



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

LILIAM BORGES FERNANDES

**Infecção por *Neisseria gonorrhoeae* em mulheres assintomáticas:
Revisão Sistemática de Literatura e Estudo de Prevalência em
Centro de Referência em Reprodução Humana de Goiânia, Brasil**

**Goiânia
2013**

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS (TEDE) NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **Dissertação** **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor (a):	Liliam Borges Fernandes		
E-mail:	liliambf@hotmail.com		
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Vínculo empregatício do autor			
Agência de fomento: CAPES		Sigla:	CAPES
País:	Brasil	UF:	GO
		CNPJ:	
Título:	Infecção por <i>Neisseria gonorrhoeae</i> em mulheres assintomáticas: Revisão Sistemática de Literatura e Estudo de Prevalência em Centro de Referência em Reprodução Humana de Goiânia, Brasil		
Palavras-chave:	infertilidade, diagnóstico molecular, material biológico, mulheres assintomáticas, prevalência, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>		
Título em outra língua:	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> infection in asymptomatic women: Systematic Literature Review and Study of Prevalence at Public Laboratory of Assisted Human Reproduction		
Palavras-chave em outra língua:	asymptomatic women, biological sample, infertility, molecular diagnostics, <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , prevalence		
Área de concentração:	Dinâmica do Processo Saúde-Doença		
Data defesa: (dd/mm/aaaa)	27/06/2013		
Programa de Pós-Graduação:	Ciências da Saúde – Universidade Federal de Goiás		
Orientador (a):	Marco Túlio Antonio Garcíazapata		
E-mail:	mctulianpg@gmail.com		
Co-orientador(a):*	Mário Silva Approbato		
E-mail:	approbato@medicina.ufg.br		

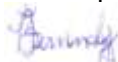
*Necessita do CPF quando não constar no SisPG

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação.

O sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.



Assinatura do (a) autor (a)

Data: 27 / 06 / 2013

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

LILIAM BORGES FERNANDES

**Infecção por *Neisseria gonorrhoeae* em mulheres assintomáticas:
Revisão Sistemática de Literatura e Estudo de Prevalência em
Centro de Referência em Reprodução Humana de Goiânia, Brasil**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Dr. Marco Tulio Antonio
García-Zapata

Co-orientador: Dr. Mário Silva Approbato

**Goiânia
2013**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação na (CIP)

Fernandes, Liliam Borges.

Infecção por *Neisseria gonorrhoeae* em mulheres assintomáticas [manuscrito]: Revisão Sistemática de Literatura e Estudo de Prevalência em Centro de Referência em Reprodução Humana de Goiânia, Brasil /Liliam Borges Fernandes. - 2013.

xv, 96 f. : il., figs, tabs.

Orientador: Prof^o. Dr^o. Marco Túlio Antonio García-Zapata; Co-orientador: Prof^o. Dr^o. Mário Silva Approbato
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina, 2013.

Bibliografia.

Inclui lista de figuras, abreviaturas, siglas e tabelas.

Anexos.

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás**

**BANCA EXAMINADORA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Aluno(a): Liliam Borges Fernandes

Orientador(a): Marco Tulio Antonio García-Zapata

Co-Orientador(a): Mário Silva Approbato

Membros:

1. Marco Tulio Antonio García-Zapata

2. Waldemar Naves do Amaral

3. Maria Alves Barbosa

OU

4. Sônia de Fátima Oliveira Santos

5. Daniella de Sousa Mendes Moreira Alves

Data: 27/06/2013

*Dedico este trabalho a todos
que fizeram, fazem e farão
parte da minha história...*

AGRADECIMENTOS

“Para terminar uma caminhada de mil passos devemos iniciar com o primeiro”.

Provérbio Chinês

Agradeço a Universidade Federal de Goiás e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde por todo o apoio intelectual e financeiro que tive durante esses dois anos de Mestrado.

Ao corpo docente do Programa por todas as disciplinas ministradas com alta competência e engajamento em promover o conhecimento e aguçar o interesse científico de seus alunos.

A todo apoio logístico recebido pela Pró-Reitoria de Administração e Finanças. Esse recurso facilitou não somente a divulgação desse trabalho em congressos a nível nacional, mas também atualização acadêmica em instituições colaboradoras como a Universidade Estadual Paulista.

Ao Prof. Dr. Marco Tulio Antonio García-Zapata, meu querido orientador, pelos ensinamentos, contribuições e proporcionar a oportunidade única de fazer uma pós-graduação em uma excelente universidade pública. Carinhosamente conduziu-me, com o olhar bem além dos que fazem ciência...

A equipe amiga do Laboratório de Reprodução Humana, pelos ensinamentos, carinho e por compartilharem a amizade, os sorrisos e as angústias do dia a dia. Agradecimento especial ao meu co-orientador Prof. Dr. Mário Approbato, às biomédicas Tatiana Moreira e Mônica Maia, à querida bióloga Jalsi Tacon e à fisioterapeuta Carolina Mendonça.

A todos os Professores que nesta trajetória contribuíram tanto, cada um na sua área, cada um mais “apaixonado pela sua parte”.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para que essa etapa da caminhada chegasse ao final, sejam alunos de Pós-Graduação do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, em cuja animada companhia tornaram os almoços no refeitório mais agradáveis; ou os alunos de Pós-Graduação do Instituto de Ciências Biológicas que transformaram a solidão e desorientação típicas de eventos em uma cidade desconhecida em um momento inesquecível para nossas vidas...

Aos orientandos do Dr. García-Zapata, Sônia Santos, Hugo Delleon, Solange Moreira, Marciclene Freitas e Daniella Alves, muito obrigada pelo companheirismo e partilha de ricas experiências.

Aos meus pais Celismar Alves Fernandes e Wilma Aparecida Borges Fernandes, por me ensinar que a humildade e o conhecimento são as únicas heranças que levaremos deste mundo.

Ao meu irmão William Borges Fernandes que mesmo à distância soube me ajudar com maestria nos momentos de dúvidas e dificuldades.

Ao meu companheiro Ígor Augusto Faria Costa por todo o amor e carinho, por acreditar em mim, me acalmar nos dias mais estressantes e me fazer muito feliz.

Às minhas amigas biomédicas Anna Letícia, Andréia Gomes, Cláudia Magnanini, Mariana Pedrosa, Natália Alves, Suzana Diniz e à minha grande amiga Renata Mescouto; sua amizade e apoio foram essenciais, dando-me indispensável encorajamento. Obrigada por toda a torcida, pelo interesse em minha vida e por sempre desejarem o meu sucesso.

Obrigada!

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS, TABELAS E ANEXOS.....	ix
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xi
RESUMO.....	xiii
ABSCTRACT.....	xiv
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Infertilidade humana.....	1
1.2 <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2
1.3 Doença inflamatória pélvica.....	5
1.4 Técnicas diagnósticas para detecção de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ...	8
1.5 Justificativa.....	11
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 Objetivo geral.....	13
2.2 Objetivos específicos.....	13
3 MÉTODOS.....	14
3.1 Tipo e local do estudo.....	14
3.2 Revisão Sistemática de Literatura: Prevalência de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> em mulheres assintomáticas.....	15
3.2.1 Definição do problema.....	15
3.2.2 Estratégia de busca dos artigos.....	16
3.2.3 Seleção dos artigos.....	16
3.2.4 Coleta e análise dos dados.....	17
3.3 Análise da prevalência de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> em mulheres assintomáticas no LabRep/HC/UFG.....	17
3.3.1 Delineamento de estudo.....	17
3.3.2 Cálculo amostral.....	17
3.3.3 Coleta de dados.....	18
3.3.4 Critérios de inclusão e exclusão no estudo.....	18
3.3.5 Tratamento estatístico.....	18

3.4	Aspectos éticos.....	19
4	PUBLICAÇÕES.....	20
4.1	ARTIGO 1 - Prevalência de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> em mulheres assintomáticas: Revisão Sistemática da Literatura....	21
4.2	ARTIGO 2 - Estudo de Prevalência da infecção por <i>Neisseria gonorrhoeae</i> em mulheres assintomáticas atendidas no Laboratório de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas de Goiânia – Goiás.....	42
5	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	58
5.1	Conclusões.....	58
5.2	Sugestões.....	58
5.3	Recomendações.....	59
5.4	Limitações.....	60
	REFERÊNCIAS.....	61
	ANEXOS.....	69

TABELAS, FIGURAS E ANEXOS

Figura 1. Estrutura da bactéria <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2
Figura 2. Aparelho reprodutor feminino e tuba uterina inflamada.....	3
Figura 3. Exemplo de patógenos endógenos e sexualmente transmissíveis encontrados na doença inflamatória pélvica.....	6
Figura 4. Alterações tubárias provenientes de processo inflamatório causado pela <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	7
Figura 5. Visualização de esfregaço de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> em microscopia óptica corados pela hematoxilina-eosina	8
Figura 6. Visualização de cultura de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> em meio de cultura Chocolate e Thayer-Martin.....	9
Figura 7. Teste de oxidação para <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , positivo no substrato glicose e negativo em maltose e sacarose.....	9
Figura 8. Etapas da realização de exame pelo método PCR convencional em gel de agarose e de Real-Time PCR.....	11
Figura 9. Fluxograma das instituições envolvidas na pesquisa e a metodologia empregada em cada etapa.....	14
Figura 10. Localização geográfica do local de estudo.....	15
Figura 11. Diagrama de fluxo para condução de uma RSL.....	16
Figura 12. Fluxograma do processo de seleção dos estudos (Figura 1 do artigo 1).....	28
Figura 13. Distribuição da prevalência de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> pelo número amostral de cada estudo. (Figura 2 do artigo 1).....	32
Tabela 1. Artigos selecionados com dados referentes ao autor, ano, idade, técnica diagnóstica, material biológico, n e prevalência (Tabela 1 do artigo1).....	29
Tabela 2. Distribuição da população estudada do Laboratório de Reprodução (HC/UFG) no período de 2009 a 2012 segundo características sociodemográficas e antecedentes (Tabela 1 do artigo 2).....	50

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética	70
Anexo 2. Normas de publicação da JBRA Assisted Reproduction.....	71
Anexo 3. Carta ao editor da submissão do artigo 1 para revista JBRA Assisted Reproduction.....	78
Anexo 4. Formulário estruturado da pesquisa “Estudo de Prevalência da infecção por <i>Neisseria gonorrhoeae</i> em mulheres assintomáticas atendidas no Laboratório de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas de Goiânia – Goiás”	79

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndromes
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CDC	Center of disease control
CEPMHA	Comitê de Ética em Pesquisas Humanas e Animais
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CT	<i>Chlamydia trachomatis</i>
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DIP	Doença Inflamatória Pélvica
DIU	Dispositivo Intra-Uterino
DMP	Departamento de Material e Patrimônio
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DST	Doença Sexualmente Transmissível
HC	Hospital das Clínicas
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IgG	Imunoglobulina G
JZR	Jovens de zona rural
JZU	Jovens de zona urbana
LABREP/HC	Laboratório de Reprodução Humana – Hospital das Clínicas
LCR	Ligase chain reaction
LILACS	Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde
LOS	Lipooligossacarídeos
MeSH	Medical Subject Headings
MCP	Mulheres pacientes de clínica médica
MDC	Mulheres donas de casa
MTS	Mulheres trabalhadoras do sexo
MS	Ministério da Saúde
NAAT	Nucleic Amplification Acid Test
NG	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>

NUPEREME	Núcleo de Pesquisas em Agentes Emergentes e Reemergentes
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Polimerase Chain Reaction
PGE1	Prostaglandina E1
PGE2	Prostaglandina E2
PGF2alfa	Prostaglandina 2 alfa
PMNs	Polimorfonucleases
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PSF	Planejamento Saúde Família
PubMed	US National Library of Medicine National Institutes of Health
Redlara	Rede Latinoamericana de Reprodução Assistida
RSL	Revisão Sistemática de Literatura
SiBi	Sistema de Bibliotecas
SAMIS	Sessão de Arquivos médicos e Informação em Saúde
SBRA	Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida
SDA	Nucleic amplification acid test
SE	Swab endovaginal
SciELO	Scientific Eletronic Library Online
SPSS	Statistical Packages for the Social Sciences
SV(AC)	Swab vaginal auto-coletado
SV(CC)	Swab vaginal coletado pelo clínico
SUS	Sistema Único de Saúde
TMA	Transcription-mediated amplification
TRA	Técnicas de Reprodução Assistida
UFF	Universidade Federal Fluminense
UFG	Universidade Federal de Goiás
UNICAMP	Universidade de Campinas
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
USP	Universidade de São Paulo
WHO	World Health Organization

RESUMO

Estima-se que entre 60 e 80 milhões de pessoas em todo o mundo em algum momento de suas vidas enfrentem dificuldades para se reproduzirem e calcula-se que este índice atinja aproximadamente 20% dos casais em idade reprodutiva. A gonorréia é uma infecção bacteriana frequente, causada por *Neisseria gonorrhoeae* (NG), transmitida quase que exclusivamente por contato sexual ou perianal. Nas mulheres a infecção genital pode ser assintomática e quando se descobre pode haver complicações sérias como a doença inflamatória pélvica (DIP), uma das principais causas da infertilidade feminina e da gravidez ectópica. As técnicas diagnósticas moleculares são grandes aliadas no rastreamento de NG e outras doenças sexualmente transmissíveis (DST). Objetivos: realizar uma investigação na literatura científica no formato de uma Revisão Sistemática de Literatura (RSL) sobre a prevalência de NG em mulheres assintomáticas, observando a faixa etária, as técnicas moleculares diagnósticas e as amostras utilizadas na detecção dessa bactéria; e, uma revisão de prontuários dos últimos 4 anos para detectar a prevalência da infecção gonocócica entre outros diagnósticos como fator causal da infertilidade em mulheres atendidas no Laboratório de Reprodução Humana – Hospital das Clínicas/UFG, Goiânia, Goiás. Na RSL foram encontrados 720 artigos dentre os quais 694 foram excluídos por critérios previamente estabelecidos e 26 incluídos nesta revisão. A população predominante foi de jovens 7 (27%) e mulheres profissionais do sexo 6 (23%). A idade variou de 12 a 59 anos. O material biológico mais frequente foi esfregaço endocervical 10 (38,46%), esfregaço vaginal 8 (30,76%), urina 4(15,38%) e a associação dos mesmos 3(11,53%). A técnica PCR convencional foi a técnica de escolha em 12 estudos para diagnóstico de NG. Nos outros 14 estudos foram utilizados distintos kits diagnósticos comerciais. Cada vez mais se observa o uso de amostras biológicas coletadas de forma menos invasiva para o diagnóstico de DST. As técnicas moleculares encontradas no presente estudo são as mais empregadas em pacientes assintomáticos, pois apresentam maior eficiência na detecção de NG, cujo padrão ouro só se aplica em pacientes sintomáticos. Na revisão de prontuários entre as 340 mulheres estudadas, a prevalência de NG de 0,6% e coinfeção com *Chlamydia trachomatis* (CT) foi 0,6%. DIP foi presente em 2,1% dos casos estudados sendo 2 casos por coinfeção de NG e CT e a média de idade foi 33 anos. As infecções por CT e NG tiveram baixa prevalência na amostra estudada e são necessários estudos em outros centros de reprodução do país para confirmar a prevalência de infecções nesse grupo particular de mulheres com problemas de infertilidade.

Palavras-chave: Infertilidade, Mulheres assintomáticas, NAAT, *Neisseria gonorrhoeae*, Prevalência

ABSTRACT

It is estimated that between 60 and 80 million people worldwide experience difficulties to reproduce at some point in their lives and it is estimated that this ratio reaches approximately 20% of couples of reproductive age. Gonorrhea is a common bacterial infection caused by *Neisseria gonorrhoeae* (NG), transmitted almost exclusively by sexual or perianal contact. In women genital infection can be asymptomatic and when it is discovered there may be serious complications such as pelvic inflammatory disease, and ectopic pregnancy, a leading cause of female infertility. The molecular diagnostic techniques are powerful allies in the tracking of NG and other sexually transmitted diseases (STD). Therefore, an investigation was conducted in the scientific literature in the form of a Systematic Literature Review (SLR) on the prevalence of NG, molecular diagnostic techniques and the samples used in the detection of this bacterium. Simultaneously, we developed a chart review in the last 4 years to detect the prevalence of gonococcal infection among other diagnoses as the cause of infertility in women seen at the Laboratory of Human Reproduction - Clinical Hospital, Goiânia, Goiás. SLR was found in 720 articles of which 694 were excluded due to previously established criteria and 26 were included in this review. The population was predominantly young 7 (27%) and female sex workers 6 (23%). The age ranged from 12 to 59 years. The most frequent biological material was endocervical swab 10 (38.46%), vaginal swabs 8 (30.76%), urine 4 (15.38%) and the association of these 3 (11.53%). The *in-house* PCR was the choice of 12 trials for the diagnosis of NG. In the other 14 studies different commercial diagnostic kits were used. Gradually more it is observed the use of biological samples collected from a less invasive diagnosis of STD. Molecular techniques found in this study are the most used in asymptomatic patients, since they have greater efficiency in the detection of NG, whose gold standard applies only in symptomatic patients. In reviewing the records among the 340 women studied, the prevalence of NG 0.6% and co-infection with *Chlamydia trachomatis* (CT) was 0.6%. DIP was present in 2.1% of cases and 2 cases of coinfection of NG and CT and the mean age was 33 years. The CT and NG infections had low prevalence in the studied sample and studies are needed in other breeding centers in the country to confirm the prevalence of infections in this particular group of women with infertility problems.

Keywords: asymptomatic women, infertility, NAAT, *Neisseria gonorrhoeae*, Prevalence

1 INTRODUÇÃO

1.1 - Infertilidade humana

A infertilidade humana é clinicamente definida como a incapacidade de conceber um filho após um ano de relacionamento sexual regular sem utilização de contraceptivos (WHO, 2007; Gameiro et al., 2008).

Estima-se que entre 60 e 80 milhões de pessoas em todo o mundo enfrentem dificuldades para se reproduzir em algum momento de suas vidas e calcula-se que esse índice atinja aproximadamente 20% dos casais em idade reprodutiva (Klonoff-cohen et al., 2001). No ano de 2000 aproximadamente 5 a 6,3 milhões de mulheres nos Estados Unidos apresentaram problemas de infertilidade, e estima-se para 2025 um incremento desse índice para 5,4 a 7,76 milhões (Farinati et al., 2005). No Brasil, estima-se que mais de 278 mil casais tenham dificuldade para gerar um filho em algum momento de sua idade fértil (MS, 2011). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 20% desses casais recorrem a Técnicas de Reprodução Assistida (TRA) para conseguir a gestação (WHO, 2002).

A Rede Latinoamericana de Reprodução Assistida (Redlara) define reprodução assistida como:

“Todos os tratamentos ou procedimentos que incluam a manipulação *in vitro* de oócitos, espermatozóides ou embriões, com o propósito de conseguir uma gravidez” (Redlara, 2010).

A situação de infertilidade pode provocar efeitos devastadores tanto na esfera individual como conjugal, e mesmo desestabilizar as relações do sujeito com seu entorno social, podendo ocasionar um decréscimo na qualidade de vida. Sentimentos como medo, ansiedade, tristeza, frustração, desvalia, vergonha e estresse são despertados quando um indivíduo se depara com a impossibilidade de ter filhos (Farinati et al., 2005; Lopes, 2008).

De acordo com a OMS a infertilidade atinge indivíduos do gênero masculino e feminino podendo ser causada pelo uso de drogas, acometimento por infecções, distúrbios imunológicos, endócrinos, sistêmicos, iatrogênicos e disfunção sexual (Maia et al., 2011; LABREP-HC, 2011). Dentre as infecções temos a clamídiase, sífilis, gonorreia e AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Humana). São doenças

causadas por microorganismos com disseminação facilitada por meio do contato sexual desprotegido. Essas Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) quando não diagnosticadas e tratadas em tempo, podem evoluir para complicações graves, como a infertilidade e até óbito (Penna et al., 2000; Piazzetta et al., 2011).

1.2 - *Neisseria gonorrhoeae*

O Ministério da Saúde (2008) descreve a gonorreia como uma infecção bacteriana frequente, causada por *Neisseria gonorrhoeae*, uma bactéria gram-negativa, aeróbia, na forma de diplococos “riniformes” ou “grãos de café”, característica do gênero de Neisser. Esses diplococos medem 0,6 μ m por 1,0 μ m e apresentam-se aos pares, com faces côncavas adjacentes (Figura 1).

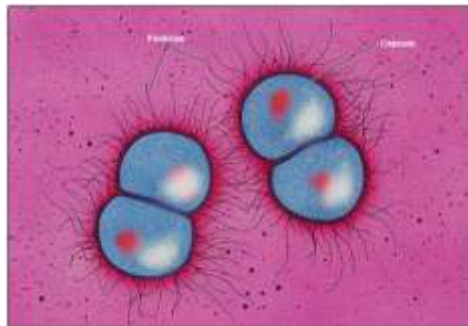


Figura 1. Estrutura da bactéria *Neisseria gonorrhoeae*. Fonte: Pearson Education, 2012.

Esta espécie adere às superfícies de células epiteliais do hospedeiro, por meio de uma estrutura chamada pili que é um apêndice filamentoso de origem protéica, da superfície bacteriana. Transmitida quase que exclusivamente por contato sexual ou perinatal. Afeta membranas mucosas do trato genital inferior, e mais raramente, as mucosas da orofaringe, reto e na conjuntiva (Murray et al., 2006; CDC, 2008; Koneman et al., 2008)

Na mulher a infecção genital pode ser assintomática e quando a descobre pode haver complicações sérias como a salpingite aguda, uma das principais causas da infertilidade feminina e gravidez ectópica (Penna et al., 2000; Gray & Peipert, 2006; Morales et al., 2006; Murray et al., 2006; WHO, 2007; CDC, 2008; Koneman et al., 2008; Luppi et al., 2011; Toyer et al., 2012) [Figura 2].

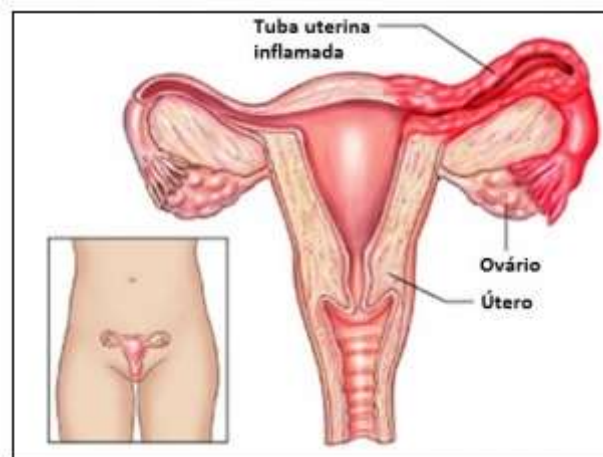


Figura 2. Aparelho reprodutor feminino e tuba uterina inflamada. Fonte: www.medlearn.com.br

Encontrada referências entre as mais antigas doenças humanas conhecidas, havendo referências da uretrite venérea nos escritos chineses, no velho testamento bíblico e em outras literaturas da antiguidade. Seu organismo foi descrito em 1879, por Neisser, daí o nome. Mas o cultivo só se deu em 1882 por Leistikow e Loeffler, quando recebeu a denominação de *Neisseria gonorrhoea* (Handsfield et al., 1995; Penna et al., 2000).

O número de casos de infecção gonocócica relatados nos Estados Unidos cresceu de 250.000 década de 60 para 1 milhão de casos em 1978. A incidência estabilizou e lentamente declinou na década de 80 e, a partir de 1992, decresceu rapidamente. Essa queda foi decorrente, em grande parte, das modificações no comportamento sexual, sobretudo de homens homossexuais e bissexuais, em resposta à AIDS e ao rastreamento mais efetivo dos casos e dos contatos sexuais entre mulheres (Koneman et al., 2008; Brooks et al., 2009).

A prevalência média de infecção gonocócica em populações não selecionadas de mulheres grávidas gira em torno de 10% na África, 5% na América Latina e 4% na Ásia. Cerca de 30% a 80% das mulheres com gonorreia são assintomáticas, o mesmo ocorrendo entre os homens. As informações relativas a homens portadores assintomáticos de gonorreia variam, nos diversos estudos, entre pouco mais de 5% até 85% (Codes et al., 2006; CDC, 2008).

As maiores taxas de incidência de gonorreia e de suas complicações ocorrem nos países em desenvolvimento. No Brasil, segundo a Coordenação Nacional de DST/AIDS e estimativas da OMS, ocorrem a cada ano 1.541.800 infecções por *Neisseria gonorrhoeae* na população sexualmente ativa (MS, 2011).

A infecção gonocócica é de alta contagiosidade, sendo o homem o reservatório natural do gonococo. O indivíduo doente é o veículo disseminador da doença sendo que as mucosas genital e anal representam a porta de entrada e saída do agente etiológico. Embora se acredite que fosse uma doença mais comum em negros com idade entre 15 e 24 anos que possuem múltiplos parceiros sexuais, os índices de gonorreia declinaram nesse grupo e aumentaram em todos os outros grupos raciais e étnicos desde 2001 (Koneman et al., 2008; Pantoja et al., 2012).

A proporção de infecções em homens homossexuais/bissexuais aumentou de 4,5% em 1992 para 13,2% em 1999. Os fatores associadas com risco aumentado de gonorreia incluem baixo nível sócio-econômico, nível inferior de educação, acesso insatisfatório a tratamento de saúde e residência urbana (Codes et al., 2006; Murray et al., 2006; Luppi et al., 2011).

Nos casos em que a doença se mostra assintomática e, frequentemente silenciosa, mesmo quando ocorrem pequenos sintomas estes podem não despertar suspeita. Dessa forma, indivíduos que estão infectados podem inadvertidamente disseminar a doença por não saberem de sua condição (Codes et al., 2006; Farraj et al., 2010). Por esse motivo fazer o rastreamento de indivíduos em risco, porém sem sintomas de DST, é parte importante de qualquer estratégia de controle da doença (WHO, 2001; CDC, 2002; Murray et al., 2006; Pantoja et al., 2012).

O diagnóstico feito pela coloração de Gram é preciso somente para homens sintomáticos. A cultura é sensível e específica, mas tem sido substituída por testes de amplificação de ácidos nucleicos, na maioria dos laboratórios, devido à facilidade diagnóstica a maioria dos casos é encontrada em homens, já que 70% das mulheres infectadas permanecem assintomáticas (Gaydos et al., 2003; Codes et al., 2006; Murray et al., 2006; Franceschi et al., 2007; Luppi et al., 2011).

O aparecimento de métodos diagnósticos não invasivos que permitem coletas de amostras para detecção da gonorreia, como coleta de urina e swab vaginal auto-coletado, admite o rastreamento dessa bactéria em grande parcela da população de risco, sem que seja necessário o exame pélvico nas mulheres com coleta de swab-endovaginal. Os Testes de Amplificação de Ácidos Nucleicos (NAAT – *Nucleic Acid Amplification Test*) envolvendo técnicas moleculares como a PCR (*Polymerase Chain Reaction*) e a LCR (*Ligase Chain Reaction*) são altamente específicos e sensíveis. O diagnóstico precoce é essencial para o tratamento eficiente evitando

maiores danos aos pacientes infectados (Cook et al., 2000; Gaydos et al., 2003; Codes et al., 2006; Koneman et al., 2008; Pantoja et al., 2012).

Quando existe suspeita de DST, essas são mais difíceis de serem diagnosticadas em mulheres porque a anatomia do trato genital feminino torna o exame clínico mais complicado. As mulheres com infecções gonorreicas frequentemente não são diagnosticadas até que surjam complicações, tais como a Doença Inflamatória Pélvica (DIP). Mesmo assim, os sintomas de DIP causados por infecção gonocócica podem estar ausentes ou não ser específicos, aumentando o risco de complicações a longo prazo (Codes et al., 2006; Toyer et al., 2012; WHO, 2012).

1.3 - Doença inflamatória pélvica

A Doença Inflamatória Pélvica é uma síndrome secundária à ascensão de microorganismos ao trato genital feminino superior, podendo acometer útero, tubas uterinas, ovários, superfície peritoneal e outras estruturas contíguas que abrange diferentes espectros de quadros de infecção e inflamação (Ross, 2002; Morales et al., 2006; MS, 2011). É causada por infecção polimicrobiana que pode ser originária de foco uretral, vaginal, cervical. Entretanto também pode ocorrer após algum procedimento médico local como inserção de Dispositivo Intra-Uterino (DIU), biópsia na parte interna do útero e curetagem (MS, 2011). A virulência dos germes e a resposta imune definem a progressão e a apresentação clínica da doença: endometrite, salpingite, pelviperitonite, ooforite, peri-hepatite (Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), abscesso tubo-ovariano ou de fundo de saco de Douglas (Wiwanitkit et al., 2008; Halbe et al., 2010; Maia et al., 2011; Approbato et al., 2012).

Os patógenos causadores de DIP mais comuns são, em sua maioria, sexualmente transmissíveis, como *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*, correspondendo a dois terços dos casos de DIP. Porém, microorganismos que compõe a microbiota vaginal também tem sido associados à DIP (Morales et al., 2006; Wiesenfeld et al., 2005; Herzog et al., 2012) [Figura 3].

Aeróbios	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
Anaeróbios facultativos	<i>Corynebacterium spp</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Klebsiella spp</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Staphylococcus spp</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus spp</i> , <i>S. agalactiae</i> (beta-hemolítico).
Anaeróbios	<i>Atopobium vaginae</i> , bacilos associados à vaginose bacteriana (BVAB1-2-3), <i>Bacteroides spp</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Clostridium spp</i> , <i>Eggerthella spp</i> , <i>Leptotrichia amnionii</i> , <i>Megasphaera spp</i> , <i>Mobiluncus mulieris</i> , <i>Prevotella spp</i> .
Germes sexualmente transmissíveis	<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>M. hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>U. parvum</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> , citomegalovírus, herpesvírus simples (ambos da família <i>Herpesviridae</i>).

Figura 3. Exemplo de patógenos endógenos e sexualmente transmissíveis encontrados na doença inflamatória pélvica (Halbe et al., 2010).

A prevalência é subestimada, pois aproximadamente 60% dos casos são subclínicos. A maior prevalência é em mulheres sexualmente ativas entre 15-25 anos de idade (WHO, 2001). Cerca de 70% das mulheres acometidas estão nessa faixa etária. Um estudo realizado pelo CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) demonstrou uma diminuição da incidência de DIP entre os anos de 1985 e 2001. Um dos fatores que explicaria esta queda seria a decrescente taxa de infecções por *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* nos países desenvolvidos. No Brasil, os dados epidemiológicos relacionados à DIP são raros e subestimados tanto pela subnotificação quanto pelo subdiagnóstico (Cevrioglu et al., 2004; Halbe et al., 2010).

A taxa de mortalidade por DIP é baixa, embora a morbidade seja alta. Após um episódio de DIP sintomática, aproximadamente 25% das mulheres apresentam sequelas, incluindo gravidez ectópica, dor pélvica crônica e infertilidade por obstrução tubária. Após um episódio a infertilidade ocorre em cerca de 8% das pacientes, em 20% delas após dois episódios e em 50% após três episódios de DIP (Morales et al., 2006; Cordeiro, 2011). A morbidade é considerável porque, na vigência do tratamento, o bem-estar e a capacidade para o trabalho estão prejudicados, sendo a cura demorada (4-6 semanas), prolongando-se nos casos cirúrgicos (Halbe et al., 2010).

De acordo com Morales (2006) as cepas gonocócicas capazes de produzir salpingite invadem as células que revestem a mucosa das trompas. Uma vez no

interior das células não ciliadas, os gonococos são protegidos contra fatores de defesa, atravessam as células, e, eventualmente, são liberados a partir das suas superfícies basais por exocitose. Durante o crescimento, gonococos liberam moléculas de lipooligossacarídeos (LOS) e peptidoglicanos. A ligação de anticorpos aos antígenos de LOS ativa a cascata do complemento (presente na secreção das tubas uterinas). O produto C5a da cascata do complemento exerce um forte estímulo ao influxo de leucócitos polimorfonucleares (PMNs) [Belda et al., 2009].

A presença de PMNs inicia uma nova série de eventos comuns aos processos inflamatórios, tais como: 1) a libertação de metabólitos de oxigênio e proteases, que podem causar a morte celular e a destruição dos tecidos. 2) Liberação da fosfolipase A2, que pode iniciar uma cascata que culmina com a produção subsequente de PGE1 (prostaglandina E1) e PGE2 (prostaglandina E2), leucotrienos, PGF2alfa (prostaglandina 2 alfa), tromboxano A2 e prostaciclina. Alguns destes compostos estão envolvidos na reação inflamatória e causam vasodilatação, edema e destruição tecidual (Belda et al., 2009; Cordeiro, 2011) [Figura 4].



Figura 4. Alterações tubárias provenientes de processo inflamatório causado pela *Neisseria gonorrhoeae*. Fonte: www.portalenf.net

São sugestivos de DIP: dor no baixo ventre ou na região lombossacral, sintomas genitourinários, febre e dor no hipocôndrio direito (MS, 2013). No exame físico: temperatura axilar $>38^{\circ}\text{C}$, dor à palpação e descompressão brusca dolorosa no baixo ventre, dor à palpação do colo uterino e dos anexos, palpação de tumor anexial doloroso (abscesso tubo-ovariano), abaulamento doloroso do fundo de saco vaginal (abscesso pélvico) e canal cervical com corrimento branco, amarelado ou sangramento induzido (Wiesenfeld et al., 2005; Halbe et al., 2010).

O diagnóstico é feito pelos sintomas típicos do quadro clínico e exames complementares. O hemograma apresenta leucocitose, aumenta a velocidade de

hemossedimentação e da proteína C-reativa, presença de leucócitos abundantes no exame à fresco do corrimento cervical e detecção de gonococo ou clamídia no endocérvice. O diagnóstico também pode ser complementado por ultrassonografia pélvica transabdominal e transvaginal, e tomografia computadorizada ou ressonância magnética. A laparoscopia permite o diagnóstico mais preciso, embora não comprove a endometrite nem salpingite luminal (Wiwanitkit et al., 2008; Halbe et al., 2010).

1.4 - Técnicas diagnósticas para detecção de *Neisseria gonorrhoeae*

1.4.1 - Esfregaço

É feita a coleta da secreção uretral, cervical, retal ou faríngea, coloração por método de Gram e visualização em microscopia óptica. É considerado método “Padrão ouro” para indivíduos homens sintomáticos. Observa-se grande número de leucócitos e dentro de alguns há diplococos gram-negativos com bordos internos achatadas características (Figura 5). A sensibilidade dessa técnica em homens assintomáticos é de 60% ou menos. Em mulheres sintomáticas e assintomáticas com cervicite gonocócica, o teste apresenta insensibilidade. Nesses casos são feitas culturas para teste confirmatório (Murray et al., 2006; Koneman et al., 2008).

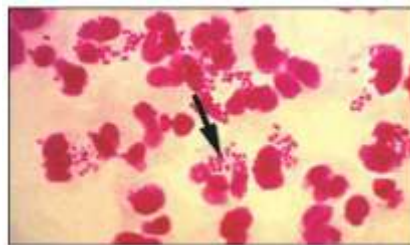


Figura 5. Visualização de esfregaço de *Neisseria gonorrhoeae* em microscopia óptica corados pela hematoxilina-eosina. Fonte: www.textbookofbacteriology.net

1.4.2 - Meio de cultura

Coleta da secreção uretral, cervical, retal ou faríngea. É feito a semeadura da secreção no meio de cultura específico (Thayer-Martin, Martin-Lewis, GC-lect ou New York City) que é seletivo para gonococo e contém agentes antimicrobianos que inibem crescimento de outros microorganismos. Em estufa, a placa será encubada a 36°C e inspecionada em 24, 48 e 72 horas para verificação de crescimento. As colônias suspeitas são submetidas à subcultura em ágar chocolate, incubadas e

utilizadas como inóculo para procedimentos de identificação como se vê na figura 6 (Jeptcott, 1997; Koneman et al., 2008).

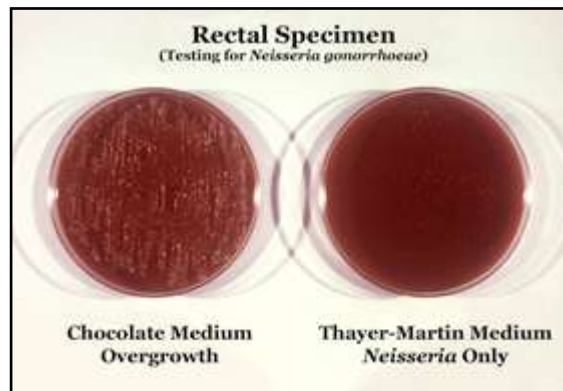


Figura 6. Visualização de cultura de *Neisseria gonorrhoeae* em meio de cultura Chocolate e Thayer-Martin. Fonte: <http://pt.wikipedia.org>

1.4.3 - Identificação por teste de oxidase

As espécies patogênicas de *Neisseria gonorrhoeae* que foram cultivadas em meio de cultura podem ser identificadas por meio do padrão de oxidação de carboidratos. A bactéria cresce em glicose e é incapaz de crescer ao utilizar os substratos de maltose, lactose e sacarose. A identificação ocorre por meio da coloração que o substrato adquire sendo amarelo para crescimento, e rosa quando não há crescimento da bactéria inoculada (Koneman et al., 2006) [Figura 7].

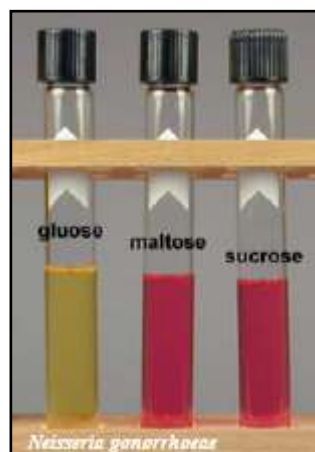


Figura 7. Teste de oxidação para *Neisseria gonorrhoeae*, positivo no substrato glicose e negativo em maltose e sacarose. Fonte: Copyright © Dennis Kunikel microscopy Inc.

1.4.4 - Imunofluorescência

Teste utilizado para confirmação de cultura com anticorpo fluorescente direto que utiliza anticorpos monoclonais capazes de reconhecer epítomos da membrana externa PorA, principal proteína da membrana externa de *Neisseria gonorrhoea*. É feito uma suspensão do microorganismo em lâmina, fixando com calor e coberto pelo anticorpo fluorescente por 15 minutos. O esfregaço é lavado, seco com ar, coberto com lamínula e examinado em microscópio fluorescente. São observados gonococos aos pares fluorescentes verde-maçã (Koneman et al., 2006; Abbas et al., 2008).

1.4.5 - Teste de coaglutinação

O teste se baseia na capacidade que a proteína A presente nas células de *Staphylococcus aureus* tem de se ligar às moléculas de IgG através de sua região Fc. A ligação do anticorpo antigonocócico para destruir as células de *Staphylococcus aureus*, e a subsequente mistura com uma suspensão de gonococos, causa aglutinação visível da suspensão (Koneman et al., 2008).

1.4.6 - Reação da cadeia da polimerase (PCR)

É um teste para diagnóstico molecular com maior sensibilidade, especificidade e rapidez do que a tradicional cultura de microorganismo. A sensibilidade chega à detecção de níveis mínimos de até 0,1ng de DNA. A amostra coletada passa por um processo de isolamento do DNA bacteriano e amplificação pela técnica de PCR (*Polimerase Chain Reaction*). A detecção do DNA bacteriano se dá por duas técnicas distintas. Através da disposição dos produtos amplificados em um gel de agarose onde passam pelo processo de eletroforese, PCR convencional, ou pode ser utilizado um aparelho de PCR em tempo real (Figura 8). Esse teste permite o uso de amostras menos invasivas como a urina (Nasution et al., 2007; Koneman et al., 2008; Norgen, 2013).

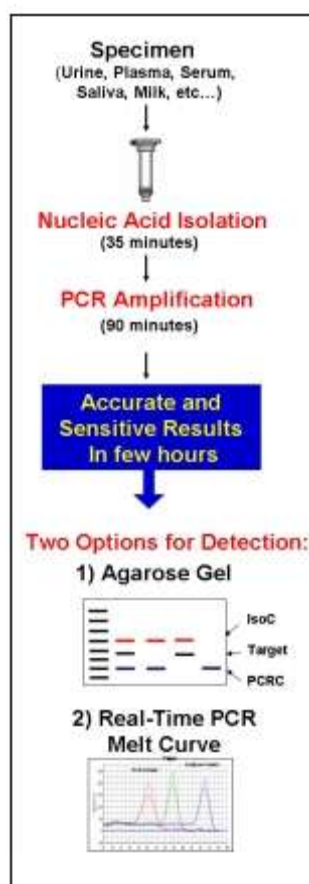


Figura 8. Etapas da realização de exame pelo método PCR convencional em gel de agarose e de Real-Time PCR. Fonte: <http://www.norgenbiotek.com>

1.5 - Justificativa

O único centro de Reprodução Assistida que atende pacientes com suporte do Sistema Único de Saúde (SUS) em Goiás é o LabRep (Laboratório de Reprodução Humana) que se encontra no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás na cidade de Goiânia. Os procedimentos são de baixo custo envolvendo apenas o custo do material utilizado e os medicamentos são obtidos com descontos, o que torna as TRAs (Técnicas de Reprodução Assistida) acessíveis à população de baixa renda.

Outros centros de reprodução humana gratuitos no Brasil estão localizados em São Paulo (Instituto Sapiaetiae, HC-USP, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Hospital Pérola Byington-Centro de Referência da Mulher), Ribeirão Preto (Fundação Maternidade Sinhá Junqueira, HC-UNIFESP), Campinas (Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher – UNICAMP), Brasília (Hospital Materno Infantil de Brasília, Hospital Regional da Asa Sul), Rio de Janeiro (Hospital

Universitário Antônio Pedro – UFF) e Belo Horizonte (HC-UFMG), em sua grande maioria, vinculados a universidades públicas e centros acadêmicos.

Esse estudo busca trazer novos dados para profissionais da área da saúde e relatar a prevalência da DST *Neisseria gonorrhoeae* na população de mulheres assintomáticas em idade sexualmente ativa. Mostrando que essa doença possui importância e relevância no contexto atual, no que se trata especialmente da saúde da mulher. Dessa forma, contribuindo para o conhecimento científico e acadêmico sobre o tema em questão.

2 OBJETIVOS

2.1 - Objetivo geral

Avaliar a prevalência de infecções gonocócicas em mulheres assintomáticas que procuraram serviço de reprodução humana.

2.2 - Objetivos específicos

- Avaliar a prevalência da infecção gonocócica em diferentes populações de mulheres, faixa etária, as técnicas diagnósticas moleculares utilizadas e o material biológico coletado por meio de uma Revisão Sistemática de Literatura;

- Verificar associação entre a infecção gonocócica, doença inflamatória pélvica e infertilidade em mulheres;

- Comparar a prevalência de mulheres inférteis devido à infecção gonocócica em relação a outras formas de infertilidade feminina;

- Traçar um perfil clínico-epidemiológico de todas as pacientes atendidas no Laboratório de Reprodução Humana – HC-UFG.

3 MÉTODOS

Por meio desse estudo foi possível produzir dois manuscritos com distintas abordagens. Um no formato de uma Revisão Sistemática de Literatura e um artigo original oriundo de um estudo Observacional de Prevalência de pacientes assintomáticas do Laboratório de Reprodução/HC/UFG (Figura 9).

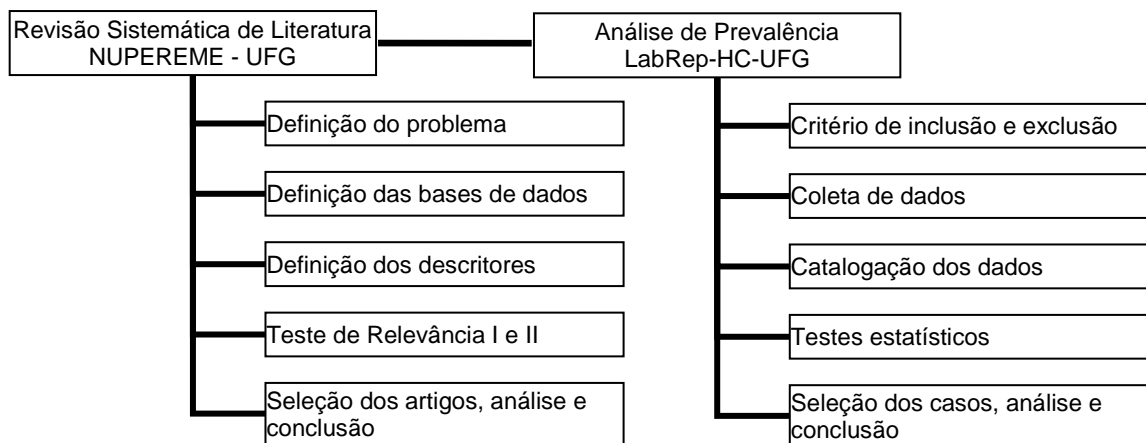


Figura 9. Fluxograma das instituições envolvidas na pesquisa e a metodologia empregada em cada etapa do estudo.

3.1 – Tipo e local do estudo

A pesquisa foi desenvolvida na cidade de Goiânia, uma importante metrópole do planalto central brasileiro, com coordenadas geográficas de 16°40’S, a 749 m de altitude, tem hoje mais de um milhão de habitantes (IBGE, 2010) [Figura 10]. O estudo de prevalência foi feito no Hospital das Clínicas, um hospital escola vinculado à Universidade Federal de Goiás, que atende população assistida pelo Sistema Único de Saúde da cidade de Goiânia e do entorno. Nele se encontra o Laboratório de Reprodução Humana Assistida LabRep, inaugurado no ano de 2003 que atende cerca de 170 pacientes por mês. Os prontuários analisados pertencem ao LabRep.

Quanto a Revisão Sistemática de Literatura, o local em que o estudo foi conduzido é denominado NUPEREME – Núcleo de Pesquisa em Agentes Emergentes e Re-emergentes localizado no Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Nele foi possível acessar as bases de dados online com disponibilidade de artigos científicos conveniados a rede Sibi-UFG.

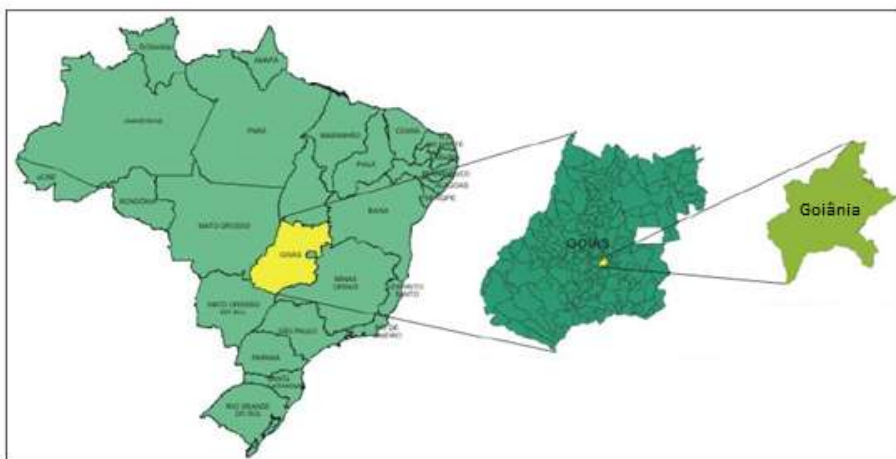


Figura 10. Localização geográfica do local de estudo. Fonte: www.mbi.com.br

3.2 – Revisão Sistemática de Literatura: prevalência de *Neisseria gonorrhoeae* em mulheres assintomáticas

3.2.1 – Definição do problema

Uma revisão sistemática requer uma pergunta clara, a definição de uma estratégia de busca, o estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão dos artigos e, acima de tudo, uma análise criteriosa da qualidade da literatura selecionada. O processo de desenvolvimento deste tipo de estudo de revisão inclui caracterizar cada estudo selecionado, avaliar sua qualidade, identificar conceitos importantes, comparar as análises estatísticas apresentadas e concluir sobre o que a literatura informa em relação à determinada intervenção, apontando ainda problemas/questões que necessitam de novos estudos (Sampaio et al., 2007).

A Revisão Sistemática de Literatura apresentada foi realizada no NUPEREME/IPTSP/UFG entre abril de 2011 a setembro de 2012 e seguiu as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for systematic Reviews and Meta-Analyses*) para responder a seguinte pergunta: “Qual a prevalência de *Neisseria gonorrhoeae* em mulheres assintomáticas em diferentes populações e faixas etárias, as técnicas diagnósticas moleculares utilizadas e os tipos de materiais biológicos empregados?”.

Na figura 11 é possível observar as etapas seguidas para conduzir uma RSL.

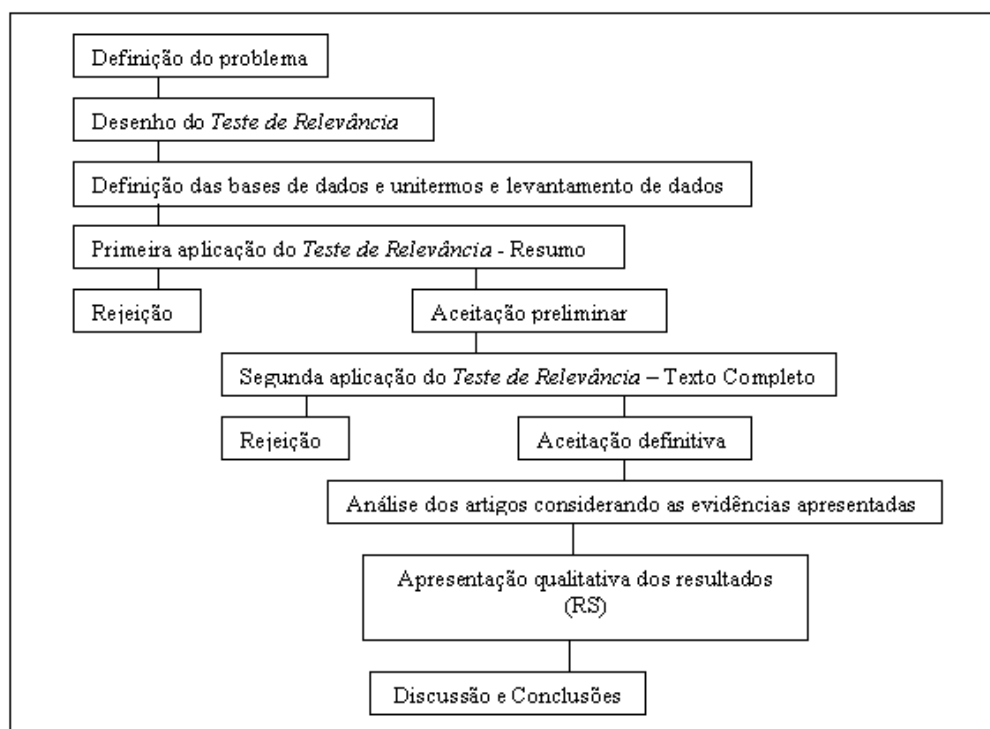


Figura 11. Diagrama de fluxo para condução de uma RSL. Fonte: Adaptado de Olsen, 1995.

3.2.2 – Estratégia de busca dos artigos

Artigos foram selecionados por busca manual e eletrônica utilizando as bases de dados BVS, EMBASE, LILACS, PubMed e SciELO. Para seleção dos artigos foram utilizados os operadores booleanos e unitermos: *Neisseria gonorrhoeae*, *prevalence*, *women*, *asymptomatic*, *PCR*, *detection*, *molecular techniques*, *biological sample*. Os artigos foram localizados na Biblioteca Virtual em Saúde por meio do DeCs (Descritores em Ciências da Saúde), no PubMed pelo MeSH (*Medical Subject Headings*) e no EMBASE pelo Emtree.

3.2.3 – Seleção dos artigos

Critérios de inclusão: estudos observacionais publicados no período de 2003 a 2012, escritos em inglês, espanhol e português; pacientes do gênero feminino, assintomáticas, amostra não purulenta e diagnóstico realizado por técnicas moleculares.

Critérios de exclusão: estudos de revisão, editorial, carta ou comentário, e aqueles com diagnóstico realizado por outras técnicas, com amostra purulenta ou por insuficiência de dados.

3.2.4 - Coleta e análise dos dados

A seleção preliminar foi realizada por dois pesquisadores independentes previamente conhecedores das técnicas metodológicas e treinados para sua realização com leitura do título e resumo dos artigos. Os potencialmente elegíveis para a revisão foram lidos na íntegra. Discordâncias foram resolvidas por consenso entre os pesquisadores e, quando necessário, um terceiro revisor foi consultado. Artigos em que os testes foram realizados em ambos os gêneros foram considerados somente os dados referentes ao gênero feminino. Para aqueles artigos cujo teste foi feito para outros microorganismos foram considerados os dados referentes apenas a *Neisseria gonorrhoeae*. Quando necessário, os autores dos artigos foram contatados para esclarecimento de dados apresentados nos estudos.

Dos estudos selecionados, informações pertinentes à pesquisa foram extraídas, incluindo ano de publicação, país, autor, população do estudo, tamanho da amostra, idade (quando disponível), tipo de material biológico coletado, técnica diagnóstica utilizada e prevalência de *Neisseria gonorrhoeae*.

3.3 – Análise da prevalência de *Neisseria gonorrhoeae* em mulheres assintomáticas no LabRep/HC/UFG

3.3.1 – Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo observacional transversal, por meio de levantamento retrospectivo de 340 prontuários de pacientes atendidas no Laboratório de Reprodução Humana (LabRep) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás que se encontra na cidade de Goiânia-Goiás, nos anos de janeiro de 2009 a dezembro de 2012.

3.3.2 – Cálculo amostral

Para o cálculo do tamanho da amostra estimou-se que a prevalência da infecção por *Neisseria gonorrhoeae* na população de estudo seria de 2,0%. Estabeleceu-se em 1,5% a precisão desta estimativa e em 95% o nível de confiança. Baseado em informações obtidas através de publicações com mesmo delineamento de estudos. Além disso, consideraram-se o número de pacientes cadastrados no local da pesquisa e o fluxo diário dos mesmos. Utilizou-se para o cálculo amostral o programa ©SPSS versão 2.0. O valor de n encontrado foi 335 pacientes.

3.3.3 – Coleta de dados

Mediante a elaboração de um questionário, foram categorizadas as variáveis: número de prontuário, idade (≤ 24 anos, 25-29 anos, 30-34 anos, ≥ 34 anos), residência (capital, interior, outro estado), tempo de infertilidade (≤ 5 anos, 6-10 anos, >10 anos), tipo de infertilidade (primária ou secundária), diagnóstico (Masculino, Tubário, Uterino, Ovulatório, Hiperprolactemia, Tireóide, Imunológico, Sistêmico, Anomalia Congênita e Esterelidade sem causa aparente), número de filhos (0, 1-3, ≥ 4), número de abortos (0, 1-3, ≥ 4), obstrução tubária (normal ou obstruída), doença inflamatória pélvica (presente ou ausente) e infecção por *Neisseria gonorrhoeae* (Anexo 4).

Dados referentes a essas pacientes foram extraídos dos registros médicos disponíveis no SisFert (prontuário eletrônico de uso do LabRep), baseado na OMS desenvolvido originalmente pelo Laboratório de Reprodução Humana da UFG em Delphi[®] (Borland, USA), utilizado para armazenar informações pertinentes a história clínica e laboratorial do paciente no LabRep, e pelos prontuários e fichas clínicas armazenados na Sessão de Arquivos médicos e Informação em Saúde (SAMIS) do Hospital das Clínicas.

3.3.4 – Critérios de inclusão e exclusão no estudo

Foram incluídas no estudo mulheres entre 20 e 47 anos, com histórico de infertilidade que tenham realizado histereossalpingografia para avaliar oclusão tubária, teste molecular para detecção de *Neisseria gonorrhoeae* e com diagnóstico preciso sobre a causa da infertilidade observada. Pacientes que não se enquadram nesses critérios foram excluídas do estudo.

3.3.5 – Tratamento estatístico

O programa Microsoft[®] Excel 2007 foi usado para tabulação dos dados. Inicialmente fez-se análise descritiva simples por meio de tabelas de distribuição de frequências das variáveis. Em seguida, a análise bivariada foi apresentada em tabelas de contingência com a distribuição percentual, segundo o diagnóstico de gonorreia e as variáveis independentes.

Para as análises estatísticas foi utilizado o programa SPSS (*Statistical Packages for the Social Sciences*, EUA) para o Windows, versão 20. Média e desvio

padrão foram utilizados como medida de tendência central para caracterizar as amostras.

3.4 – Aspectos éticos

Por envolver populações humanas, este trabalho foi submetido pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás obedecendo às exigências da Resolução 196/96 (BRASIL, 1996) e aceito sob o protocolo de número 196/2011 (Anexo1).

4 PUBLICAÇÕES

Artigo 1 – Prevalência de *Neisseria gonorrhoeae* em mulheres assintomáticas:
Revisão Sistemática da Literatura
Autores: Liliam Borges Fernandes, Jalsi Tacon Arruda, Carolina Rodrigues de
Mendonça, Marco Tulio Antonio García-Zapata, Mário Silva Appobato
Revista JBRA Assisted Reproduction (Submetido) – Qualis B3

Artigo 2 – Estudo de Prevalência da Infecção por *Neisseria gonorrhoeae* em
mulheres assintomáticas atendidas no Laboratório de Reprodução Humana do
Hospital das Clínicas de Goiânia – Goiás

Autores: Liliam Borges Fernandes, Jalsi Tacon Arruda, Mário Silva Appobato,
Marco Tulio Antonio García-Zapata
Revista JBRA Assisted Reproduction (Submetido) – Qualis B3

ARTIGO 1

Submetido ao JBRA Assisted Reproduction

Prevalência de *Neisseria gonorrhoeae* em mulheres assintomáticas: Revisão Sistemática da Literatura

Prevalence of *Neisseria gonorrhoeae* in asymptomatic women: Systematic Review of the Literature

La prevalencia de *Neisseria gonorrhoeae* en mujeres asintomáticas: Revisión sistemática de la literatura

Lilium Borges Fernandes^{1,2*}; Jalsi Tacon Arruda^{2*}; Carolina Rodrigues de Mendonça^{2*}; Marco Tulio Antonio García-Zapata^{1,2}

1 – Núcleo de Pesquisas em Agentes Emergentes e Re-emergentes, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás

2 – Laboratório de Reprodução Humana, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás

* Bolsita CAPES/UFG

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Correspondência: Lilium Borges Fernandes

E-mail: liliambf@hotmail.com

Caixa Postal 12911 – Setor Leste Vila Nova, CEP. 74643-970, Goiânia-Go-Brasil;

Telefax: +55 3521-1839

RESUMO

A gonorreia é uma doença sexualmente transmissível comum em mulheres em idade fértil. Sua forma assintomática pode evoluir para salpingite aguda e doença inflamatória pélvica, principais causas da infertilidade feminina. O objetivo dessa revisão foi identificar estudos de prevalência em mulheres assintomáticas de diferentes populações, faixa etária, as técnicas moleculares diagnósticas utilizadas e o tipo de material biológico coletado para detecção de *Neisseria gonorrhoeae* (NG). Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida nas bases PubMed, LILACS, SciELO, BVS e EMBASE. Foram revistos artigos em português, inglês e espanhol, publicados de 2003 a 2012. Critérios de inclusão dos artigos: diagnóstico utilizando técnica molecular, amostra não purulenta e pacientes do gênero feminino assintomáticas. Foram encontrados 737 artigos dos quais 26 foram incluídos na revisão. A população predominante foi de jovem 7 (27%) e mulheres profissionais do sexo 6 (23%). A idade variou entre 12 a 59 anos. O material biológico mais frequente foi swab endocervical 10 (38,46%), swab vaginal 8 (30,76%), urina 4 (15,38%) e a associação dos mesmos 3 (11,53%). A PCR convencional foi a escolha de 12 estudos para diagnóstico de NG. Nos outros 14 estudos foram utilizados distintos kits diagnósticos comerciais. As técnicas moleculares encontradas no presente estudo são as mais empregadas em pacientes assintomáticas, por apresentar maior eficiência na detecção de *Neisseria gonorrhoeae*, cujo padrão ouro só se aplica em pacientes sintomáticas. O diagnóstico precoce é essencial para o tratamento eficiente evitando maiores danos aos pacientes infectados.

Palavras-chave: diagnóstico molecular, infertilidade, mulheres, *Neisseria gonorrhoeae*, prevalência (Fonte: DeCs, MeSH, Emtree).

ABSTRACT

Gonorrhea is a common sexually transmitted disease in women of childbearing age. His asymptomatic can develop into acute salpingitis and pelvic inflammatory disease, the leading causes of female infertility. The objective of this review was to identify studies of prevalence in asymptomatic women from different populations, age group, molecular diagnostic techniques used and the type of biological material collected for the detection of *Neisseria gonorrhoeae* (NG). A systematic literature review was conducted in PubMed, LILACS, SciELO, EMBASE and BVS. We reviewed articles in Portuguese, English and Spanish, published from 2003 to 2012. Criteria for inclusion of items: diagnosis using molecular technique, sample nonpurulent and female patients asymptomatic. Found 737 articles of which 26 were included in the review. The population was predominantly young 7(27%) and female sex workers 6 (23%). The age ranged from 12 to 59 years. The biological material was more frequent endocervical swab 10 (38.46%), vaginal swabs 8 (30.76%), urine 4 (15.38%) and the association of these 3 (11.53%). The conventional PCR was the choice of 12 studies for diagnosis of NG. In the other 14 studies used different commercial diagnostic kits. Molecular techniques found in this study are the most used in asymptomatic patients, since they have greater efficiency in the detection of NG, whose gold standard applies only in symptomatic patients. Early diagnosis is essential for efficient treatment to avoid further damage to infected patients.

Keywords: infertility, molecular diagnosis, *Neisseria gonorrhoeae*, prevalence, women (Source: DeCs, MeSH, Emtree).

RESUMEN

La gonorrea es una enfermedad de transmisión sexual común en mujeres en edad fértil. Su modo asintomático puede convertirse en salpingitis aguda y la enfermedad inflamatoria pélvica, las principales causas de la infertilidad femenina. El objetivo de esta revisión fue identificar los estudios de prevalencia en mujeres asintomáticas de diferentes poblaciones, grupo de edad, las técnicas moleculares de diagnóstico utilizados y el tipo de material biológico recolectado para la detección de *Neisseria gonorrhoeae* (NG). Una revisión sistemática de la literatura se realizó en PubMed, LILACS, SciELO, EMBASE y VHL. Se revisaron artículos en Portugués, Inglés y Español, publicado desde 2003 hasta 2012. Criterios para la inclusión de temas: diagnóstico mediante la técnica molecular de muestras pacientes no purulenta y mujeres asintomáticos. Fueron encontrados 737 artículos, de los cuales 26 fueron incluidos en la revisión. La población es predominantemente joven 7 (27%) y los trabajadores del sexo 6 (23%). El rango de edad 12-59 años. El material biológico fue más frecuente torunda endocervical 10 (38,46%), los frotis vaginales 8 (30,76%), la orina, 4 (15,38%) y la asociación de estos 3 (11,53%). La PCR convencional fue la elección de 12 estudios para el diagnóstico de NG. En los otros 14 estudios utilizaron diferentes kits comerciales de diagnóstico. Las técnicas moleculares encontradas en este estudio son los más utilizados en pacientes asintomáticos, ya que tienen una mayor eficiencia en la detección de NG, cuyo estándar de oro se aplica sólo en pacientes sintomáticos. El diagnóstico precoz es esencial para el tratamiento eficaz de evitar un mayor daño a los pacientes infectados.

Palabras clave: diagnóstico molecular, infertilidad, mujeres, *Neisseria gonorrhoeae*, prevalencia (Fuente: DeCS, MeSH, Emtree).

INTRODUÇÃO

A gonorreia é uma doença sexualmente transmissível (DST) causada pela bactéria *Neisseria gonorrhoeae* (NG). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a cada ano ocorram em torno de 62 milhões de casos de gonorreia, a maioria em países em desenvolvimento, afetando principalmente a população de jovens (Jalil et al., 2008). Cerca de 80% das mulheres infectadas com NG apresentam a forma assintomática da doença, o que dificulta o diagnóstico precoce (Codes et al., 2006; Luppi et al., 2011).

A repercussão dessa DST ocorre devido a alta prevalência e também em decorrência da evolução da infecção por ausência de diagnóstico precoce e tratamento adequado. As complicações mais comuns da infecção são a doença inflamatória pélvica (DIP), gravidez ectópica, aborto espontâneo, parto prematuro e infertilidade (Gaydos et al., 2003; Farraj et al., 2010).

Indivíduos infectados podem inadvertidamente disseminar a doença por não conhecer sua condição de infectado (Codes et al., 2006). Além disso, infecções com NG podem facilitar a infecção pelo HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) especialmente em jovens adultos (Farraj et al., 2010; Luppi et al., 2011). Por esse motivo, o Centro de Controle de Doenças (CDC - *Center of Disease Control*) recomenda o rastreamento de NG e *Chlamydia trachomatis* (CT) em jovens acima de 24 anos pelo menos uma vez ao ano como parte indispensável das estratégias de controle dessas DSTs (CDC, 2002; Luppi et al., 2011; Pantoja et al., 2012).

A comparação da prevalência da infecção por NG em diferentes partes do mundo é difícil, devido à grande variedade de métodos de vigilância utilizados e da falta de informações confiáveis dos centros de vigilância. Os gonococos são predominantes em determinadas áreas geográficas e entre grupos de risco específicos, mas a prevalência local pode variar (Gaydos et al., 2003).

Segundo Franceschi et al., (2007) o diagnóstico preciso da infecção por NG requer equipamentos relativamente sofisticados, o que é dispendioso e nem sempre disponível em laboratórios de países em desenvolvimento. E, o diagnóstico realizado pela coloração de Gram é preciso somente em amostras de pacientes sintomáticos.

A cultura de NG é sensível e específica, mas tem sido substituída por Testes de Amplificação de Ácidos Nucleicos (NAAT – *Nucleic Acid Amplification Test*) [Murray et al., 2006]. Outros testes envolvendo técnicas moleculares como a PCR

(*Polymerase Chain Reaction*) e a LCR (*Ligase Chain Reaction*) são altamente específicos e sensíveis (Gaydos et al., 2003; Codes et al., 2006; Pantoja et al., 2012). O diagnóstico precoce é essencial para o tratamento eficiente evitando maiores danos aos pacientes infectados (Koneman et al., 2008).

Devido à alta sensibilidade dos métodos moleculares é possível utilizar amostras biológicas coletadas por procedimentos não invasivos, como amostras de urina ou swab de secreção cervical de pacientes assintomáticos. Schachter et al., (2003), Chernesky et al., (2005) e Hardwick et al., (2007) relatam que esse tipo de amostra pode ser auto-coletada pelo paciente promovendo a aceitação e redução de custos, facilitando o rastreamento da doença sem necessidade do exame pélvico. Não há imunidade conhecida contra a NG e ainda não foi desenvolvida uma vacina. Pessoas sexualmente ativas em qualquer população são suscetíveis à infecção (Farraj et al., 2010).

O objetivo dessa revisão sistemática foi identificar estudos que analisaram a prevalência de *Neisseria gonorrhoeae* em mulheres assintomáticas em diferentes populações e faixa etária, as técnicas moleculares utilizadas no diagnóstico e os tipos de materiais biológicos utilizadas.

MATERIAL E MÉTODOS

A presente revisão sistemática seguiu as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

Artigos foram selecionados por busca manual e eletrônica utilizando as bases de dados BVS, EMBASE, LILACS, PubMed, SciELO. Para seleção dos artigos foram utilizados os operadores booleanos e unitermos: *Neisseria gonorrhoeae, prevalence, women, asymptomatic, PCR, detection, molecular techniques, biological sample*.

Critérios de inclusão: estudos observacionais publicados no período de 2003 a 2012, escritos em inglês, espanhol e em português; em pacientes do gênero feminino, assintomáticas, com amostra de material não purulento e diagnóstico realizado por técnicas moleculares.

Critérios de exclusão: estudos de revisão, editorial, carta ou comentário, e aqueles com diagnóstico realizado por outras técnicas, com amostra purulenta ou por insuficiência de dados.

A seleção preliminar foi realizada por dois pesquisadores independentes com leitura do título e resumo dos artigos. Os potencialmente elegíveis para a revisão foram lidos na íntegra. Discordâncias foram resolvidas por consenso entre os pesquisadores e, quando necessário, um terceiro revisor foi consultado. Artigos em que os testes foram realizados em ambos os gêneros foram considerados somente os dados referentes ao gênero feminino. Para aqueles artigos cujo teste foi feito para outros microorganismos foram considerados os dados referentes apenas a NG. Quando necessário, os autores dos artigos foram contatados para esclarecimento de dados apresentados nos estudos.

Dos estudos selecionados informações pertinentes à revisão foram extraídas, incluindo ano de publicação, país, autor, população do estudo, tamanho da amostra, idade (quando disponível), material biológico coletado, técnica diagnóstica utilizada e prevalência de NG.

RESULTADOS

Os passos detalhados da busca estão descritos na figura 1. Os artigos analisados englobam um período de 10 anos com publicações compreendidas entre 2003 e 2012. De acordo com os critérios de busca, 720 artigos foram encontrados nas bases de dados eletrônicas e 17 através da busca manual. Foram excluídos 668 artigos após leitura de título e resumo, restando 52 considerados de interesse para o estudo. Estes 52 artigos foram lidos na íntegra e os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados. Foram excluídos, consensualmente, 12 artigos por apresentarem dados insuficientes, 8 por conter dados não relacionados a prevalência de NG e 6 devido a população alvo (mulheres sintomáticas), contabilizando um total de 26 artigos excluídos. Restaram 26 artigos relevantes para o estudo que foram avaliados quanto à qualidade metodológica e analisados segundo o Índice de Concordância, que neste estudo foi 90%.

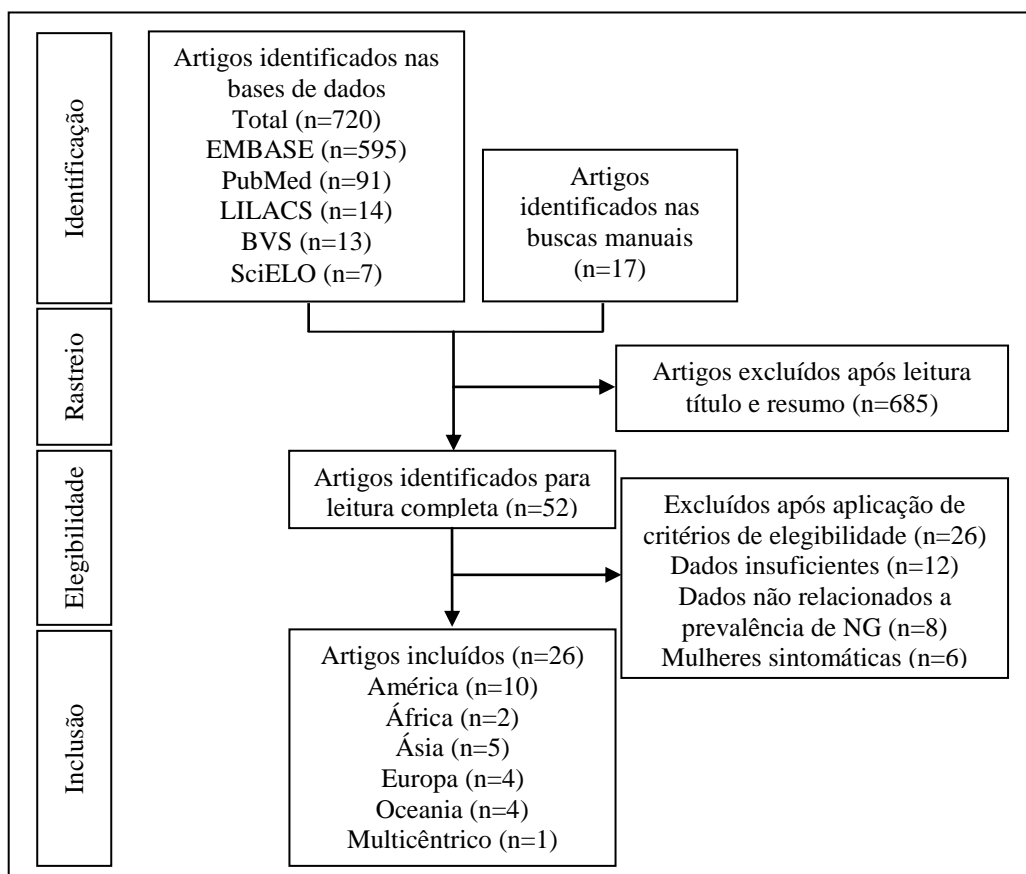


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Foi observada a prevalência da NG em diferentes populações de países dos cinco continentes: América (Brasil, Colômbia, Venezuela e Trinidad e Tobago); África (Uganda); Ásia (Indonésia, Israel, Malásia, Paquistão e Vietnã); Europa (Espanha, França, Holanda e Inglaterra) e Oceania (Papua Nova Guiné, Samoa e Vanuatu). Foi incluído um estudo multicêntrico (Franceschi et al., 2007) cujas amostras foram coletadas em 8 países (Argentina, China, Colômbia, Coréia do Sul, Espanha, Nigéria, Tailândia e Vietnã).

A população estudada foi bastante diversificada, envolvendo: pacientes de clínica de reprodução assistida, presidiárias, adolescentes, gestantes, puérperas, atendidas em serviço de atenção primária, clínicas de DST ou clínica médica; mulheres que vivem em ambiente rural e profissionais do sexo (Tabela 1).

Tabela 1. Artigos selecionados com dados referentes ao ano, país, autor, população, n, idade, material biológico, técnica diagnóstica e prevalência.

Ano/País/Autor	População	n	Idade	Material Biológico	Técnica Diagnóstica	Prevalência %
2012 Brasil Pantoja <i>et al.</i>	Clínica de Reprodução Assistida	176	Média 30,9	SE	PCR convencional	0
2012 França Toyer <i>et al.</i>	Clínica médica	408	NI	SE	PCR convencional	0,73
2011 Venezuela Arráiz <i>et al.</i>	Profissionais do sexo	78	18-42	SE	PCR (Maxim)	18,00
2011 Brasil Luppi <i>et al.</i>	Clínica de atendimento primário	781	18-40	SV(AC)	PCR (Roche)	1,90
2011 Indonésia Mawu <i>et al.</i>	Profissionais do sexo	217	Média 26,4	U SV(AC)	PCR convencional	10,60
2011 Brasil Rodrigues <i>et al.</i>	Clínica de atendimento primário	224	NI	SE	PCR convencional	4,00
2010 Papua Nova Guiné Bruce <i>et al.</i>	Profissionais do sexo	129	>18	SV(AC)	PCR convencional	37,00
2010 Uganda Darj <i>et al.</i>	Jovens de clínica médica de zona urbana e rural	296(JZU) 296(JZR)	Média 17,7	SV (CC)	PCR (Roche)	6,80(JZU) 7,80 (JZR)
2010 Israel Farraj <i>et al.</i>	Jovens em clínica de atendimento primário	230	16-25	SE	PCR convencional	1,40
2010 Paquistão Shahchevaghni <i>et al.</i>	Prisão	500	16-45	SV(CC)	PCR convencional	0
2009 Brasil Fernandes <i>et al.</i>	Jovens em clínica de planejamento familiar	230	<24	U	PCR (Roche)	3,00
2009 Brasil Guimarães <i>et al.</i>	Jovens em clínica de planejamento familiar	427	15-19	SE	PCR (Roche)	2,10
2007 Colombia Alvis <i>et al.</i>	Profissionais do sexo e donas de casa	69(MTS) 16(MDC)	23(MTS) 28(MDC)	SE	PCR (Roche)	4,30 (MTS) 6,30 (MDC)
2007 Multicêntrico Franceschi <i>et al.</i>	Clínica médica	5328	15-44	SE	PCR (Roche)	0-2,60
2007 Inglaterra Hardwick <i>et al.</i>	Clínica médica	SE (2336) U(662)	NI	SE U	PCR (Roche)	4,20(SE) 1,50(U)
2007 Vietnã Lan <i>et al.</i>	Zona rural	1012	18-49	SE	PCR convencional	0,70
2007 Malásia Nasution <i>et al.</i>	Puerpérias de clínica ginecológica	120	28-38	SV (CC)	PCR convencional	0,60

2007 Brasil Oliveira <i>et al.</i>	Zona rural atendidas em PSF	592	12-49	SE	LCR (Abbot)	1,20
2007 Trinidad e Tobago Rampersad <i>et al.</i>	Gestantes de clínica privada e pública	273	NI	U	PCR convencional	2,00
2007 Espanha Vall-Mayans <i>et al.</i>	Profissionais do sexo e clínica de DST	301(MTS) 202(MPC)	Média 26 (MTS) 32 (MPC)	U	PCR (Roche)	3,70(MTS) 4,50(MPC)
2006 Holanda Hoebe <i>et al.</i>	Jovens em clínica de DST	413	16-35	SV(CC) U	SDA (ProbeTec)	1,50
2006 Uganda Rassjo <i>et al.</i>	Jovem em clínica de atendimento de jovens	45	14-20	SV (CC)	PCR (Roche)	0,22
2005 Papua Nova Guiné Gare <i>et al.</i>	Profissionais do sexo	211	16-59	SV(AC)	PCR convencional	21,00
2004 Samoa Sullivan <i>et al.</i>	Jovens gestantes em clínica ginecologia	427	<25	NI	PCR convencional	3,30
2003 Brasil Ramos <i>et al.</i>	Clínica médica	161	15-44	U	PCR (Roche)	0
2003 Vanuatu Sullivan <i>et al.</i>	Gestantes em hospital neonatal	547	15-49	SV(CC)	PCR (Roche)	5,90

DST: Doença sexualmente transmissível; **JZU:** Jovens de zona urbana; **JZR:** Jovens de zona rural; **LCR:** Reação da cadeia da ligase; **MDC:** Mulheres donas de casa; **MTS:** Mulheres trabalhadoras do sexo; **MPC:** Mulheres pacientes de clínica médica; **n:** número da população; **NI:** Não informado; **PCR:** Reação da cadeia da polimerase; **PSF:** Planejamento saúde família; **SE:** Swab endovaginal; **SDA:** Amplificação por deslocamento de fita; **SV(AC):** Swab vaginal auto-coletado; **SV(CC):** Swab vaginal coletado pelo clínico; **U:** Urina.

Grande parte dos estudos foram realizados com mulheres de até 25 anos (27%) consideradas jovens, e mulheres profissionais do sexo (23%). A maior população analisada (n=5328) foi encontrada no trabalho multicêntrico de Franceschi *et al.*, (2007) envolvendo mulheres pacientes de clínica médica que realizaram exames para HPV (*Human Papiloma Vírus*), CT e NG. Contudo, a menor população estudada foi 199 mulheres, dessas 45 eram jovens assintomáticas da cidade de Kampala, Uganda (Rassjo *et al.*, 2006).

A variável idade está diretamente associada à população alvo de cada estudo. Como descrito na Tabela 1, cinco trabalhos informaram a média de idade da população analisada. A menor média (17,7 anos) encontrada foi no trabalho de Darj *et al.*, (2010) em jovens atendidas na clínica médica na Uganda. Vall-Mayans *et al.*, (2007) analisaram profissionais do sexo e clínica de DST na Espanha com a maior

média de idade (32 anos). Dezesesseis trabalhos informaram a variação da idade. Oliveira et al., (2007) analisaram pacientes jovens da zona rural, cujo menor idade observada foi 12 anos. Gare et al., (2005) no trabalho envolvendo mulheres profissionais do sexo estudaram pacientes com até 59 anos, sendo a maior idade observada de todos os estudos. Quatro trabalhos não informaram esse dado (Sullivan et al., 2004; Hardwick et al., 2007; Rampersad et al., 2007; Toyer et al., 2012).

Dentre os 4 tipos de material biológico utilizados pelos artigos incluídos nessa revisão, amostras de swab endovaginal (SE) foram analisados por 10 trabalhos (38,46%). Outros materiais tiveram prevalência bem menor como swab vaginal coletado por clínico (SVCC) foi estudado em 5 estudos (19,23%), urina (U) em 4 estudos (15,38%), e swab vaginal autocoletado (SVAC) em 3 estudos (11,53%).

A associação de dois materiais biológicos para detecção de NG ocorreu em 3 estudos (11,53%), sendo as seguintes associações observadas: (U+SVAC) por Mawu et al., (2011), (SE+U) por Hardwick et al., (2007) e (SVCC+U) por Hoebe et al., (2006). No estudo de Sullivan et al., (2004) não ficou claro qual foi a amostra utilizada.

Hardwick et al., (2007) foi o único estudo que comparou a prevalência de NG em materiais biológicos distintos isoladamente, encontrando no SE 4,2% de prevalência de NG, na (U) foi 1,5%, apesar do número de amostras coletadas ser divergente, 2336 para (SE) e 662 para (U).

A NAAT foi a técnica diagnóstica utilizada em todos os trabalhos. A variação encontrada foi quanto ao uso de PCR convencional – com *primers* desenvolvidos pelo autor ou kits comerciais para detecção de NG. O kit comercial Roche® Cobas® Amplicor (*Roche Diagnostics Corporation*) foi utilizado em 11 (42,30%) dos trabalhos. Outros 3 kits comerciais foram utilizados, cada qual em um estudo diferente (3,84%). São eles: Becton Dickinson BDProbe Tec™ ET (*Becton, Dickinson and Company*), Abbott LCx® (*Abbott Laboratories*) e MPCR detection kit (*Maxim Biotech, Inc.*). A técnica de PCR convencional foi utilizada em 12 (46,16%) dos estudos.

A figura 2 evidencia que a variação da prevalência de NG foi 0-37%. Três estudos não relataram nenhum caso de infecção nas pacientes assintomáticas estudadas (Ramos et al., 2003; Shahchevaghni et al., 2010; Pantoja et al., 2012). Os estudos com maior prevalência 37%, 21% e 18% foram realizados com mulheres profissionais do sexo em Papua Nova Guiné (Gare et al., 2005; Bruce et al., 2010) e

Venezuela (Arraíz et al., 2011), respectivamente. Dois estudos que compararam mulheres profissionais do sexo com donas de casa (Alvis et al., 2007) e com pacientes de clínica de DST (Vall-Mayans et al., 2007) encontraram valores menores para as profissionais do sexo quando comparadas aos outros grupos com a diferença de 1% na Colômbia e 0,8% na Espanha.

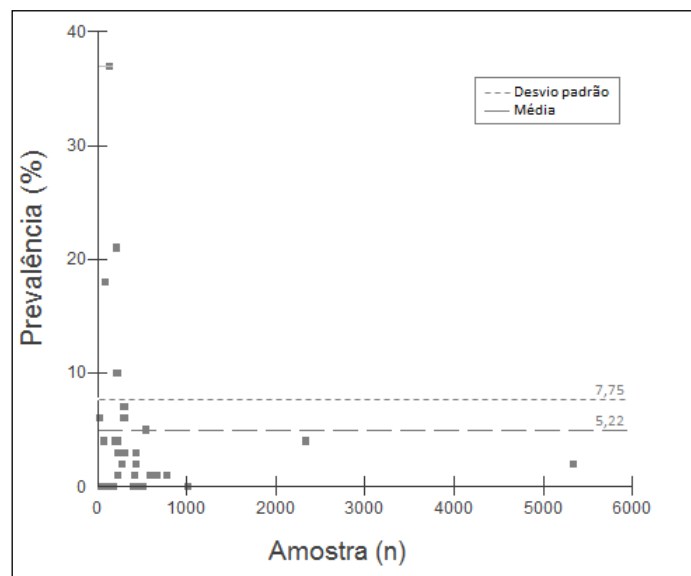


Figura 2. Distribuição da prevalência de *Neisseria gonorrhoeae* pelo número amostral de cada estudo.

Gestantes apresentaram variação de 2% (Rampersad et al., 2007) a 5,9% (Sullivan et al., 2004) de prevalência da NG. No grupo de jovens essa variação foi 0,22% (Rassjo et al., 2006) a 7,8% (Darj et al., 2010). Este último, realizado na Uganda compara a prevalência de DST em jovens da zona urbana com jovens da zona rural que apresentaram maior prevalência para NG (7,8%) que em jovens da zona urbana (6,8%). Pacientes de clínicas de DST tiveram baixa prevalência de NG variando entre 1,5% (Hoebe et al., 2006) e 4,5% (Vall-Mayans et al., 2007). O estudo multicêntrico de Franceschi et al., (2007) não encontrou pacientes infectados com NG em 4 países (Argentina, China, Coréia e Espanha). Nos outros 3 países estudados a prevalência foi 0,2% na Colômbia; 0,5% no Vietnã; 1,2% na Tailândia e 2,6% na Nigéria.

A medida de dispersão para os valores da prevalência relatados nos estudos foi calculada em 5,22% com desvio padrão de 7,75% como demonstrado na figura 2.

DISCUSSÃO

As prevalências de NG podem variar de acordo com a população estudada, a amostra biológica e o método de detecção (Luppi et al., 2011). Dos 26 artigos analisados e incluídos nessa revisão sistemática da literatura, somente 3 artigos não encontraram prevalência de NG (Ramos et al., 2003; Shahchevaghí et al., 2010; Pantoja et al., 2012). Shahchevaghí et al., (2010) não encontrou nenhum caso de NG em mulheres reclusas no Paquistão, o que pode ter ocorrido devido ao ambiente que não permite contato sexual com indivíduos livres. Pantoja et al., (2012) também não encontraram casos de infecção por NG em mulheres do serviço de reprodução assistida, porém, relatam que das 176 mulheres analisadas houve 1,1% de infecção por CT. Nesse caso, a média de idade dessas mulheres foi 30 anos, considerada elevada por outros estudos (Ramos et al., 2003; Mawu et al., 2011), o que poderia explicar a baixa prevalência encontrada por Pantoja et al., (2012).

Bruce et al., (2010) encontraram a maior prevalência de NG (37%) analisando 129 profissionais do sexo em Papua Nova Guiné utilizando PCR convencional. No mesmo país Gare et al., (2005) analisaram 211 profissionais do sexo e encontraram 21% de prevalência de NG utilizando a mesma técnica. Esses dois trabalhos utilizaram como amostra biológica SV(AC) o que facilitou a adesão dessa população de risco ao estudo devido a discricção da coleta. Esses estudos indicaram que não houve estratégias de controle da DST nesse país, observado pelo aumento da prevalência no período de 5 anos.

Arraíz et al., (2011) analisando 78 profissionais do sexo na Venezuela encontraram 18% de prevalência de NG utilizando SE e kit Maxim. Ainda detectaram 25,6% de *Ureaplasma urealyticum* e 12,8% de CT nessa população. Já Mawu et al., (2011) na Indonésia com 217 mulheres profissionais do sexo encontraram 10,6% de prevalência de NG utilizando PCR convencional e amostras de U+SV(AC); e também 26,7% de CT; 12,4% de *Mycoplasma genitalium* e 22,6% de *Trichomonas vaginalis*.

Alta prevalência de NG foi observada em populações de mulheres profissionais do sexo em diferentes países. Esse grupo é considerado de risco para DSTs devido às práticas sexuais inseguras, já que muitos dos clientes recusam o uso de preservativo, aumentando a disseminação das DSTs incluindo HIV (Vall-Mayans et al., 2007; Mawu et al., 2011). Infecções assintomáticas de NG são comuns e

podem permanecer durante anos sem sintomas. Diante desse fato, o conhecimento sobre DSTs é fundamental, principalmente para as profissionais do sexo (Arraíz et al., 2011).

A prevalência de NG em população jovem foi investigada em 7 trabalhos variando de 0,22% a 7,80% (Rassjo et al., 2006; Darj et al., 2010), respectivamente. Os estudos que encontraram maior e menor prevalência foram realizados com população jovem no mesmo país, Uganda, utilizando o mesmo kit PCR (Roche) e amostras de SV. O aumento da prevalência de NG no período de 4 anos observado nesses estudos sugere que não houve estratégias de combate a DST.

Darj et al., (2010) compararam 296 jovens da zona urbana com 296 jovens da zona rural e concluíram que a prevalência de NG em jovens que vivem na zona rural foi 1% maior do que naquelas que vivem na zona urbana. Isso pode ter ocorrido devido as dificuldades encontradas no acesso a informação e a cuidados de saúde na zona rural. Acredita-se que a falta de conhecimento ou de experiência na prevenção de DSTs; comportamentos de riscos como promiscuidade sexual, possivelmente sejam responsáveis pela alta prevalência encontrada (Mawu et al., 2011; Toyer et al., 2012).

Sendo a população jovem uma das mais afetadas pelas DSTs, o rastreamento de casos assintomáticos tem sido recomendado em alguns países desde 1999, como já ocorre em países da Europa e América do Norte. O rastreamento é realizado em mulheres jovens, com idade inferior a 25 anos, de populações específicas em clínicas de DST, pré-natal e planejamento familiar (Luppi et al., 2011; Pantoja et al., 2012).

Foram observadas diferentes prevalências de NG em 7 estudos realizados no Brasil, as mais elevadas em jovens (15-24 anos) estudando amostras de U ou SE com o kit PCR (Roche). A variação da prevalência de 2,10% e 3% (Guimarães et al., 2009; Fernandes et al., 2009) respectivamente. Somente Oliveira et al., (2007) utilizaram a técnica diagnóstica LCR (Abbot) em amostras de SE para analisar 592 mulheres da zona rural e encontraram baixa prevalência de NG (1,2%). No Brasil, o rastreamento para NG e CT tem sido meta do Ministério da Saúde desde 1999, realizado de acordo com a possibilidade dos serviços (Pantoja et al., 2012).

Todos os trabalhos dessa revisão utilizaram NAATs como técnica diagnóstica das infecções bacterianas pela vantagem em detectar agentes microbianos a partir de uma única cópia de DNA ou RNA, aumentando consideravelmente a sensibilidade dos testes (CDC, 2002; Luppi et al., 2011). Comparados à cultura, os NAATs

mostram sensibilidade que variam de 82,5% a 100% e especificidade superior a 96% para a NG (Ryan et al., 2007; Ho et al., 2009).

Existem vários kits comerciais disponíveis que utilizam diferentes sequências-alvo de ácidos nucleicos e métodos de amplificação. Quatorze estudos dessa revisão utilizaram kits comerciais. O kit Roche Cobas Amplicor (*Roche Diagnostics Corporation*) utiliza a PCR com sequência-alvo no gene da citosina DNA metiltransferase, sendo o método de escolha de 11 autores. O BDProbe TecTM ET (*Becton, Dickinson and Company*) baseia-se na SDA (*Strand Displacement Amplification*) com sequência-alvo no gene PivNg. Enquanto o kit Abbott LCx (*Abbott Laboratories*) utiliza a LCR com alvo no gene Opa e o kit MPCR detection kit (*Maxim Biotech, Inc., USA*) utiliza a PCR sem especificar o gene alvo da reação e permite a detecção simultânea de outros microorganismos. O custo elevado desses kits exige investimento em aparelhos específicos restringindo o uso em países de recursos limitados (Rampersad et al., 2007; Pantoja et al., 2012), o que poderia explicar o uso da PCR convencional em 12 estudos.

Embora os NAATs tenham aumentado à capacidade de detecção da NG, apresentam algumas desvantagens como a possibilidade de reação cruzada com outras espécies de *Neisseria spp.*, sendo mais problemática em amostras de origem não genital (Palmer et al. 2003; Toyer et al., 2012) e a possível ocorrência de resultados falso-negativos devido a presença de substâncias contaminantes nas amostras (Farraj et al., 2010). O CDC recomenda que os resultados presumivelmente positivos para o microorganismo sejam retestados utilizando-se o mesmo kit ou outro diferente para confirmar o diagnóstico (CDC, 2002). Todavia, o resultado falso-positivo pode permanecer mesmo com a repetição do teste e, por isso, Whiley et al., (2006) sugerem que o reteste seja feito com um NAAT diferente que detecte outra sequência alvo do microorganismo.

O swab endovaginal foi o material biológico mais coletado nos estudos 10 (38,46%), swab vaginal 8 (30,76%) e urina 4 (15,38%). Embora o swab endovaginal exija a presença de um profissional capacitado para a coleta e seja considerado um exame invasivo, ainda é o tipo de amostra mais utilizada. Urina e swab vaginal são amostras que podem ser autocoletadas sendo mais aceitáveis, sob o ponto de vista do paciente, pela facilidade na coleta e menor custo, apresentando crescente aprovação como material biológico para detecção de NG, entre outras DSTs. No estudo de Luppi et al., (2011) a aceitabilidade da autocoleta esteve acima de 90%, tanto para

aqueles pacientes que colheram o material em casa quanto no serviço de saúde. A prevalência de infecção por NG e CT obtidas por meio de autocoleta e por coleta endocervical foram semelhantes.

No estudo de Chernesky et al., (2005) foi observado que as mulheres preferiram coletar o próprio swab vaginal a colherem urina ou ser examinada por um clínico e 94% das pacientes realizariam com maior frequência o diagnóstico com a utilização desse tipo de amostra. Além disso, Schachter et al., (2003) demonstraram que os resultados obtidos pela análise do swab vaginal coletado por um clínico ou pela paciente são equivalentes, indicando que as participantes podem coletar eficientemente a própria amostra eliminando os gastos com a visita ao clínico e com o exame pélvico.

A revisão sistemática produzida por Cook et al., (2005) comparou a eficácia (especificidade e sensibilidade) do diagnóstico molecular realizado por PCR, SDA e TMA (*Transcription-mediated amplification*) utilizando amostras de urina e swab endocervical. Os autores concluíram que os três tipos de técnica podem ser utilizadas para a detecção de NG em amostra endocervical, porém, a sensibilidade de urina na PCR não foi alta (55,6%) o suficiente como no SDA (84,9%) e TMA (91,3%) para recomendar a urina como amostra para exame de rotina.

Os estudos incluídos nesta revisão apresentaram limitações. A faixa etária não foi bem delimitada em 15,38% dos artigos (Sullivan et al., 2004; Hardwick et al., 2007; Rampersad et al., 2007; Toyer et al., 2012). Vieses foram evidentes em estudos de comparação com número amostral divergente entre as populações analisadas (Alvis et al., 2007; Vall-Mayans et al., 2007). Alguns trabalhos citam possíveis vieses e limitações (Darj et al., 2010; Bruce et al., 2010; Mawu et al., 2011; Luppi et al., 2011). Estudos em países com pouco investimento em pesquisa deixam claro na metodologia o número amostral calculado, mas devido a restrições financeiras restringiram o tamanho da população de estudo (Rampersad et al., 2007). Outro ponto negativo foram amostras de conveniência (Alvis et al., 2007; Bruce et al., 2010). Contudo, alguns artigos seguiram alto padrão metodológico com critérios de inclusão claros e análise estatística rigorosa (Hoebe et al., 2006; Guimarães et al., 2009; Fernandes, 2009; Pantoja et al., 2012).

CONCLUSÃO

A prevalência de *Neisseria gonorrhoeae* em mulheres assintomáticas foi baixa em pacientes de clínica médica, clínica de reprodução assistida e prisioneiras, e alta em grupos de risco como mulheres profissionais do sexo e jovens expostas a vários parceiros sexuais. A faixa etária observada nos estudos variou de jovens a mulheres adultas em idade fértil. A técnica diagnóstica molecular mais utilizada foi a PCR, sendo a escolha de quatorze autores o uso de kits comerciais e os outros doze autores optaram pela PCR convencional.

O uso da NAAT como técnica para detecção da *Neisseria gonorrhoeae* é uma realidade tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento no meio científico. Apesar dessa técnica permitir o uso de amostras menos invasivas, como urina e swab vaginal, ainda é frequente o uso de swab endovaginal, ainda que a especificidade e sensibilidade das diferentes amostras sejam semelhantes, como o observado nessa revisão. O material biológico mais prevalente para a identificação desse microrganismo foi o swab endovaginal em dez estudos e a associação de diferentes sítios biológicos para amostra só foi observada em três estudos.

REFERÊNCIAS

Alvis N, Mattar S, Garcia J, Conde E, Diaz A. Infecciones de transmisión sexual en un grupo de alto riesgo de la ciudad de Montería, Colombia. Rev. Salud Publica, Bogotá, 2007; 9(1): 86-96.

Arráiz N, Sánchez MP, Sanz E, Bermúdez V, Urdaneta B, Prieto C, Escalona C, Mujica A, Mujica E. Infecciones de transmisión sexual curables en trabajadoras sexuales en una población del estado Zulia, Venezuela. Rev. Soc. Venez. Microbiol, Venezuela; 2011; 31(1): 20-25.

Bruce E, Bauai L, Masta A, Rooney PJ, Panu M, Sapuri M, Keogh L, Kaldor J, Fairley CK. A cross-sectional study of reported symptoms for sexually transmissible infections among female sex workers in Papua New Guinea. Sexual Health. 2010; 7(1): 71-76.

CDC. Screening tests to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections. MMWR 51. 2002.

Chernesky MA, Hook EW, Martin DH, Lane J, Johnson R, Jordan JA, Fuller D, Willis D, Fine PM, Janda WM, Schachter J. Women Find It Easy and Prefer to Collect Their Own Vaginal Swabs to Diagnose Chlamydia trachomatis or Neisseria gonorrhoeae Infections. Sex Trans Dis. 2005;32:729-733.

Codes J S, Ann CD, Melo NA, Teixeira GG, Leal AS, Silva TJ. Detecção de doenças sexualmente transmissíveis em ambientes clínicos e não clínicos na Cidade de Salvador, Bahia, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, 2006; 22(2): 325-334.

Cook RL, Hutchison SL, Ostergaard L, Braithwaite RS, Ness RB. Systematic review: noninvasive testing for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Ann Intern Med*. 2005; 142(11):914-25.

Darj E, Mirembe FM, Råssjö EB. STI-prevalence and differences in social background and sexual behavior among urban and rural young women in Uganda. *Sexual and Reproductive Healthcare*. 2010; 1(3):111-115.

Farraj MA, Abusada GM, Saleem AAM, Joaidi AY, Radad RM, Atrash HN, Sabri I N, Essawi TA. Detection of *Neisseria gonorrhoeae* in Palestinian women using polymerase chain reaction. *Asian Biomedicine*. 2010; 4(4):637-640.

Fernandes, MAS, Daher G, Nuzzi RXP, Petta CA. Infecção por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* em mulheres atendidas em serviço de planejamento familiar. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009; 31(5):235-40.

Franceschi S, Smith JS, Van Brule A, Herrero R, Arslan A, Anh PTH, Bosch FX, Hieu NT, Matos E, Posso H, Qiao YL, Shin HR, Sukvirach S, Thomas JO, Snijders P JF, Muñoz N, Meijer CJLM. Cervical infection with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in women from ten areas in four continents: A cross-sectional study *Sexually Transmitted Diseases*. 2007; 34(8):563-569.

Gare J, Lupiwa T, Suarkia DL, Paniu MM, Wahasoka A, Nivia H, Kono J, Yeka W, ReedeJC, Mgone CS. High prevalence of sexually transmitted infections among female sex workers in the eastern highlands province of Papua New Guinea: Correlates and recommendations. *Sexually Transmitted Diseases*. 2005; 32(8)466-473.

Gaydos CA, Quinn TC, Willis D, Weissfeld A, Hook EW., Martin DH, Ferrero DV, Schachter J. Performance of the APTIMA Combo 2 Assay for Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in Female Urine and Endocervical Swab Specimens. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003; 41(1)304-309.

Guimarães EM, Guimarães MD, Vieira MA, Bontempo NM, Seixas MS, Garcia MS, Daud LE, Côrtes RL, Alves MF. Lack of utility of risk score and gynecological examination for screening for sexually transmitted infections in sexually active adolescents. *BMC Med*. 2009; 11;7:8.

Hardwick C, White D, Osman H. An audit of the results of the Roche Amplicor gonorrhoea test on female genital samples - A cheaper and more sensitive method than culture in an urban English population. *Int J STD AIDS*. 2007;18(5):347-8.

Ho MK, Lo JY, Lo AC, Cheng FK, Chan FK. Evaluation of replacing the existing diagnostic strategy for *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infections

with sole molecular testing of urine specimens in a sexually transmitted infection clinic setting. *Sex Transm Infect.* 2009;85: 322-325.

Hoebe CJ, Rademaker CK, Brouwers EE, Waabeek HL, Bergen JE. Acceptability of self-taken vaginal swabs and first-catch urine samples for the diagnosis of urogenital *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* with an amplified DNA assay in young women attending a public health sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis.* 2006;33(8):491-495.

Jalil EM, Pinto VM, Benzaken AS, Ribeiro D, Oliveira EC, Garcia EG, Moherdau F, Barbosa MJ. Prevalence of *Chlamydia* and *Neisseria gonorrhoeae* infections in pregnant women in six Brazilian cities. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2008;30(12):614-619.

Koneman WE, Winn WC, Allen SD, Janda WM, Procop GW, Chreckengerger PC, Woods GL. *Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido.* 6 ed. Rio de Janeiro; 2008. p. 561-603.

Lan PT, Lundborg CS, Sihavong A, Phuc HD, Unemo M, Chuc NTK, Khang TH, Mogren I. Reproductive tract infections including sexually transmitted infections: a population-based study of women of reproductive age in a rural district of Vietnam. *Sex Transm Infect* 2008;84:126–132.

Luppi CG, Oliveira RLS, Veras MA, Lippman AS, Jones H, Jesus CH, Pinho AA, Ribeiro MC, Filho HC. Diagnóstico precoce e os fatores associados as infecções sexualmente transmissíveis em mulheres atendidas na atenção primária. *Revista brasileira de epidemiologia.* 2011;14(3):467-77.

Mawu FO, Davies SC, McKechnie M, Sedyaningsih ER, Widiastuti A, Hillman RJ. Sexually transmissible infections among female sex workers in Manado, Indonesia, using a multiplex polymerase chain reaction-based reverse line blot assay. *Sex Health.* 2011;8(1):52-60.

Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiologia médica.* 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2006. p. 303-314.

Nasution TA, Cheong SF, Lim CT, Leong EW, Ngeow YF. Multiplex PCR for the detection of urogenital pathogens in mothers and newborns. *The Malaysian journal of pathology.* 2007; 29:(1):19-24.

Oliveira FA, Pflieger V, Lang K, Heukelbach J, Miralles I, Fraga F, Sousa A, Stoffer-Meilicke M, Ignatius R, Kerr LFF, Feldmeier H. Sexually transmitted infections, bacterial vaginosis, and candidiasis in women of reproductive age in rural Northeast Brazil: a population-based study. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2007; 102(6): 751-756.

Palmer HM, Mallinson H, Wood RL, Herring AJ. Evaluation of the Specificities of Five DNA Amplification Methods for the Detection of *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Clin. Microbiol.* 2003;41(2):835.

Pantoja M, Campos EA, Pitta DR, Gabiatti JE, Bahamondes MV, Fernandes AMS. Prevalência de infecção por *Chlamydia trachomatis* em mulheres candidatas à fertilização in vitro em serviço público de referência do Estado de São Paulo. *Rev. bras. ginecol. obstet.* 2012; 34(9): 425-431.

Ramos MC, Becker, D, Germany C, Sander MA, Stein A, Fagundes RA, Filgueira A, Cestari T. Estudo populacional de prevalência de *chlamydia trachomatis* e *neisseria gonorrhoeae* por PCR em urina de mulheres residentes em Vila Popular atendidas por Serviço de Saúde Comunitária em Porto Alegre, Brasil. *J Bras Doenças Sex Transm.* 2003;15(2):20-25.

Rampersad J, Wang X, Gayadeen H, Ramsewak S, Ammons D. In-house polymerase chain reaction for affordable and sustainable *Chlamydia trachomatis* detection in Trinidad and Tobago. *Rev Panam Salud Publica.* 2007; 22(5): 317-322.

Råssjö EB, Kambugu F, Tumwesigye MN, Tenywa T, Darj E. Prevalence of sexually transmitted infections among adolescents in Kampala, Uganda, and theoretical models for improving syndromic management. *Journal of Adolescent Health.* 2006; 38(3):213-221.

Rodrigues MM, Fernandes PÁ, Haddad JP, Paiva MC, Souza Mdo C, Andrade TC, Fernandes AP. Frequency of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* species in cervical samples. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31(3):237-41.

Ryan C, Kudesia G, McIntyre S, Davies S, Zadik P, Kinghorn GR. BD ProbeTec ET assay for the diagnosis of gonorrhoeae in a high-risk population: a protocol for replacing traditional microscopy and culture techniques. *Sex Transm Infect.* 2007;83: 170-180.

Schachter J, McCormack WM, Chernesky MA, Martin DH, Pol BVD, Rice PA, Hook EW, Stamm WE, Quinn TC, Chow JM. Vaginal swabs are appropriate specimens for diagnosis of genital tract infection with *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 2003;41: 3784 –3789.

Shahcheraghi F, Shafiei M, Valadkhani Z. Detection of *Neisseria gonorrhoeae* from vaginal swabs of Ewin, Rajaii shahr, Karaj and Varamin female prisoners by PCR and culture methods. *Pakistan Journal of Biological Sciences.* 2010; 13(4):198-200.

Sullivan EA, Abel M, Tabrizi S, Garland SM, Grice A, Pomerol G, Taleo H, Chen S, Kan K, O'Leary M, Kaldor J. Prevalence of sexually transmitted infections among antenatal women in Vanuatu, 1999-2000. *Sexually Transmitted Diseases.* 2003; 30(4):362-366.

Sullivan EA, Koro S, Tabrizi S, Kaldor J, Pomerol G, Chen S, O'Leary M, Garland SM. Prevalence of sexually transmitted diseases and human immunodeficiency virus among women attending prenatal services in Apia, Samoa. *Int J STD AIDS.* 2004; 15(2):116-9.

Toyer AL, Trignol-Viguié N, Mereghetti L, Joly B, Blin E, Body G, Goudeau A, Lanotte P. Interest of simultaneous *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* screening at the time of preabortion consultation. *Contraception*. 2012;86(5):572-6.

Vall-Mayans M, Villa M, Saravanya M, Loureiro E, Meroño M, Arellano E, Sanz B, Saladié P, Andreu A, Codina MG. Sexually transmitted *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and HIV-1 infections in two at-risk populations in Barcelona: female street prostitutes and STI clinic attendees. *Int J Infect Dis*. 2007; 11(2):115-22.

Whiley DM, Tapsall JW, Sloots TP. Nucleic acid amplification testing for *Neisseria gonorrhoeae*. *J Molec Diag*. 2006;8: 1-15.

ARTIGO 2

Estudo de Prevalência da Infecção por *Neisseria gonorrhoeae* em mulheres assintomáticas atendidas no Laboratório de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas de Goiânia – Goiás

Study of Prevalence of *Neisseria gonorrhoeae* infection in asymptomatic women treated at the Laboratory of Human Reproduction of the University Hospital of Goiania - Goiás

Estudio de la prevalencia de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* en las mujeres asintomáticas tratadas en el Laboratorio de Reproducción Humana del Hospital Universitario de Goiania– Goiás

Lilium Borges Fernandes^{1,2*}; Jalsi Tacon Arruda^{2*}; Mário Silva Approbato²; Marco Tulio Antonio García-Zapata^{1,2}

1 – Núcleo de Pesquisas em Agentes Emergentes e Re-emergentes, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás

2 – Laboratório de Reprodução Humana, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás

* Bolsita CAPES/UFG

Correspondência: Lilium Borges Fernandes

E-mail: liliambf@hotmail.com

Caixa Postal 12911 – Setor Leste Vila Nova, CEP. 74643-970, Goiânia-Go-Brasil;

Telefax: +55 3521-1839

RESUMO

A gonorreia está entre as doenças sexualmente transmissíveis mais comuns em mulheres em idade fértil. A forma assintomática pode evoluir para a doença inflamatória pélvica (DIP), principal causa da infertilidade feminina. OBJETIVOS: Avaliar a prevalência de infecção por *Neisseria gonorrhoeae* (NG), associação com a DIP, comparar com outras formas de infertilidade feminina e traçar um perfil clínico-epidemiológico das pacientes atendidas no Laboratório de Reprodução Humana – HC/UFG. MÉTODOS: Foram analisados prontuários de 340 mulheres admitidas no serviço entre janeiro de 2009 a dezembro de 2012 com faixa etária entre 20 e 47 anos, com histórico de infertilidade, realização de exame de histereossalpingografia e detecção molecular para NG, selecionadas para o estudo. As variáveis estudadas foram: faixa etária, procedência, tempo de infertilidade, tipo de infertilidade, infecção por NG e por DIP, aborto e outras causas da infertilidade. RESULTADOS: Entre 340 mulheres estudadas, a prevalência de NG de 0,6% e coinfeção com *Chlamydia trachomatis* (CT) foi 0,6%. DIP foi presente em 2,1% dos casos estudados sendo 2 casos por coinfeção de NG e CT e a média de idade foi 33 anos. CONCLUSÕES: A infecção por NG teve baixa prevalência entre as pacientes dos prontuários analisados e são necessários estudos em outros centros de reprodução do país para confirmar a prevalência dessa infecção nesse grupo particular de mulheres com problemas de infertilidade.

Palavra-chave: doença inflamatória pélvica, infertilidade, mulheres, *Neisseria gonorrhoeae*, prevalência (Fonte: DeCs, MeSH, Emtree).

ABSTRACT

Gonorrhea is among the most common sexually transmitted diseases in women of childbearing age. It can asymptotically progress to pelvic inflammatory disease (PID), the leading cause of female infertility. **OBJECTIVES:** To evaluate the prevalence of infection with *Neisseria gonorrhoeae* (NG), association with PID, compare with other forms of female infertility and outline a clinical and epidemiological profile of patients treated at the Laboratory of Human Reproduction - HC/UFG. **METHODS:** We reviewed the medical records of 340 women admitted in service between January 2009 to December 2012 aged between 20 and 47 years, with a history of infertility, conducting hysterosalpingogram examination and molecular detection for NG were selected for the study. The variables studied were: age, origin, duration of infertility, type of infertility, NG infection, PID, abortion and other causes of infertility. **RESULTS:** Among 340 women studied, the prevalence of NG 0.6% and coinfection with *Chlamydia trachomatis* (CT) was 0.6%. PID was present in 2.1% of cases and 2 cases of coinfection of NG and CT and the mean age was 33 years. **CONCLUSIONS:** Infection with NG had low prevalence in the files and studies are needed in other breeding centers in the country to confirm the prevalence of this infection in this particular group of women with infertility problems.

Keyword: infertility, *Neisseria gonorrhoeae*, pelvic inflammatory disease, prevalence, women (Source: DeCs, MeSH, Emtree).

RESUMEN

La gonorrea es una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes en las mujeres en edad fértil. Su forma asintomática pueden progresar a la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), la principal causa de la infertilidad femenina. **OBJETIVOS:** Evaluar la prevalencia de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* (NG), la asociación con EIP, comparar con otras formas de infertilidad femenina y definir el perfil clínico y epidemiológico de las pacientes tratadas en el Laboratorio de Reproducción Humana - HC / UFG. **MÉTODOS:** Se revisaron los diarios de los registros médicos de 340 mujeres ingresadas en el servicio entre enero 2009 a diciembre 2012 con edades comprendidas entre 20 y 47 años, con antecedentes de infertilidad, histerosalpingografía y realización de exámenes de detección molecular para NG fueron seleccionados para el estudio. Las variables estudiadas fueron: edad, origen, duración de la infertilidad, el tipo de infertilidad, la infección por NG, PID, el aborto y otras causas de infertilidad. **RESULTADOS:** Entre las 340 mujeres estudiadas, la prevalencia de 0.6% NG y la coinfección por *Chlamydia trachomatis* (CT) fue del 0,6%. DIP estuvo presente en el 2,1% de los casos y 2 casos de coinfección de NG y la CT y la edad media fue de 33 años. **Conclusiones:** La infección por NG tuvieron baja prevalencia en los archivos y se necesitan estudios en otros centros de cría en el país para confirmar la prevalencia de esta infección en este grupo particular de mujeres con problemas de infertilidad.

Palabra clave: enfermedad inflamatoria pélvica, infertilidad, mujeres, *Neisseria gonorrhoeae*, prevalencia (Fuente: DeCS, MeSH, Emtree).

INTRODUÇÃO

As doenças sexualmente transmissíveis (DST) têm grande impacto na saúde da população global, em especial nos países em desenvolvimento, onde são causas de sofrimento físico, psicológico, social e tem graves consequências para a saúde reprodutiva da mulher (Ovale et al., 2008).

No Brasil, segundo a Coordenação Nacional de DST/AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Humana) e estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), ocorrem a cada ano 1.541.800 infecções por *Neisseria gonorrhoeae* (NG) na população sexualmente ativa (MS, 2011). O rastreamento de NG tem sido meta do Ministério da Saúde desde 1999 e vem sendo realizado dentro da possibilidade dos serviços, em gestantes e adolescentes, em atendimentos específicos de planejamento familiar, atendimento pré-natal e prevenção de câncer do colo do útero (Pantoja et al., 2012).

Dez a vinte por cento das mulheres com gonorreia desenvolvem infecções genitais ascendentes (CDC, 2008). Se não tratadas adequadamente, estas infecções, em até 40% dos casos, evoluem para salpingite aguda com ou sem endometrite, também conhecida como Doença Inflamatória Pélvica (DIP) [WHO, 2007; Toyer et al., 2012], e causam infertilidade em 20% dos casos, chegando a 50% naquelas mulheres com três ou mais episódios de infecção. A gravidez ectópica ocorre em 9% dos casos e dor pélvica em 18% (Gray-swain & Peipert, 2006; CDC, 2008). Cerca 50% das infecções gonocócicas em mulheres são assintomáticas (CDC, 2008). Em torno de 10% a 30% das pacientes com gonorreia apresentam infecção concomitante pela bactéria *Chlamydia trachomatis* (CT) [Arraíz et al., 2011; Toyer et al., 2012].

A taxa de prevalência da infecção por NG varia amplamente segundo a população pesquisada, o sítio de onde a amostra é coletada e o teste utilizado para diagnóstico (Luppi et al., 2011). Os testes diretos, como a pesquisa de antígenos e ácidos nucleicos, apresentam maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico, embora impliquem maior custo. Os indiretos, como a pesquisa de anticorpos séricos, são frequentemente utilizados para o rastreamento por se constituírem métodos fáceis para coleta e manuseio das amostras biológicas, mas têm restrições por não serem adequados para pesquisa de infecção ativa e pelos altos percentuais de reações cruzada (Cook et al., 2005; Pantoja et al., 2012).

Somente dois artigos brasileiros que investigaram mulheres inférteis, pacientes de um centro público de reprodução assistida, utilizando reação em cadeia da polimerase (PCR - *polimerase chain reaction*) em amostras endocervicais foram encontrados na literatura. Em Manaus, Amazonas, relatando prevalência de infecção por CT em 52,8% das 106 mulheres pesquisadas (Freitas et al., 2011) e; em Campinas, São Paulo, com prevalência de infecção para CT de 1,1% e nenhuma infecção por NG nas 176 amostras coletadas (Pantoja et al., 2012).

Tendo em vista esse panorama, o presente estudo teve por objetivo avaliar a prevalência de infecção por *Neisseria gonorrhoeae*, associação com a doença inflamatória pélvica, comparar com outras formas de infertilidade feminina e traçar um perfil clínico-epidemiológico das pacientes atendidas no Laboratório de Reprodução Humana – HC/UFG.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional transversal retrospectivo, através do levantamento de 340 prontuários de pacientes atendidas no Laboratório de Reprodução Humana (LabRep) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2012.

Para o cálculo do tamanho da amostra estimou-se que a prevalência da infecção por *Neisseria gonorrhoeae* na população do estudo seria de 2,0%. Estabeleceu-se em 1,5% a precisão desta estimativa, 95% o nível de confiança e poder de 80%, baseado em informações obtidas através de publicações com mesmo delineamento de estudos. Além disso, foram considerados o número de pacientes cadastrados no local da pesquisa e o fluxo diário dos mesmos no respectivo serviço. Utilizou-se para o cálculo amostral o programa SPSS (*Statistical Packages for the Social Sciences*, EUA) para o *Windows*, versão 20 foi utilizado. O valor de *n* encontrado foi de 335 pacientes.

Mediante a elaboração de um questionário, foram categorizadas as variáveis: número de prontuário, idade (≤ 24 anos, 25-29 anos, 30-34 anos, ≥ 34 anos), residência (capital, interior, outro estado), tempo de infertilidade (≤ 5 anos, 6-10 anos, >10 anos), tipo de infertilidade (primária ou secundária), diagnóstico (Masculino, Tubário, Uterino, Ovulatório, Hiperprolactemia, Tireóide, Imunológico, Sistêmico, Anomalia Congênita e Esterelidade sem causa aparente), número de filhos

(0, 1-3, ≥ 4), número de abortos (0, 1-3, ≥ 4), presença de obstrução tubária, doença inflamatória pélvica (presente ou ausente) e infecção por *Neisseria gonorrhoeae*.

Dados referentes a essas pacientes foram extraídos dos registros médicos disponíveis no SisFert (prontuário eletrônico de uso do LabRep), baseado em critério da OMS e desenvolvido originalmente pelo Laboratório de Reprodução Humana da UFG em Delphi® (*Borland, USA*), utilizado para armazenar informações pertinentes a história clínica e laboratorial do paciente no LabRep, e pelos prontuários e fichas clínicas armazenados na Sessão de Arquivos médicos e Informação em Saúde (SAMIS) do Hospital das Clínicas. Os prontuários foram selecionados de modo randomizado.

Foram incluídas no estudo mulheres entre 20 e 47 anos, com histórico de infertilidade que tenham realizado histereossalpingografia para avaliar oclusão tubária, teste molecular para detecção de *Neisseria gonorrhoeae* e com diagnóstico preciso sobre a causa da infertilidade observada. Pacientes que não se enquadram nesses critérios foram excluídas do estudo.

O programa Microsoft® Excel 2007 foi usado para tabulação dos dados. Inicialmente fez-se análise descritiva simples por meio de tabelas de distribuição de frequências das variáveis. Em seguida, a análise bivariada foi apresentada em tabelas de contingência com a distribuição percentual, segundo o diagnóstico de gonorreia e as variáveis independentes.

Para as análises estatísticas foi utilizado o programa SPSS (*Statistical Packages for the Social Sciences, EUA*) para o *Windows*, versão 20. Média e desvio padrão foram utilizados como medida de tendência central para caracterizar as amostras.

O comitê de Ética em Pesquisas Humanas e Animais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (CEPMHA-HC-UFG) aprovou a realização desse estudo através do parecer número 196/2011.

RESULTADOS

Foram analisados 352 prontuários eletrônicos de pacientes do gênero feminino admitidas no LabRep que procuraram tratamento para infertilidade no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2012. Destes, 12 foram excluídos por

inconsistência dos dados, restando 340 pacientes que se enquadravam nos critérios de inclusão deste estudo.

Os dados a seguir foram distribuídos na tabela 1. Dos 340 prontuários revisados foram encontrados 2 casos de infecção por gonococo e 7 casos de DIP. A média de idade foi $32,99 \pm 5,38$ (20–47). As mulheres com infecção por NG estavam nos extremos das faixas etárias, sendo uma entre 25 e 29 anos e a outra paciente acima de 35 anos.

Dentre os 340 prontuários analisados 71% das pacientes pertenciam a capital do estado de Goiás, Goiânia, e das 28% que foram catalogadas como residente em municípios do interior do estado, grande parte pertencia a cidades da região metropolitana de Goiânia: Aparecida de Goiânia, Anápolis, Senador Canedo e Trindade. Mas, houve casos de cidades mais longínquas do estado goiano como Indiara, Uruaçu, Araguapaz, Vianópolis e outras (não evidenciadas na tabela). Apenas 1% de pacientes de outros estados foram evidenciados nesse estudo, sendo duas do interior de Minas Gerais, uma do interior da Bahia e outra de Tocantins. Os dois casos de gonococo pertenciam a cidade de Goiânia.

Do total de mulheres estudadas 54% apresentaram até 5 anos de tempo de infertilidade, sendo que as mulheres infectadas por NG tiveram tempo de infertilidade <5 anos. Em relação ao tipo de infertilidade, 54% das pacientes apresentaram infertilidade secundária e os casos de infecção foram distribuídos 50% em cada tipo de infertilidade. A causa da infertilidade mais observada foi o fator tubário em 41%, sendo metade dos casos devido à laqueadura tubária, fator masculino 23% e outras causas com 21%. A prevalência dos demais fatores foi 36%, e em muitos casos houve associação de 2 ou mais fatores responsáveis pela infertilidade.

Quanto ao número de filhos 59% das pacientes não tiveram nenhum filho, 41% eram multigestas e 86% nunca abortaram. No teste de oclusão tubária 45% das pacientes apresentaram trompas obstruídas. Todos os casos de DIP foram associados a infecção por microorganismo, sendo que 7 casos por infecção por CT e destes, 2 casos com coinfeção por NG. Foi encontrado um total de 37 casos de infecção por CT (10,8%), prevalente em mulheres acima de 35 anos e com tempo de infertilidade maior que 10 anos.

Nenhuma das pacientes com infecção por NG teve filhos, porém, uma delas apresentou Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis. Sendo esta submetida à cirurgia

reparadora e à FIV (Fertilização in vitro), apresentando gravidez ectópica seguida de abortamento.

Tabela 1. Distribuição da população estudada do Laboratório de Reprodução (HC/UFG) no período de 2009 a 2012 segundo características sociodemográficas e antecedentes.

Variável	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		Total n(%)
	Presente n(%)	Ausente n(%)	
Casos	02	338	340
Idade			
≤24 anos	0	20(6)	20(6)
25-29 anos	1(50)	62(18)	63(18)
30-34 anos	0	138(41)	138(41)
≥35 anos	1(50)	118(35)	119(35)
Residência			
Capital	2(100)	238(70)	240(71)
Interior	0	96(28)	96(28)
Outro estado	0	4(1)	4(1)
Tempo de infertilidade			
≤5 anos	2(100)	181(53)	183(54)
6-10 anos	0	94(28)	94(28)
>10 anos	0	63(18)	63(18)
Infertilidade			
Primária	1(50)	156(46)	157(46)
Secundária	1(50)	182(53)	183(54)
Diagnóstico			
Masculino	0	77(22)	77(23)
Tubário	2(100)	140(41)	141(41)
Uterino	0	43(13)	43(13)
Ovulatório	0	46(14)	46(14)
Hiperprolactemia	0	12(4)	12(4)
Tireóide	0	8(3)	8(3)
Imunológico	0	2(1)	2(1)
Sistêmico	0	7(2)	7(2)
Anomalia congênita	0	2(1)	2(1)
ECSA	0	70(21)	70(21)
Nº de filhos vivos			
0	0	200(59)	200(59)
1-3	0	134(39)	134(39)
≥4	0	6(2)	6(2)
Nº de abortos espontâneo			
0	1(50)	292(85)	293(86)
1-3	1(50)	43(12)	44(13)
≥4	0	3(1)	3(1)

Obstrução tubária			
Normal	0	188(55)	188(55)
Obstruída	2(100)	150(44)	152(45)
DIP			
Presente	2(100)	5(1)	7(2)
Ausente	0	333(98)	333(98)

ESCA - Esterilidade Sem Causa Aparente
DIP – Doença Inflamatória Pélvica

DISCUSSÃO

O estudo observou que em 76% dos prontuários analisados as pacientes apresentavam idade maior que 30 anos. Foi identificado em estudos brasileiros que, nos serviços públicos do Brasil que oferecem tratamento gratuito de reprodução assistida, é comum a paciente enfrentar uma fila de espera para o tratamento. No estudo de Samrsla et al., (2007), em um serviço público do Distrito Federal, 63% das pacientes eram maiores de 30 anos. O mesmo foi observado por Pantoja et al., (2012), em um serviço público de São Paulo, com 68,7% das pacientes apresentando mais de 30 anos.

O tempo de espera varia entre os serviços de 2 a 4 anos. As pacientes desses centros de reprodução procuram o tratamento já com maior idade e passam a fazer parte do grupo de mulheres em idade avançada, diminuindo a chances de sucesso (Samrsla et al., 2007). Outros estudos verificaram a associação entre a idade materna avançada com menor chance de engravidar (Bayrampour et al., 2012; Kenny et al., 2013).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida (SBRA) a maioria das clínicas de reprodução assistida é particular e, estão situadas na região Sudeste do Brasil (Abril, 2009). No LabRep são atendidos casais de diversas cidades do estado de Goiás, mas observamos 4 casos de pacientes de outras localidades onde há serviços disponíveis. Somente o Estado de Minas Gerais possui clínica pública de reprodução assistida. Em Tocantins e na Bahia há apenas clínicas particulares. Não havendo Centros de Reprodução Humana assistidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no país. Há uma grande concentração de Laboratórios em São Paulo, mas os outros estados brasileiros são carentes desse tipo de serviço que normalmente estão associados às Universidades e Centros Acadêmicos como o próprio laboratório em

que esse estudo foi realizado, o que justifica a migração dessas pacientes para tratamento no LabRep.

O elevado número de casos de infertilidade secundária observados deve-se ao fato de que há uma crescente demanda de mulheres que chegam ao LabRep em busca da cirurgia para reanastomose tubária, e grande parte delas são ainda jovens em um segundo casamento. Mulheres jovens se submetem a laqueadura tubária e depois se arrependem desejando reverter a situação diante de um novo relacionamento ou perda de um filho (Ribeiro et al., 2002). Muitas dessas laqueaduras foram realizadas utilizando-se de técnicas mutiladoras para assegurar a eficácia, o que dificulta e, muitas vezes, impede uma cirurgia reparadora (Cevrioglu et al., 2004; Nicolau et al., 2011). Resta a essas mulheres a esperança proporcionada pelas técnicas de reprodução assistidas (TRAs), recorrendo ao serviço oferecido pelo LabRep. Desse modo, esse contingente de mulheres laqueadas soma-se às pacientes com infertilidade por fator tubário (41%), que inclui ainda outras causas como a infecção por CT (10,8%), NG (0,6%) e DIP (2,1%) [Maia et al., 2011; Approbato et al., 2012].

A prevalência identificada de CT (10,8% em mulheres de 20 a 47 anos) é equivalente às obtidas em outras investigações realizadas no Brasil e considerada dentro do esperado pelo Ministério da Saúde. Pantoja et al., (2012) encontraram prevalência de 1,1% de infecção por CT em 176 pacientes de clínica de reprodução e justifica a baixa prevalência a tratamentos prévios realizados para DST nas pacientes inclusas no estudo. Em contrapartida, Freitas et al., (2011) encontraram alta prevalência de CT (52,8%) nas 109 pacientes de uma clínica de reprodução humana em Manaus. A elevada taxa de prevalência ocorreu devido à inclusão de pacientes com fator tubário que predisponente à infecção por CT, o que provavelmente concentrou maior número de casos com a infecção.

Em relação à prevalência da bactéria NG, houve 0,6% na população de estudo e foi semelhante à encontrada em outras investigações na mesma faixa etária e técnica diagnóstica (Ramos et al., 2003; Codes et al., 2006; Luppi et al., 2011; Rodrigues et al., 2011; Pantoja et al., 2012). O trabalho realizado por Rodrigues et al., (2011) em Minas Gerais, encontrou 4% de prevalência de NG em 224 pacientes atendidas em Clínica de Atendimento Primário (CAP). Em São Paulo, Luppi et al., (2011) observaram em uma população de 781 pacientes da CAP 1,9% de prevalência. Por outro lado, o Ministério da Saúde, em estudo multicêntrico,

encontrou prevalência de 1,5% de infecção por NG em uma amostra de 2913 gestantes (MS, 2008). Em Salvador, Codes et al., (2006) observaram apenas 0,5% de prevalência em 202 usuárias da Clínica de Planejamento Familiar. Contudo, nenhum caso de infecção por NG foi relatado por Pantoja et al., (2012) e por Ramos et al., (2003), sendo que estes analisaram 161 mulheres de Clínica de Planejamento Familiar em Porto Alegre utilizando exame molecular.

Cerca de 10% a 30% das pacientes com gonorreia apresentam infecção concomitante por clamídia (Arraíz et al., 2011; Toyer et al., 2012). Neste estudo, duas mulheres tiveram infecção confirmada por CT e NG, correspondendo a 0,6% de coinfeção. Luppi et al., (2011) relatam que de 818 mulheres pacientes de serviço de atenção primária, a coinfeção foi 0,12%. Em Manaus, Benzaken et al., (2010) realizaram um estudo com 229 pacientes de clínica de DST sintomáticas, e observaram 13% coinfeção por NG e CT. Já o estudo do Ministério da Saúde encontrou coinfeção de 2,06% em 2274 mulheres de clínica de DST (MS, 2008). Estudando gestantes, Martins et al., (2004) descreveram infecção pelos dois agentes em 3,7% dos casos. Como as infecções por CT e NG estão associadas em muitos casos, sempre que uma delas é diagnosticada, Fernandes et al., (2009) sugerem o tratamento contra ambos os agentes infecciosos.

De acordo com Herzog et al., (2013) uma complicação comum à infecção por NG em mulheres é a ocorrência de DIP que advém da ascensão dos microorganismos, a partir da vagina ou endocérvice, ao trato genital superior incluindo endométrio, trompas e as estruturas contíguas. A inflamação e cicatrizes nas trompas consequentes da DIP é um forte fator de risco para gravidez ectópica e infertilidade tubária (Maia et al., 2011). Em alguns casos, a DIP evolui para o quadro característico denominado Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis, fato evidenciado em uma das pacientes com coinfeção por gonococo e clamídia. Peter et al., (2004) aponta que a incidência dessa síndrome em pacientes com DIP é de 4% a 14% em mulheres em fase reprodutiva e em jovens é 27%.

Approbato et al., (2012) encontraram 27% de obstrução tubária em 96 pacientes inférteis atendidas no LabRep, e relatam gravidez ectópica em 7,1% das pacientes infectadas por CT. Wiesenfeld et al., (2005) relatam que a DIP seja a etiologia da infertilidade em pelo menos 15% das mulheres inférteis americanas e é um problema ainda maior entre as mulheres que residem na África. Foram

encontrados nos prontuários revisados 7 casos de DIP, sendo os 7 infectados por CT, dos quais 2 com coinfeção por NG.

CONCLUSÃO

A prevalência foi baixa em associação com infecção gonocócica, doença inflamatória pélvica e infertilidade nos relatos dos prontuários analisados de pacientes assintomáticas para infecção gonocócica do Laboratório de Reprodução Humana HC/UFG. A ocorrência de Doença Inflamatória Pélvica e a coinfeção por gonococo e clamídia pode ser um fator de risco para a infertilidade feminina, além de aumentar as chances de gravidez ectópica e aborto.

A prevalência de infertilidade em decorrência de infecção por *Neisseria gonorrhoeae* é baixa quando comparada com outros fatores. Os fatores que apresentaram maior associação à infertilidade das pacientes foram fatores tubários, masculino e esterilidade sem causa aparente.

O perfil clínico-epidemiológico das pacientes atendidas no LabRep HC-UFG consiste em paciente com idade maior que 30 anos, residente na capital Goiânia, com tempo de infertilidade menor que 5 anos, com metade das pacientes em infertilidade primária e a outra metade em secundária, havendo baixa ocorrência de abortos.

Mais estudos são necessários para confirmar a prevalência de infecções por *Neisseria gonorrhoeae* e sua associação à infertilidade nesse grupo particular de mulheres com dificuldades relacionadas à fertilidade.

REFERÊNCIAS

Abril [site na Internet]. São Paulo: Agência Estado. [atualizado 2009 set 08; citado 2013 jan 21]. Disponível em: <http://www.abril.com.br/noticias/ciencia-saude/total-clinicas-reproducao-humana-dobra-5-anos-519749.shtml>

Approbato FC, Approbato MS, Florencio R, Maia MCS, Silva TM. Razão de chance elevada para gravidez ectópica em pacientes com obstrução tubária atendidas em clínica de fertilização assistida. JBRA Assist. Reprod. 2012;16(1):32-34.

Arráiz RN, Ginestre PM, Perozo MA, Castellano GM, Urdaneta B, Garcia GMM. Diagnóstico molecular y prevalência de infecciones por *Chlamydia trachomatis* em pacientes sintomáticas y asintomáticas de uma población del estado de Zulia, Venezuela. Rev Chil Infect. 2011;24(1):48-52.

Bayrampour H, Heaman M, Duncan KA, Tough S. Advanced maternal age and risk perception: a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;19:12-100.

Benzaken AS, Sales DN, Junior JILP, Pedrosa VL, García EG. Prevalência da Infecção por Clamídia e Gonococo em Mulheres Atendidas na Clínica de DST da Fundação Alfredo da Matta, Manaus, Amazonas. *J bras Doenças Sex Transm* 2010;22(3):129-134.

Cevrioglu AS, Degirmenci B, Acar M, Yilmazer M, Erol D, Kahraman A. Examination of changes caused by tubal sterilization in ovarian hormone secretion and uterine and ovarian artery blood flow rates. *Contraception* 2004;70:467-473.

CDC. 2008 sexually transmitted diseases surveillance. STDs in women and infants: cdc, division of std prevention, national center for hiv/aids, viral hepatitis, std, and tb prevention. Disponível em: <http://www.cdc.gov/std/stats08/womenandinf.htm>.

Codes J S, Ann CD, Melo NA, Teixeira GG, Leal AS, Silva TJ. Detecção de doenças sexualmente transmissíveis em ambientes clínicos e não clínicos na Cidade de Salvador, Bahia, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, 2006;22(2):325-334.

Cook RL, Hutchison SL, Østergaard L, Braithwaite RS, Ness RB. Systematic review: noninvasive testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. *Ann Intern Med*. 2005;142(11):914-925.

Fernandes, MAS, Daher G, Nuzzi RXP, Petta CA. Infecção por Chlamydia trachomatis e Neisseria gonorrhoeae em mulheres atendidas em serviço de planejamento familiar. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(5):235-240.

Freitas NSL, Borborema-Santos CM, Neves DBS, Oliveira CMC, Ferreira JRD, Astolfi-Filho S. High prevalence detection of Chlamydia trachomatis by polymerase chain reaction in endocervical samples of infertile women attending university hospital in Manaus-Amazonas, Brazil. *Gynecol Obstet Invest*. 2011;72(4):220-226.

Gray SMR, Peipert JF. Pelvic Inflammatory Disease in adolescents. *Curr Opin Obst Gynecol*. 2006;18(5):503-510.

Herzog SA, Heijne JCM, Althaus CL, Low N. Describing the Progression From Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae to Pelvic Inflammatory Disease: Systematic Review of Mathematical Modeling Studies. *Sexually Transmitted Diseases*. 2012;39(8):628-637.

Kenny LC, Lavender T, McNamee R, O'Neill SM, Mills T, Khashan AS. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PLoS One*. 2013;8(2):565-583.

Luppi CG, Oliveira RLS, Veras MA, Lippman SA, Jones H, Jesus CH. Diagnóstico precoce e os fatores associados às infecções sexualmente transmissíveis em mulheres atendidas na atenção primária. *Rev Bras Epidemiol*. 2011;14(3):467-477.

Maia MCS, Approbato MS, Florencio R, Silva TM, Approbato FC. Chlamydia trachomatis: consequências na saúde reprodutiva da mulher. *JBRA Assist. Reprod.* 2011;15(6):30-35.

Martins TA, Bello PY, Pontes LRSK, Costta LV, Miralles IS, Queiroz TRBS. As doenças sexualmente transmissíveis são problemas entre gestantes no Ceará. *J Bras Doenças Sex Transm.* 2004;16:50-58.

MS - Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais [site na Internet]. DST no Brasil. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011 [citado 2011 Mar 18]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/dst-no-brasil>.

MS - Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Prevalências e frequências relativas de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) em populações selecionadas de seis capitais brasileiras, 2005. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids - Brasília : Ministério da Saúde, 2008. p. 224.

Nicolau AI, Moraes ML, Lima DJ, Aquino PS, Pinheiro AK. Tubal ligation: the characterization of sterilized users of a public service. *Rev Esc Enferm USP.* 2011;45:55-61.

Ovalle A, Martínez MA. Infecciones genitales. E. Guzmán (Editor). Selección de temas en Gineco-obstetricia. Tomo II. Publiimpacto 2008;875-923.

Pantoja M, Campos EA, Pitta DR, Gabiatti JA, Bahamondes MV, Fernandes MS. Prevalence of Chlamydia trachomatis infection among women candidates for in vitro fertilization at a public institution of the State of São Paulo, Brazil. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* Rio de Janeiro, 2012; 34(9):425-431.

Peter NG, Clark LR, Jaeger JR. Fitz-Hugh-Curtis syndrome: A diagnosis to consider in women with right upper quadrant pain. *Cleveland clinic journal of medicine.* 2004;71(3):233-239.

Ramos MC, Becker, D, Germany C, Sander MA, Stein A, Fagundes RA, Filgueira A, Cestari T. Estudo populacional de prevalência de chlamydia trachomatis e neisseria gonorrhoeae por PCR em urina de mulheres residentes em Vila Popular atendidas por Serviço de Saúde Comunitária em Porto Alegre, Brasil. *J Bras Doenças Sex Transm.* 2003;15(2):20-25.

Ribeiro S, Tormena RA, Bedin AAS, Cassiana RGG, Izzo CR, Nelson CS, Pinotti JA. Reanastomose Tubária Laparoscópica: Resultados Preliminares. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* Rio de Janeiro. 2002;24(5)337-341.

Rodrigues MM, Fernandes PÁ, Haddad JP, Paiva MC, Souza Mdo C, Andrade TC, Fernandes AP. Frequency of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis and Ureaplasma species in cervical samples. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31(3):237-241.

Samrsla M, Nunes JC, Kalume C, Cunha ACR, Garrafa V. Expectativa de mulheres à espera de reprodução assistida em hospital público do DF - estudo bioético. Rev. Assoc. Med. Bras. 2007;53(1):47-52.

Toyer AL, Trignol-Viguiet N, Mereghetti L, Joly B, Blin E, Body G, Goudeau A, Lanotte P. Interest of simultaneous Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae screening at the time of preabortion consultation. Contraception. 2012;86(5):572-576.

Wiesenfeld HC, Sweet RL, Ness RB, Krohn MA, Amortegui AJ, Hillier SL. Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease. Sexually Transmitted Diseases. 2005;32(7): 400-405.

World Health Organization – WHO 2007 - Global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections : 2006 - 2015 : breaking the chain of transmission. ISBN 978 92 4 156347 5 (NLM classification: WC 142). Acessado em 10.05.2012. Disponível em: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241563475/en/>.

5 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

5.1 - Conclusões

Foram encontrados apenas dois casos de infecções gonocócicas em mulheres assintomáticas atendidas no Laboratório de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas de Goiânia. Ambos em coinfeção por *Chlamydia trachomatis*.

A revisão sistemática da literatura evidenciou que a prevalência da infecção gonocócica varia de acordo com a população de estudo e a faixa etária. As maiores prevalências de *Neisseria gonorrhoeae* assintomáticas foram encontradas em grupos de risco como mulheres profissionais do sexo e jovens. A idade e a infecção por gonococo são inversamente proporcionais.

O uso de amplificação de ácidos nucleicos como técnica para detecção de *Neisseria gonorrhoeae* é uma realidade tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento no meio científico. A técnica da PCR convencional foi mais utilizada devido ao menor custo em relação aos kits comerciais para detecção dessa bactéria.

O estudo observacional evidenciou associação entre infecção gonocócica, doença inflamatória pélvica e infertilidade em 0,6% de pacientes assintomáticas do Laboratório de Reprodução Humana HC/UFG. A ocorrência de Doença Inflamatória Pélvica e a coinfeção por gonococo e clamídia pode ser um fator de risco para a infertilidade feminina, além de aumentar as chances de gravidez ectópica e aborto.

A prevalência de infertilidade em decorrência de infecção por *Neisseria gonorrhoeae* é baixa quando comparada com outros fatores sendo que os fatores que apresentaram maior associação à infertilidade das pacientes foram fatores tubários, masculino e esterelidade sem causa aparente.

O perfil clínico-epidemiológico das pacientes atendidas no LabRep HC-UFG consiste em idade maior que 30 anos, residentes na capital Goiânia, com tempo de infertilidade menor que 5 anos, baixa ocorrência de aborto e cerca de metade das pacientes se enquadra em infertilidade primária e a outra metade em secundária.

5.2 - Sugestões

Diante da importância da infecção por *Neisseria gonorrhoeae* na população mundial que afeta indivíduos na fase reprodutiva, torna-se imprescindível assistir tal população para minimizar as possíveis complicações dessa morbidade. Recomenda-se estudos futuros, de base populacional, para rastreamento da infecção por *Neisseria gonorrhoeae* com o uso de técnicas diagnósticas mais rápidas e precisas, como as técnicas de amplificação de ácidos nucleicos; amostras biológicas possíveis de auto-coleta e de baixo custo, tal qual a urina, e a inclusão do gonococo e clamídias no rastreio anual e notificação de DSTs na população jovem sexualmente ativas nos PSF (Programa Saúde da Família) assistidos pelo SUS, para evitar que essa população de mulheres em idade reprodutiva sofra com a infertilidade no futuro.

As TRAs (Técnicas de Reprodução Assistida) em clínicas particulares são caras e de difícil acesso a população de baixa renda. Assim, elas recorrem aos poucos centros de reprodução públicos ou conveniados existentes no Brasil. As filas de espera para realizar os procedimentos de fertilização, seja ele FIV (Fertilização in Vitro) ou ICSC (Injeção intracitoplasmática de espermatozóide) no Laboratório de Reprodução Humana do HC/UFG é de no mínimo dois anos. O processo é burocrático e lento. Os desafios para a paciente começa na obtenção do encaminhamento via PSF e SUS para o LabRep, demanda paciência e persistência. Nesse processo muitas pacientes desistem e deixam ao acaso a possibilidade de engravidar ou não.

5.3 - Recomendações

Implantação de novos serviços de reprodução nos Estados Brasileiros, com acesso facilitado, direcionado a esta população, incorporando a saúde reprodutiva no contexto geral da saúde destas pacientes, com acompanhamento de psicólogos e profissionais regularmente capacitados. O governo brasileiro necessita, portanto, aperfeiçoar a aplicação de recursos financeiros e humanos voltados a essa necessidade, pois em se tratando de gravidez, cada ano que a mulher em idade reprodutiva avançada perde com a burocracia inviabiliza ainda mais o difícil processo da reprodução medicamente assistida.

5.4 - Limitações

Das limitações deste estudo assinalamos a demora da aprovação do projeto no COEP, dificuldade de acesso à base de dados e artigos pagos; preenchimento incompleto e confuso do prontuário eletrônico SisFert, que conta com indivíduos de baixo conhecimento técnico-científico para digitar esses dados. Além disso, a demora na aprovação da aquisição do kit diagnóstico molecular para detecção de *Neisseria gonorrhoeae* pela DMP, o que inviabilizou a última parte do Mestrado proposta no projeto de pesquisa, que consistia em um estudo transversal no mesmo padrão metodológico que a revisão de prontuários realizada e a comparação dos resultados encontrados nos dois estudos. Todo este contexto desmotiva o pesquisador brasileiro e pode comprometer os resultados finais de estudos desta natureza.

6 REFERÊNCIAS*

Abbaszadegan M; Huber MS; Gerba CP; Pepper, I. L. Detection of enteroviruses in ground water by PCR. *Applied and Environmental Microbiology*. 1993;59(5):1318–1324.

Abbas AK; Lichtman AH; Pillai, S. *Imunologia celular e molecular*. 6. ed. Rio de Janeiro, 2008. p. 530.

Abril [site na Internet]. São Paulo: Agência Estado. [atualizado 2009 set 08; citado 2013 jan 21]. Disponível em: <http://www.abril.com.br/noticias/ciencia-saude/total-clinicas-reproducao-humana-dobra-5-anos-519749.shtml>

Alvis N, Mattar S, Garcia J, Conde E, Diaz A. Infecciones de transmisión sexual en un grupo de alto riesgo de la ciudad de Montería, Colombia. *Rev. Salud Publica, Bogotá*, 2007;9(1):86-96.

Approbato FC, Approbato MS, Florencio R, Maia MCS, Silva TM. Razão de chance elevada para gravidez ectópica em pacientes com obstrução tubária atendidas em clínica de fertilização assistida. *JBRA Assist. Reprod*. 2012;16(1):32-34.

Arráiz N, Sánchez MP, Sanz E, Bermúdez V, Urdaneta B, Prieto C, Escalona C, Mujica A, Mujica E. Infecciones de transmisión sexual curables en trabajadoras sexuales en una población del estado Zulia, Venezuela. *Rev. Soc. Venez. Microbiol, Venezuela*; 2011; 31(1):20-25.

Bayrampour H, Heaman M, Duncan KA, Tough S. Advanced maternal age and risk perception: a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;19:12-100.

Belda JW; Shiratsu R; Pinto V. Approach in sexually transmitted diseases. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2009;84:151-159.

Benzaken AS, Sales DN, Junior JILP, Pedrosa VL, García EG. Prevalência da Infecção por Clamídia e Gonococo em Mulheres Atendidas na Clínica de DST da Fundação Alfredo da Matta, Manaus, Amazonas. *J bras Doenças Sex Transm* 2010;22(3):129-134.

Brasil. [site na Internet]. Resolução N°196/96. [citado 2011 jun 20]. 1997. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br>

Brooks, G. F.; Carroll, K. C.; Butel, J. S.; Morse, S. A. *Microbiologia médica*. 24. ed. Rio de Janeiro. 2009. p.295-305.

Bruce E, Bauai L, Masta A, Rooney PJ, Panu M, Sapuri M, Keogh L, Kaldor J, Fairley CK. A cross-sectional study of reported symptoms for sexually transmissible infections among female sex workers in Papua New Guinea. *Sexual Health*. 2010;7(1):71-76.

* A apresentação das referências seguiu os modelos propostos nos Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – International Committee of Medical Journals Editors – Vancouver.

Cevrioglu AS, Degirmenci B, Acar M, Yilmazer M, Erol D, Kahraman A. Examination of changes caused by tubal sterilization in ovarian hormone secretion and uterine and ovarian artery blood flow rates. *Contraception* 2004;70:467-473.

CDC. 2002. Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections. *MMWR* 51. 2002. Disponível em: <http://www.cdc.gov/std/labguidelines/rr5115.pdf>.

CDC. 2008. Sexually transmitted diseases surveillance. STDs in women and infantes: cdc, division of std prevention, national center for hiv/aids, viral hepatitis, std and tb prevention. Disponível em: <http://www.cdc.gov/std/stats08/womenandinf.html>.

Chernesky MA, Hook EW, Martin DH, Lane J, Johnson R, Jordan JA, Fuller D, Willis D, Fine PM, Janda WM, Schachter J. Women Find It Easy and Prefer to Collect Their Own Vaginal Swabs to Diagnose *Chlamydia trachomatis* or *Neisseria gonorrhoeae* Infections. *Sex Trans Dis.* 2005;32:729-733.

Codes J S, Ann CD, Melo NA, Teixeira GG, Leal AS, Silva TJ. Detecção de doenças sexualmente transmissíveis em ambientes clínicos e não clínicos na Cidade de Salvador, Bahia, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, 2006;22(2):325-334.

Cook RL; George K; Lassak M; Tran N; Anhalt JP; Rinaldo CR. Screening for *Chlamydia trachomatis* infection in college women with a polymerase chain reaction assay. *Clin Infect Dis.* 2000;28:1002-1007.

Cook RL, Hutchison SL, Ostergaard L, Braithwaite RS, Ness RB. Systematic review: noninvasive testing for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Ann Intern Med.* 2005;142(11):914-925.

Cordeiro AMC. Infecções ginecológicas e factor tubar da infertilidade. Mestrado Integrado em Medicina Master Degree in Medicine. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto FMUP. Portugal, 2011.

Darj E, Mirembe FM, Råssjö EB. STI-prevalence and differences in social background and sexual behavior among urban and rural young women in Uganda. *Sexual and Reproductive Healthcare.* 2010;1(3):111-115.

Farinati DM; Rigoni MS; Müller MC. Infertilidade: um novo campo da Psicologia da saúde. *Estudos de Psicologia.* Campinas. 2006;23(4):433-439.

Farraj MA, Abusada GM, Saleem AAM, Joaidi AY, Radad RM, Atrash HN, Sabri I N, Essawi TA. Detection of *Neisseria gonorrhoeae* in Palestinian women using polymerase chain reaction. *Asian Biomedicine.* 2010;4(4):637-640.

Fernandes, MAS, Daher G, Nuzzi RXP, Petta CA. Infecção por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* em mulheres atendidas em serviço de planejamento familiar. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(5):235-240.

Freitas NSL, Borborema-Santos CM, Neves DBS, Oliveira CMC, Ferreira JRD, Astolfi-Filho S. High prevalence detection of *Chlamydia trachomatis* by polymerase chain reaction in endocervical samples of infertile women attending university hospital in Manaus-Amazonas, Brazil. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;72(4):220-226.

Franceschi S, Smith JS, Van Brule A, Herrero R, Arslan A, Anh PTH, Bosch FX, Hieu NT, Matos E, Posso H, Qiao YL, Shin HR, Sukvirach S, Thomas JO, Snijders P JF, Muñoz N, Meijer CJLM. Cervical infection with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in women from ten areas in four continents: A cross-sectional study. *Sexually Transmitted Diseases.* 2007;34(8):563-569.

Gameiro S; Silva S; Canavarro MC. A experiência masculina de infertilidade e de reprodução medicamente assistida. *Psicologia, Saúde & Doenças.* Lisboa. 2008;9(2):253-270.

Gare J, Lupiwa T, Suarkia DL, Paniu MM, Wahasoka A, Nivia H, Kono J, Yeka W, ReedeJC, Mgone CS. High prevalence of sexually transmitted infections among female sex workers in the eastern highlands province of Papua New Guinea: Correlates and recommendations. *Sexually Transmitted Diseases.* 2005;32(8)466-473.

Gaydos CA, Quinn TC, Willis D, Weissfeld A, Hook EW., Martin DH, Ferrero DV, Schachter J. Performance of the APTIMA Combo 2 Assay for Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in Female Urine and Endocervical Swab Specimens. *Journal of Clinical Microbiology.* 2003;41(1)304-309.

Gradison M. Pelvic inflammatory disease. *American Family Physician.* 2012;85:(8)791-796.

Gray SMR, Peipert JF. Pelvic Inflammatory Disease in adolescents. *Curr Opin Obst Gynecol.* 2006;18(5):503-510.

Guimarães EM, Guimarães MD, Vieira MA, Bontempo NM, Seixas MS, Garcia MS, Daud LE, Côrtes RL, Alves MF. Lack of utility of risk score and gynecological examination for screening for sexually transmitted infections in sexually active adolescents. *BMC Med.* 2009;11;7:8.

Halbe HW; Cunha DC. Doença inflamatória pélvica. *Revista diagnóstico e tratamento.* São Paulo, 2010;15(3)106-109.

Handsfield HH; Sparling PF. Principles and practice of infectious diseases. 4. ed. Churchill Livingstone, 1995. p.1909-1927.

Hardwick C, White D, Osman H. An audit of the results of the Roche Amplicor gonorrhoea test on female genital samples - A cheaper and more sensitive method than culture in an urban English population. *Int J STD AIDS.* 2007;18(5):347-348.

Herzog SA, Heijne JCM, Althaus CL, Low N. Describing the Progression From *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* to Pelvic Inflammatory Disease:

Systematic Review of Mathematical Modeling Studies. Sexually Transmitted Diseases. 2012;39(8):628-637.

Ho MK, Lo JY, Lo AC, Cheng FK, Chan FK. Evaluation of replacing the existing diagnostic strategy for *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infections with sole molecular testing of urine specimens in a sexually transmitted infection clinic setting. Sex Transm Infect. 2009;85:322-325.

Hoebe CJ, Rademaker CK, Brouwers EE, Waabeek HL, Bergen JE. Acceptability of self-taken vaginal swabs and first-catch urine samples for the diagnosis of urogenital *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* with an amplified DNA assay in young women attending a public health sexually transmitted disease clinic. Sex Transm Dis. 2006;33(8):491-495.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2010 [site de internet]. Disponível em: www.ibge.gov.br

Jalil EM, Pinto VM, Benzaken AS, Ribeiro D, Oliveira EC, Garcia EG, Moherdau F, Barbosa MJ. Prevalence of *Chlamydia* and *Neisseria gonorrhoeae* infections in pregnant women in six Brazilian cities. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2008;30(12):614-619.

Jeptcott AE. Microbiological diagnosis of gonorrhea. Genitourin Medicine Journal. 1997;73:245-252.

Kenny LC, Lavender T, McNamee R, O'Neill SM, Mills T, Khashan AS. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. PLoS One. 2013;8(2):565-583.

Klonoff-Cohen H; Chu E; Natarajan L; Sieber W. A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. Fertil Steril. San Diego, 2001;76(4):675-687.

Koneman WE, Winn WC, Allen SD, Janda WM, Procop GW, Chreckengerger PC, Woods GL. Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido. 6 ed. Rio de Janeiro; 2008. p.561-603.

Laboratório de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas, Goiânia, 2011. Infertilidade masculina e feminina. Disponível em: <http://www.hc.ufg.br/labrep>

Lan PT, Lundborg CS, Sihavong A, Phuc HD, Unemo M, Chuc NTK, Khang TH, Mogren I. Reproductive tract infections including sexually transmitted infections: a population-based study of women of reproductive age in a rural district of Vietnam. Sex Transm Infect 2008;84:126-132.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Ann Intern Med 2009;151:65-94.

Lopes VMS. Personalidade e ajustamento emocional na infertilidade. Repositório do ISPA - Instituto Universitário. 2008. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.12/634>

Luppi CG, Oliveira RLS, Veras MA, Lippman AS, Jones H, Jesus CH, Pinho AA, Ribeiro MC, Filho HC. Diagnóstico precoce e os fatores associados as infecções sexualmente transmissíveis em mulheres atendidas na atenção primária. *Revista brasileira de epidemiologia*. 2011;14(3):467-477.

Maia MCS, Approbato MS, Florencio R, Silva TM, Approbato FC. Chlamydia trachomatis: consequências na saúde reprodutiva da mulher. *JBRA Assist. Reprod*. 2011;15(6):30-35.

Martins TA, Bello PY, Pontes LRSK, Costta LV, Miralles IS, Queiroz TRBS. As doenças sexualmente transmissíveis são problemas entre gestantes no Ceará. *J Bras Doenças Sex Transm*. 2004;16:50-58.

Mawu FO, Davies SC, McKechnie M, Sedyaningsih ER, Widihastuti A, Hillman RJ. Sexually transmissible infections among female sex workers in Manado, Indonesia, using a multiplex polymerase chain reaction-based reverse line blot assay. *Sex Health*. 2011;8(1):52-60.

MS - Ministério da Saúde. Cultura, isolamento e identificação da *Neisseria gonorrhoeae*.- Série TELELAB. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS. Brasília, p. 72. 1997.

MS - Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Prevalências e frequências relativas de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) em populações selecionadas de seis capitais brasileiras, 2005. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids - Brasília : Ministério da Saúde, 2008. p.224.

MS - Ministério da saúde [site na Internet]. São Paulo, 2011. [citado 2013 jan 10]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/sas/mac/area.cfm?id_area=832

MS - Ministério da Saúde [site na Internet]. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais DST no Brasil. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011 [citado 2011 mar 18]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/dst-no-brasil>

Morales P; Reyes P; Vargas M. Infection of Human Fallopian Tube Epithelial Cells with *Neisseria gonorrhoeae* Protects Cells from Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Apoptosis. *Infection and Immunity*. 2006;74(6):3643–3650.

Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiologia médica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2006. p.303-314.

Nasution TA, Cheong SF, Lim CT, Leong EW, Ngeow YF. Multiplex PCR for the detection of urogenital pathogens in mothers and newborns. *The Malaysian journal of pathology*. 2007;29(1):19-24.

Nicolau AI, Moraes ML, Lima DJ, Aquino PS, Pinheiro AK. Tubal ligation: the characterization of sterilized users of a public service. *Rev Esc Enferm USP*. 2011;45:55-61.

Norgen [site de internet]. Canadá. [citado 2012 fev 25]. Disponível em: <http://www.norgenbiotek.com>

Ovalle A, Martínez MA. Infecciones genitales. E. Guzmán (Editor). Selección de temas en Gineco-obstetricia. Tomo II. Publiimpacto 2008;875-923.

Oliveira FA, Pflieger V, Lang K, Heukelbach J, Miralles I, Fraga F, Sousa A, Stoffler-Meilicke M, Ignatius R, Kerr LFF, Feldmeier H. Sexually transmitted infections, bacterial vaginosis, and candidiasis in women of reproductive age in rural Northeast Brazil: a population-based study. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102(6):751-756.

Palmer HM, Mallinson H, Wood RL, Herring AJ. Evaluation of the Specificities of Five DNA Amplification Methods for the Detection of *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Clin. Microbiol*. 2003;41(2):835.

Pantoja M, Campos EA, Pitta DR, Gabiatti JE, Bahamondes MV, Fernandes AMS. Prevalência de infecção por *Chlamydia trachomatis* em mulheres candidatas à fertilização in vitro em serviço público de referência do Estado de São Paulo. *Rev. bras. ginecol. obstet*. 2012;34(9):425-431.

Penna GO; Hajjar LA; Braz TM. Gonorréia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Brasília, 2000;33:451-464.

Peter NG, Clark LR, Jaeger JR. Fitz-Hugh-Curtis syndrome: A diagnosis to consider in women with right upper quadrant pain. *Cleveland clinic journal of medicine*. 2004;71(3):233-239.

Piazzetta RCPS; Carvalho NS; Andrade RP; Piazzetta G; Piazzetta SR; Carneiro R. Prevalência da infecção por *Chlamydia Trachomatis* e *Neisseria gonorrhoea* em mulheres jovens sexualmente ativas em uma cidade do Sul do Brasil. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. Rio de Janeiro, 2011;33(11):328-333.

Ramos MC, Becker, D, Germany C, Sander MA, Stein A, Fagundes RA, Filgueira A, Cestari T. Estudo populacional de prevalência de *chlamydia trachomatis* e *neisseria gonorrhoeae* por PCR em urina de mulheres residentes em Vila Popular atendidas por Serviço de Saúde Comunitária em Porto Alegre, Brasil. *J Bras Doenças Sex Transm*. 2003;15(2):20-25.

Rampersad J, Wang X, Gayadeen H, Ramsewak S, Ammons D. In-house polymerase chain reaction for affordable and sustainable *Chlamydia trachomatis* detection in Trinidad and Tobago. *Rev Panam Salud Publica*. 2007;22(5): 317-322.

Råssjö EB, Kambuğu F, Tumwesigye MN, Tenywa T, Darj E. Prevalence of sexually transmitted infections among adolescents in Kampala, Uganda, and theoretical

models for improving syndromic management. *Journal of Adolescent Health*. 2006; 38:(3):213-221.

Redlara – Rede Latinoamericana de Reproducción Assistida. Glossário revisado da terminologia das técnicas de reprodução assistida (TRA). Comitê Internacional para normatização da Tecnologia Reprodutiva Assistida (ICMART) e Organização Mundial da Saúde (OMS). 2010.

Ribeiro S, Tormena RA, Bedin AAS, Cassiana RGG, Izzo CR, Nelson CS, Pinotti JA. Reanastomose Tubária Laparoscópica: Resultados Preliminares. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* Rio de Janeiro. 2002;24(5):337-341.

Rodrigues MM, Fernandes PÁ, Haddad JP, Paiva MC, Souza Mdo C, Andrade TC, Fernandes AP. Frequency of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* species in cervical samples. *J Obstet Gynaecol*. 2011;31(3):237-241.

Ross J. An update on pelvic inflammatory disease. *Sexual Transmitted Infection*. 2002;78(1):18–19.

Ryan C, Kudesia G, McIntyre S, Davies S, Zadik P, Kinghorn GR. BD ProbeTec ET assay for the diagnosis of gonorrhoea in a high-risk population: a protocol for replacing traditional microscopy and culture techniques. *Sex Transm Infec.* 2007;83:170-180.

Sampaio RFE; Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Revista brasileira de fisioterapia, São Carlos*, 2007;11(1):83-89.

Samrsla M, Nunes JC, Kalume C, Cunha ACR, Garrafa V. Expectativa de mulheres à espera de reprodução assistida em hospital público do DF - estudo bioético. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2007;53(1):47-52.

Schachter J, McCormack WM, Chernesky MA, Martin DH, Pol BVD, Rice PA, Hook EW, Stamm WE, Quinn TC, Chow JM. Vaginal swabs are appropriate specimens for diagnosis of genital tract infection with *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 2003;4:3784-3789.

Shahcheraghi F, Shafiei M, Valadkhani Z. Detection of *Neisseria gonorrhoeae* from vaginal swabs of Ewin, Rajaii shahr, Karaj and Varamin female prisoners by PCR and culture methods. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2010;13(4):198-200.

Sullivan EA, Abel M, Tabrizi S, Garland SM, Grice A, Pomerol G, Taleo H, Chen S, Kan K, O'Leary M, Kaldor J. Prevalence of sexually transmitted infections among antenatal women in Vanuatu, 1999-2000. *Sexually Transmitted Diseases*. 2003;30(4):362-366.

Sullivan EA, Koro S, Tabrizi S, Kaldor J, Pomerol G, Chen S, O'Leary M, Garland SM. Prevalence of sexually transmitted diseases and human immunodeficiency virus

among women attending prenatal services in Apia, Samoa. *Int J STD AIDS*. 2004;15(2):116-119.

Toyer AL, Trignol-Viguié N, Mereghetti L, Joly B, Blin E, Body G, Goudeau A, Lanotte P. Interest of simultaneous Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae screening at the time of preabortion consultation. *Contraception*. 2012;86(5):572-576.

Vall-Mayans M, Villa M, Saravanya M, Loureiro E, Meroño M, Arellano E, Sanz B, Saladié P, Andreu A, Codina MG. Sexually transmitted Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and HIV-1 infections in two at-risk populations in Barcelona: female street prostitutes and STI clinic attendees. *Int J Infect Dis*. 2007;11(2):115-122.

Wiesenfeld HC, Sweet RL, Ness RB, Krohn MA, Amortegui AJ, Hillier SL. Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease. *Sexually Transmitted Diseases*. 2005;32(7): 400-405.

Whiley DM, Tapsall JW, Sloots TP. Nucleic acid amplification testing for Neisseria gonorrhoeae. *J Molec Diag*. 2006;8:1-15.

WHO - World Health Organization. [site na Internet]. Global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections: 2006 - 2015: breaking the chain of transmission. Acessado em 10.05.2012. Disponível em: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241563475/en/>.

WHO – World Health Organization. [site na Internet]. Current Practices and controversies in Assisted Reproduction. 2002. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/9241590300.pdf>

WHO - World Health Organization. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections. Overview and estimates. Geneva: World Health Organization; 2001. Disponível em: http://www.who.int/hiv/pub/sti/who_hiv_aids_2001.02.pdf

Wiwanitkit V. Gonorrheal infection, pelvic inflammatory disease and spinal disability. *Sexuality and Disability*. 2008;26(1):47-49).

ANEXOS

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética

Anexo 2 – Normas de publicação da JBRA Assisted Reproduction

Anexo 3 – Carta ao editor da submissão do artigo 1 para revista jornal brasileiro de reprodução assistida

Anexo 4 – Formulário estruturado da pesquisa “Estudo de Prevalência da Infecção por *Neisseria gonorrhoeae* em mulheres inférteis no Laboratório de Reprodução do Hospital das Clínicas de Goiânia – Goiás”

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética



PROTOCOLO CEP/HC/UFG Nº 196/2011

Goiânia, 03/04/2012

TÍTULO: *Estudo da infecção gonocócica em mulheres inférteis através de técnicas diagnósticas sorológicas e biomoleculares.*

INVESTIGADORA RESPONSÁVEL: *Biomédica: Lillian Borges Fernandes*

ORIENTADOR: *Dr. Marco Túlio Antônio Garcia Zapata*

CO-ORIENTADOR: *Dr. Mário Approbato*

COLABORADORA: *Graduanda: Ana Berquê Peleja*

Área Temática: *Grupo III*

Instituição proponente: *Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás*

Local de Realização: *Hospital das Clínicas/UFG- Laboratório de Reprodução Humana*


Área de conhecimento: *Ciências Biológicas/Microbiologia*

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa **analisou** e **aprovou** o projeto de pesquisa acima referido, juntamente com os documentos apresentados e o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes.

Informamos que **não há** necessidade de aguardar o parecer da CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa para iniciar a pesquisa.

O pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/HC/UFG, relatórios semestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusão (ões) e publicação (ões).

O CEP/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 196/96 (*Manual Operacional Para Comitês de Ética em Pesquisa - Item 13*).


Farm. José Mário Coelho Moraes
Coordenador do CEP/HC/UFG

P. AVENIDA, S/Nº, SETOR LESTE UNIVERSITÁRIO - CEP: 74605-050 - FONE: 3269.8338 - FAX: 3269.8426
GOIÂNIA - GOIÁS

Anexo 2 – Normas de publicação dos respectivos periódicos

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DA REVISTA JORNAL BRASILEIRO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA



DIRETRIZES PARA AUTORES

INFORMAÇÕES GERAIS

1. O JBRA Assisted Reproduction (JBRA Assist. Reprod) é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida (SBRA – www.sbra.com.br) e da Rede Latinoamericana de Reprodução Assistida (www.redlara.com) para conteúdos científicos, com periodicidade bimestral. É dirigido a especialistas e pesquisadores em saúde, particularmente ginecologistas, andrologistas, biólogos, urologistas e embriologistas. São aceitos para avaliação estudos básicos e clínicos nas áreas de reprodução assistida, infertilidade, genética reprodutiva, imunologia reprodutiva, andrologia, microbiologia reprodutiva, laboratório em reprodução assistida e endocrinologia ginecológica, sob a forma de artigos originais, artigos de revisão, artigos de atualização e relatos de caso (conforme detalhamento a

seguir). Os artigos podem ser submetidos nos idiomas português, espanhol ou inglês. Autores interessados em traduzir seu artigo para inglês podem solicitar um orçamento de tradução ao J Bras Rep Assist.

2. Artigos submetidos ao JBRA Assisted Reproduction devem ser inéditos, isto é, não devem ter sido publicados nem submetidos para análise por outras revistas, no todo ou parcialmente. Em casos de figuras já publicadas, autorização deve ser obtida e a fonte deve ser citada. Uma vez publicados, os artigos passam a ser de propriedade da SBRA.

3. As Instruções para Autores do JBRA Assisted Reproduction incorporam as recomendações dos Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. A versão completa do texto está disponível em www.icmje.org. Manuscritos que estiverem em desacordo com as instruções aqui apresentadas serão devolvidos para a incorporação de ajustes antes da avaliação pelo Conselho Editorial.
4. Todo artigo publicado no JBRA Assisted Reproduction passa pelo processo de revisão por especialistas (peer review). Os artigos submetidos são primeiramente encaminhados aos editores para uma avaliação inicial quanto ao escopo do trabalho e às exigências editoriais do Jornal. Se a avaliação é positiva, o artigo é enviado a dois revisores especialistas na área pertinente. Todo o processo é anônimo, ou seja, os revisores são cegos quanto à identidade dos autores e seu local de origem e vice-versa. Após a avaliação do artigo pelos revisores, os artigos podem ser aceitos sem modificações, recusados ou devolvidos aos autores com sugestões de modificações, sendo que cada artigo pode retornar várias vezes aos autores para esclarecimentos e modificações, sem que isso implique necessariamente a aceitação futura do trabalho.
5. O número de autores de cada manuscrito fica limitado a seis. O conceito de co-autoria implica contribuição substancial na concepção e planejamento do trabalho, análise e interpretação dos dados e redação ou revisão crítica do texto. Contribuições significativas feitas ao estudo, mas que não se enquadram nesses critérios, podem ser citadas na seção de agradecimentos.
6. Artigos de pesquisas clínicas (clinical trials) devem ser registrados em um dos Registros de Ensaio Clínico validados pelos critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde e pelo International Committee of Medical Journal Editors (por exemplo, www.actr.org.au, www.clinicaltrials.gov, www.ISRCTN.org, www.umin.ac.jp/ctr/index/htm e www.trialregister.nl). O número de identificação do estudo deverá ser apresentado ao final do resumo.
7. Para textos que forem aceitos para publicação, uma declaração, assinada por todos os autores deverá ser enviada à revista, contendo as seguintes informações:
- a) o manuscrito é original;
 - b) o manuscrito não foi publicado nem submetido a outra revista, nem o será se vier a ser publicado no JBRA Assisted Reproduction;
 - c) todos os autores participaram ativamente na elaboração do estudo e aprovaram a versão final do texto;

d) situações de potencial conflito de interesse (financeiro ou de outra natureza) estão sendo informadas;

e) foi obtida aprovação do estudo pelo comitê de ética da instituição à qual o trabalho está vinculado (para artigos que relatam dados de pesquisa experimental);

f) foi obtido consentimento informado dos pacientes incluídos no estudo (quando aplicável). As informações sobre a aprovação do estudo por comitê de ética e a obtenção de consentimento informado também devem constar na seção Métodos do artigo.

8. Antes da publicação dos artigos aceitos, os autores correspondentes receberão, via e-mail, em arquivo PDF, o artigo editorado para aprovação. Nessa fase, as correções devem limitar-se a erros tipográficos, sem alteração do conteúdo do estudo. Os autores deverão devolver as provas aprovadas via e-mail ou fax até 48 horas após o recebimento da mensagem.

TIPOS DE ARTIGOS PUBLICADOS

Artigos originais. Trabalhos resultantes de pesquisa científica que apresentam dados originais sobre aspectos experimentais ou observacionais de caráter médico, biológico, bioquímico e psicossocial e incluem análise estatística descritiva e/ou inferências de dados próprios. Esses artigos têm prioridade para publicação. Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, abstract e keywords, texto (dividido nas seções Introdução, Métodos, Resultados, Discussão ou equivalentes, Conclusões), agradecimentos (se aplicável), lista de referências (máximo de 40), tabelas (se houver), legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Artigos de revisão. Trabalhos que têm por objetivo resumir, analisar, avaliar ou sintetizar trabalhos de investigação já publicados em revistas científicas. Devem incluir síntese e análise crítica da literatura levantada e não ser confundidos com artigos de atualização. Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, abstract e keywords, texto, lista de referências, tabelas (se houver), legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Artigos de atualização ou opinião. Trabalhos que relatam informações geralmente atuais sobre tema de interesse para determinadas especialidades (por exemplo, uma nova técnica ou método). Têm características distintas de um artigo de revisão, visto que não apresentam análise crítica da literatura. Devem ser compostos de: página de

rostos, resumos e palavras-chave, abstract e keywords, texto, lista de referências, tabelas (se houver), legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Relatos de caso. Artigos que representam dados descritivos de um ou mais casos, explorando um método ou problema através de exemplo(s). Os casos escolhidos devem ser de grande interesse, com doença ou evolução incomuns ou submetidos a tratamentos inusitados ou alternativos.

Podem envolver humanos ou animais e devem apresentar as características do indivíduo estudado (sexo, idade, etc.). Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, abstract e keywords, texto (dividido nas seções Introdução, Descrição do caso e Discussão ou equivalentes), lista de referências, legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Cartas ao leitor. Cartas ao editor comentando, discutindo ou criticando os artigos publicados no JBRA Assisted Reproduction serão bem recebidas e publicadas desde que aceitas pelo Conselho Editorial. Devem ser compostas de: título, nome do autor, identificação da publicação que está sendo comentada e lista de referências (se houver). Recomendase um máximo de 500 palavras, incluindo referências. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada juntamente com a carta.

PREPARAÇÃO DOS ORIGINAIS

Utilize preferencialmente o processador de texto Microsoft Word®. Os trabalhos devem ser digitados em fonte Times New Roman tamanho 12, espaço simples, alinhados à esquerda, iniciando cada seção em página nova, na seguinte ordem: página de rosto, resumo e palavras-chave, abstract e keywords, texto, agradecimentos, lista de referências, tabelas, legendas de figuras e figuras. Todas as páginas devem ser numeradas. Siglas devem ser definidas por extenso na primeira ocorrência no texto; após a primeira ocorrência, somente a sigla deverá ser utilizada. No resumo, o uso de siglas deve ser evitado. Substâncias devem ser apresentadas utilizando seu nome genérico. Se relevante, o nome comercial da substância e o fabricante podem ser informados entre parênteses. A apresentação de unidades de medida deve seguir o sistema internacional (SI). Genes de animais devem ser apresentados em itálico com inicial maiúscula (exemplo: Sox2); genes de seres humanos também devem ser apresentados em itálico, porém com todas as letras maiúsculas (exemplo: SOX2). Proteínas devem seguir o mesmo padrão de maiúsculas/minúsculas, porém sem itálico.

PÁGINA DE ROSTO

A página de rosto deve conter:

- Título conciso e explicativo, representando o conteúdo do trabalho, em português e inglês
- Título resumido (máximo de 40 caracteres)
- Nomes dos autores
- Afiliação dos autores, indicando departamento/unidade, instituição e região geográfica
- Nome da instituição onde o trabalho foi executado
- Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos
- Congressos onde o estudo foi apresentado
- Nome, endereço, telefone, fax e email do autor correspondente

RESUMO E ABSTRACT

Todos os trabalhos devem apresentar um resumo em português e um abstract em inglês. Trabalhos escritos em espanhol devem apresentar, além do resumo no idioma original, também um resumo em português e um abstract em inglês. O conteúdo dos textos deve ser idêntico, e não deve ultrapassar 250 palavras. Para artigos originais, o resumo deve ser estruturado como segue: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Para relatos de caso, artigos de revisão e artigos de atualização, o resumo não deve ser estruturado. Deve-se evitar o uso de abreviações no resumo, e não devem ser citadas referências. Logo após o resumo/abstract/resumen, deverão ser apresentadas de três a seis palavras-chave que sejam integrantes da lista de Descritores em Ciências da Saúde (<http://decs.bvs.br>).

AGRADECIMENTOS

Esta seção é dedicada a reconhecer o trabalho de pessoas que tenham colaborado intelectualmente, mas cuja contribuição não justifica co-autoria, ou de pessoas ou instituições que tenham dado apoio material.

REFERÊNCIAS

No texto, as citações serão identificadas entre parênteses, pelo sobrenome do autor seguido do ano de publicação.

Exemplos: um autor (Steptoe, 1978), dois autores (Edwards & Steptoe, 1980), mais de dois autores (Van Steirteghem et al., 1988).

A lista de referências deve ser apresentada em ordem alfabética (último sobrenome de cada autor seguido das duas primeiras iniciais), e não deve ser numerada.

Trabalhos do mesmo autor devem ser ordenados cronologicamente; trabalhos de mesmo autor e ano devem ser identificados com letras após o ano (2000a, 2000b, etc.). A apresentação das referências seguirá os modelos propostos nos Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (ver exemplos a seguir). Todas as referências citadas na lista devem ser mencionadas no texto e vice-versa.

1. Artigo de periódico

Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87:737-56.

2. Livro

Wolf DP, Quigley MM, eds. *Human in vitro fertilization and embryo transfer.* New York: Plenum Press; 1984.

3. Capítulo de livro

Simpson JL. Gonadal dysgenesis and sex abnormalities: phenotypic-karyotypic correlations. In: Vallet HL, Porter IH, eds. *Genetic mechanisms of sexual development.* New York: Academic Press; 1979. p. 365-77.

4. Artigo de revista eletrônica

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [revista eletrônica].* 2002 Jun [citado 2002 ago 12];102(6):[aproximadamente 3p.]. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

5. Artigo publicado na Internet:

Wantland DJ, Portillo CJ, Holzemer WL, Slaughter R, McGhee EM. The effectiveness of web-based vs. non-web-based interventions: a meta-analysis of behavioral change outcomes. *J Med Internet Res.* 2004;6(4):e40. Disponível em: <http://www.jmir.org/2004/4/e40/>. Acessado: 29/11/2004.

6. Site

OncoLink [site na Internet]. Philadelphia: University of Pennsylvania; c1994-2006. [atualizado 2004 set 24; citado 2006 mar 14]. Disponível em: <http://cancer.med.upenn.edu/>.

7. Software

Smallwaters Corporation. *Analysis of moment structures: AMOS [software].* Version 5.0.1. Chicago: Smallwaters; 2003.

TABELAS E FIGURAS

Tabelas e figuras (gráficos, fotografias, etc.) devem ser numeradas em algarismos arábicos conforme a ordem de aparecimento no texto e devem ter legendas individuais, apresentadas ao final do trabalho. Cada tabela e figura deve ser submetida em folha separada. Nas tabelas, deverão ser utilizadas apenas linhas horizontais, e cada dado deverá constar em uma célula independente. Explicações sobre itens das tabelas devem ser apresentadas em notas de rodapé identificadas pelos seguintes símbolos, nesta seqüência: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Figuras em geral (gráficos, fotografias, etc.) serão publicadas em preto e branco. Despesas com a eventual reprodução de fotografias em cor serão de responsabilidade do autor. Figuras podem ser submetidas eletronicamente, nas extensões .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi (para possibilitar uma impressão nítida), ou por correio (ver instruções de envio mais adiante). Todas as figuras enviadas pelo correio devem ser identificadas no verso com o uso de etiqueta colante contendo o nome do primeiro autor, o número da figura e uma seta indicando o lado para cima. Fotografias escaneadas não serão aceitas; fotografias em papel devem ser encaminhadas pelo correio. Fotografias de pacientes não devem permitir sua identificação. Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões. Figuras já publicadas e incluídas em artigos submetidos devem indicar a fonte original na legenda e devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos (editora ou revista).

ENVIO/SUBMISSÃO DE ARTIGOS

Os artigos devem ser submetidos preferencialmente por email (journalsbra@cmb.com.br). Texto e figuras devem ser enviadas como um anexo à mensagem. Figuras (exclusivamente gráficos e fotografias digitais) podem ser enviadas nas extensões .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi e tamanho máximo total (do conjunto de figuras) de 3 MB. Se a submissão por email não for possível, duas cópias do texto e figuras devem ser enviadas para o endereço a seguir: Profa. Dra. Maria do Carmo Borges de Souza Editora do Jornal Brasileiro de Reprodução Assistida Centro Médico BarraShopping Av. das Américas, 4666, salas 312/313 CEP 22649-900 – Rio de Janeiro, RJ Fone: (21) 2430.9060 Fax: (21) 2430.9070

ANEXO 3 – CARTA AO EDITOR DA REVISTA JORNAL BRASILEIRO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Ilm. Profa. Dra. Maria do Carmo Borges de Souza

Editor-Chefe

Jornal Brasileiro de Reprodução Assistida

Prezado Editor,

Ficariamos muito gratos se este artigo de revisão “**Prevalência de *Neisseria gonorrhoeae* em mulheres assintomáticas: Revisão Sistemática da Literatura**” pudesse ser considerado para publicação. Este material é original e não foi publicado anteriormente, nem está sendo considerado para publicação em outro lugar, neste ou em outro idioma. Todo o trabalho publicado anteriormente, citado neste artigo, foi plenamente reconhecido. Este material submetido foi lido e aprovado por todos os autores, que têm contribuído substancialmente para o trabalho e para o manuscrito.

Atenciosamente

Os autores

Autor correspondente:

Liliam Borges Fernandes

Mestranda em Ciências da Saúde- Universidade Federal de Goiás

Endereço: Rua S-6 , nº 253, apt. 602. Residencial Vale Verde

Setor Bela Vista – CEP: 74823-470. Goiânia- Goiás, Brasil

Telefone para contato: (62) 81291721 - e-mail: liliambf@hotmail.com

Co-autor:

Marco Tulio Antonio García-Zapata

Prof. Dr. PhD em Medicina Tropical – Professor titular do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás

Endereço: IPTSP- Rua 235 s/n. Setor Universitário CEP 74605050

Goiânia-Goiás Brasil

Fone: (62) 32096109 - e-mail: mctulianglobal@gmail.com

Fax: (62) 32096363

Sem financiamento externo

