set 10]. 210 p. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf)
23. Taylor MM, Kara EO, Alix M, Araujo L, Silveira MF, Miranda AE, et al. Phase II trial evaluating the clinical efficacy of cefixime for treatment of active syphilis in non-pregnant women in Brazil (CeBra). *BMC Infect Dis* [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 10];20:405. Available from: 10.1186/s12879-020-04980-1
24. Wendland EM, Caierão J, Domingues C, Maranhão AGK, Souza FMA, Hammes LS, et al. POP-Brazil study protocol: a nationwide cross-sectional evaluation of the prevalence and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Brazil. *BMJ Open* [Internet]. 2018 [cited 2020 Sep 10];8(6). Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021170>
25. Wi T, Lahra MM, Ndowa F, Bala M, Dillon JR, Ramon-pardo P, et al. Antimicrobial resistance in *neisseria gonorrhoeae*: global surveillance and a call for international collaborative action. *PLoS One* [Internet]. 2017 Jul [cited 2020 Sep 10];14(7):e1002344. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002344>
26. Unemo M, Lahra MM, Cole M, Galarza P, Ndowa F, Martin I, et al. World Health Organization Global Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program (WHO GASP): review of new data and evidence to inform international collaborative actions and research efforts. *Sex Health* [Internet]. 2019 Sep [cited 2020 Sep 10];16(5):412–25. Available from: <https://doi.org/10.1071/sh19023>
27. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen X-S, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017 Oct [cited 2018 May 8];3:17073. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.73>

28. Domingues CMAS, Fantinato FFST, Duarte E, Garcia LP. Vacina Brasil e estratégias de formação e desenvolvimento em imunizações. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2019 out [citado 2020 ago 10];28(2):e20190223. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/s1679-49742019000200024>
29. Succi RCM. Recusa vacinal – que é preciso saber. *J Pediatr* (Rio de Janeiro) [Internet]. 2018 nov-dez [citado 2020 set 10];94(6):574-81. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2018.01.008>
30. Oliveira CM, Fregnani JHTG, Villa LL. HPV vaccine: updates and highlights. *Acta Cytol* [Internet]. 2019 [cited 2020 Sep 10];63(2):159-68. Available from: <https://doi.org/10.1159/000497617>

■ **Recebido em 27/07/2020**  
**Aprovado em 08/09/2020**

Editora associada: Taís Freire Galvão –  [orcid.org/0000-0003-2072-4834](https://orcid.org/0000-0003-2072-4834)





## ■ artigos neste número

### » Editorial

#### **Atenção integral às pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis**

Tais Freire Galvão, Carlos Henrique Mery Costa, Leila Posenato Garcia

### » Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: vigilância epidemiológica

Carmen Sílvia Bruniera Domingues, Leonor Henriette de Lannoy, Valéria Saraceni, Alessandro Ricardo Caruso da Cunha, Gerson Fernando Mendes Pereira

### » Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: abordagem às pessoas com vida sexual ativa

Maria Aílís Leite Araújo, Juliana Uesono, Nádia Maria Silva Machado, Valdir Monteiro Pinto, Eliana Amaral

### » Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: sifilis adquirida

Franziska Lidiâne Sampaio Freitas, Adele Schwartz Bensuker, Mauro Romero Leal de Passos, Ivo Castelo Branco Coelho, Angélica Espinosa Miranda

### » Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: sifilis congênita e criança exposta à sifilis

Carmen Sílvia Bruniera Domingues, Geraldo Duarte, Mauro Romero Leal Passos, Denise Cardoso das Neves Szajribok, Maria Luiza Bezerra Menezes

### » Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: testes diagnósticos para sifilis

Pâmela Cristina Gaspar, Alisson Bigolin, José Boulos Alonso Neto, Esdras Daniel dos Santos Pereira, Maria Luiza Bazzo

### » Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam corrimento vaginal

Newton Sérgio de Carvalho, José Eleutério Júnior, Ana Gabriela Travassos, Lubigandes Bastos Santana, Angélica Espinosa Miranda

### » Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam cervicite

Angélica Espinosa Miranda, Manoel Freitas da Silveira, Valdir Monteiro Pinto, Geralda Carolina Alves, Newton Sérgio de Carvalho

### » Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam corrimento uretral

Leonor Henriette de Lannoy, Roberto José Carvalho da Silva, Edilberto Pellegrini Nahm Júnior, Eduardo Campos de Oliveira, Pâmela Cristina Gaspar

### » Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam úlcera genital

Mauro Conha Rames, José Carlos Sardinha, Hercílio Duarte Ramos de Alencar, Mayra Gonçalves Aragão, Leonor Henriette de Lannoy

### » Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: doença inflamatória pélvica

Maria Luiza Bezerra Menezes, Paulo Cesar Ginaldo, Iara Moreno Linhares, Neide Aparecida Tosato Boldrini, Mayra Gonçalves Aragão

### » Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções entéricas sexualmente transmissíveis

Edilberto Pellegrini Nahm Júnior, Eduardo Campos de Oliveira, Marcelo Joaquim Barbosa, Thereza Cristina de Souza Moreto, Helena Andrade Brígido

### » Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo HIV em adolescentes e adultos

Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto, Filipe de Barros Perini, Mayra Gonçalves Aragão, Marcelo Araújo Freitas, Angélica Espinosa Miranda

### » Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV)

Newton Sérgio de Carvalho, Roberto José de Carvalho da Silva, Isabel Cristina do Val, Maria Luiza Bazzo, Manoel Freitas da Silveira

### » Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV)

Carolina Rosadas, Carlos Brites, Denise Arakaki-Sánchez, Jorge Casseb, Ricardo Ishak

### » Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: hepatites virais

Geraldo Duarte, Paula Pezzuto, Tiago Dahug Barros, Gláucio Messmann Junior, Flor Ernestina Martinez-Espinosa

### » Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus zika

Geraldo Duarte, Angélica Espinosa Miranda, Ximena Pamela Diaz Bermúdez, Valéria Saraceni, Flor Ernestina Martinez-Espinosa

### » Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020: violência sexual

Maria Luiza Bezerra Menezes, Maria Aílís Leite Araújo, Adriano Santiago Dias dos Santos, Euzir Gir, Ximena Pamela Diaz Bermúdez

### » Políticas Públicas em infecções sexualmente transmissíveis no Brasil

Angélica Espinosa Miranda, Franziska Lidiâne Sampaio Freitas, Mauro Romero Leal de Passos, Miguel Angel Aragão Lopez, Gerson Fernando Mendes Pereira

DISQUE SAÚDE

**136**

Centro de Gestão da SUS

[www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde

[www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs)



Ministério da  
Saúde

Governo  
Federal