

RECOMENDAÇÕES

**SBU**

2012

# DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (DST)



SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA

**RECOMENDAÇÕES**

**SBU**

## **Coordenação**

Aguinaldo Cesar Nardi

Marcus Vinicius Sadi

Archimedes Nardoza Júnior

Luis Augusto Seabra Rios

José Carlos Truzzi

## **Departamento de DST**

Coordenador Geral: Sylvio Quadros Mercês Júnior

Membros: Homero Gustavo de Campos Guidi

Júlio José Máximo de Carvalho

Alberto Rosenblatt



SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA

## Diretoria Executiva

### Presidente

Dr. Aguinaldo Cesar Nardi

### Vice-Presidente

Dr. Eugenio Augusto Costa de Souza

### Secretário Geral

Dr. Pedro Cortado

### 1º Secretário

Dr. Henrique da Costa Rodrigues

### 2º Secretário

Dr. Antonio de Moraes Júnior

### 3º Secretário

Dr. Márcio Josbete Prado

### 1º Tesoureiro

Dr. Samuel Dekermacher

### 2º Tesoureiro

Dr. Sebastião José Westphal

### 3º Tesoureiro

Dr. João Batista Gadelha de Cerqueira

### Diretor de Pesquisas

Dr. Eduardo Franco Carvalhal

### Diretor de Comunicação

Dr. Carlos Alberto Bezerra

## Conselho de Economia

### Presidente

José Maria Ayres Maia

### Membros

Salvador Vilar Correia Lima

Manoel Juncal Pazos

Paulino Granzotto

Geraldo Ferreira Borges Jr.

### Suplentes

David Lopes Abelha Jr.

Francisco Ribeiro R. da Silva

## **Autores**

Alberto Rosenblatt

Júlio José Máximo de Carvalho

Homero Gustavo de Campos Guidi

Sylvio Quadros Mercês Júnior



**Prezado Associado,**

O papel da SBU transcende a esfera da educação continuada, influenciando nossas condutas e a relação médico-paciente. O avanço do conhecimento urológico ocorre de forma muito rápida e nos impõe uma atualização constante; além de uma análise criteriosa da literatura internacional.

A escolha da conduta e a informação aos nossos pacientes devem ser prioridade absoluta na nossa prática diária. As nossas diretrizes necessitavam de uma atualização para se adequar ao contexto atual do trabalho urológico.

A diretoria da SBU, preocupada com esta lacuna, organizou por meio da Escola Superior de Urologia, em sintonia com todos os departamentos, este importante trabalho, que irá beneficiar todos os urologistas brasileiros.

Agradecemos o esforço de todos os envolvidos neste projeto, em especial, os doutores Archimedes Nardoza Jr. e José Carlos Truzzi, que coordenaram os trabalhos.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Aginaldo Nardi'.

Aginaldo Nardi  
Presidente SBU

# Projeto Recomendações

O Projeto Recomendações SBU 2012 foi elaborado pelos Departamentos da Sociedade Brasileira de Urologia e seguiu o padrão do Projeto Diretrizes, uma iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e do Conselho Federal de Medicina, que tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico.

As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do

médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

### **Metodologia empregada na elaboração**

Diversas orientações para elaboração de diretrizes são encontradas na rede da Internet, mostrando pequena variação metodológica na dependência do país de origem. A metodologia

selecionada no presente projeto buscou a padronização de texto objetivo e afirmativo sobre procedimentos diagnósticos, terapêuticos e preventivos, recomendando ou contraindicando condutas, ou ainda apontando a inexistência de informações científicas que permitam a recomendação ou a contraindicação. As referências bibliográficas são citadas numericamente por ordem de entrada no texto, seguidas do grau de recomendação A, B, C ou D. A classificação do grau de recomendação, que corresponde à força de evidência científica do trabalho, foi fundamentada nos centros de medicina-baseada-em-evidências do “National Health Service” da Grã-Bretanha e do Ministério da Saúde de Portugal.

Todos os graus de recomendação, incluindo-se o “D”, são baseados em evidência científica. As diferenças entre o A, B, C e D devem-se exclusivamente ao desenho empregado na geração da evidência.

A correspondência entre o grau de recomendação e a força de evidência científica é descrita em detalhes na Tabela 1 e está resumida a seguir:

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

A utilização do grau de recomendação associado à citação bibliográfica no texto tem como objetivos principais: conferir transparência à procedência das informações, estimular a busca de evidência científica de maior força, introduzir uma forma didática e simples de auxiliar a avaliação crítica do leitor, que arca com a responsabilidade da decisão frente ao paciente que orienta.

## Capítulo 1

# Verrugas Genitais, Condiloma Acuminado e Papilomavírus (HPV)

O HPV está relacionado com lesões exofíticas (verrucosas) anogenitais em homens e mulheres. Além disso, alguns tipos de HPV também podem originar lesões com potencial oncogênico em vários sítios anatômicos extragenitais em ambos os sexos.

Os tipos de HPV 6 e 11 estão relacionados com verrugas genitais e tem baixo potencial maligno. Os tipos 16 e 18 são considerados de alto risco oncogênico, e estão associados com a maioria dos tumores relacionados com o HPV (câncer de colo do útero, câncer anal, pênis, orofaringe, cabeça e pescoço e pele). O grau de associação do HPV no desenvolvimento de tumores nesses sítios é variável. A relação mais intensa é com o câncer de colo do útero, em que o vírus está envolvido em praticamente 99% dos casos, porém os problemas causados por esse microorganismo na esfera masculina devem ser valorizados. Giuliano <sup>1</sup>

O diagnóstico das lesões causadas pelo HPV é essencialmente clínico.



Nos casos chamados subclínicos:

Peniscopia (Inspeção peniana magnificada após aplicação de solução de ácido acético a 5%)<sup>2</sup> - Método associado à alta incidência de resultados falso-positivos (pênis com processos inflamatórios - contraindicação formal do exame) e falso-negativos<sup>3</sup>, mas é considerado um bom teste para a detecção de lesões tipo condiloma plano, relacionadas com HPV, auxiliando na localização de locais passíveis de biópsia<sup>4</sup>. (C)

Citopatologia diagnóstica - Recomendado para avaliação de parceiros sexuais de mulheres com NIC de alto grau (antigo NIC3)<sup>5</sup>.

Histopatologia (Biópsia) - Indicada nas lesões clinicamente atípicas (sobretudo nos pacientes imunodeprimidos), naqueles que apresentam cronicidade e naqueles que não respondem aos tratamentos usuais. Além disso, a biópsia também deve ser indicada nas lesões que sofreram modificações repentinas na sua forma e/ou coloração.

Biologia molecular - Atualmente não há recomendações consistentes para se realizar testes de biologia molecular em homens. Entretanto, a infecção por HPV em ambos os sexos somente pode ser confirmada através da demonstração do DNA do vírus nos espécimes estudados<sup>6</sup>. Desse modo, os testes de biologia molecular podem ser recomendados nas seguintes circunstâncias:

1. Parceira sexual com recidiva de infecção por HPV e/ou lesões intra-epiteliais anogenitais de alto grau
2. Suspeita clínica de lesões subclínicas recidivantes (i.e., balanopostites de repetição com tratamento adequado e após exclusão de patógenos usuais)
3. Suspeita de lesões pré-malignas do pênis (NIP)

## Tratamento do HPV

O HPV pode persistir de forma latente em tecidos macroscopicamente normais <sup>7,8</sup>. O objetivo primordial do tratamento é a remoção das lesões visíveis. Embora não exista evidência clínica atual de que o tratamento das verrugas genitais possa influenciar positivamente na incidência de cânceres anogenitais em ambos os sexos, o tratamento das lesões visíveis pode reduzir a persistência e a infectividade do DNA-HPV nos tecidos <sup>4</sup> (C). Além disso, a remoção das lesões relacionadas com o HPV pode ajudar a aliviar o impacto psicológico e o estresse psicossocial, frequentemente observado tanto nos pacientes como nas suas parceiras (B).

A escolha do tratamento baseia-se no número, tamanho, morfologia e localização das lesões. Além disso, a experiência do médico com o método de tratamento, a relação custo/benefício, os efeitos adversos e a preferência do paciente são também importantes na tomada de decisão terapêutica.

Os métodos de tratamento podem ser categorizados de acordo com o modo de ação:

### A - Drogas Antimetabólicas

Podofilina a 10-25% em solução alcoólica ou em tintura de Benjoim (C).

Taxa de eliminação - 42-50% <sup>9</sup>

Recorrência - 46-60% <sup>10</sup>

Não recomendável se parceira grávida.

Podofilotoxina 0,15% creme (C).

Taxa de eliminação - 45-70% <sup>11,12</sup>

Recorrência - 38-65% <sup>13</sup>

Boa relação custo/eficácia e tratamento pode ser feito pelo paciente.

Não recomendável se a parceira estiver grávida.

5-fluorouracil (5-FU) (C).  
Taxa de eliminação - 10-50%<sup>14</sup>  
Recorrência - 50%<sup>15</sup>  
Útil nas lesões uretrais.

## **B - Imunomodulação e Terapia Antiviral**

Imiquimode 5% creme (A).  
Taxa de eliminação - 56%<sup>13</sup>  
Recorrência - 13%<sup>13</sup>  
Tratamento de longa duração (o que pode afetar aderência ao tratamento).  
Útil como tratamento adjuvante após terapia destrutiva.  
Não indicado se a parceira estiver grávida.

Interferon (C).  
Taxa de eliminação - 17-67%<sup>10,15,16</sup>  
Recorrência - 9-69%<sup>10,15,16</sup>  
Elevada taxa de efeitos colaterais e custo elevado.

BCG  
Taxa de eliminação - 80%<sup>17</sup>  
Recorrência - sem dados  
Possibilidade de efeitos colaterais e sistêmicos.

Polyphenon E - sinecatequina 15% pomada (A).  
Taxa de eliminação - 58%<sup>14</sup>  
Recorrência - 6-9%<sup>14</sup>  
Tratamento de longa duração (o que pode afetar aderência ao tratamento).  
Custo elevado.  
Não indicado se a parceira estiver grávida.

## **C - Métodos Citodestrutivos**

Eletrocauterização (com ou sem excisão cirúrgica de lesões maiores e/ou pediculadas) (B).  
Taxa de eliminação - 61- 94%<sup>10,18</sup>  
Recorrência - 26-40%<sup>19</sup>  
Boa relação custo-benefício e resultado imediato.

Crioterapia (B).

Taxa de eliminação - 79-88%<sup>20</sup>

Recorrência - 25-39%<sup>19</sup>

Lesões prepuciais tratadas com o método podem apresentar fibrose ou quelóide e discromia.

Vaporização a Laser de CO<sub>2</sub> (B).

Taxa de eliminação - 69-88%<sup>21</sup>

Recorrência - 12 - 30%<sup>19,22</sup>

Método apresenta alto custo. Ideal em imunossuprimidos, lesões meatais e anogenitais externas.

Ácido Tricloroacético (ATA) 80 a 90% (B).

Taxa de eliminação - 70%<sup>23,24</sup>

Recorrência - 18%<sup>25,26</sup>

Eficaz para lesões pequenas e em pequeno número (recidivas)

Aplicação dolorosa, considerar anestésico tópico prévio.

## Circuncisão e HPV

Embora a circuncisão não seja um tratamento específico para as lesões HPV-induzidas, há fortes evidências de que exista uma associação inversa bastante robusta entre a prevalência do HPV e a circuncisão. Em uma metanálise de 21 estudos, envolvendo 8.046 homens circuncidados e 6.336 homens não circuncidados, ficou demonstrado que a circuncisão está associada com uma taxa de probabilidade extremamente reduzida da prevalência do HPV nos homens operados em comparação com aqueles não operados (OR = 0,57, intervalo de confiança 95%). Esses benefícios estendem-se também à mulher quando considerados todos os efeitos deletérios das lesões HPV-induzidas. Recomenda-se, pois, como uma intervenção única valiosa para a redução do espectro dessas doenças, notadamente em países sem programas nacionais de vacinação contra o HPV e/ou programas de rastreamento efetivos do câncer de colo do útero, principal tumor relacionado com o HPV<sup>27</sup> (A).

## Vacina contra o HPV

Existem atualmente duas vacinas profiláticas contra o vírus do papiloma humano. A vacina contra os tipos 6, 11, 16 e 18, chamada quadrivalente (nome comercial Gardasil), foi aprovada em 2006. Já a vacina bivalente, eficaz na proteção contra os tipos 16 e 18 (nome comercial Cervarix) foi aprovada em 2009. As vacinas não contêm o vírus, nem seu DNA, e são denominadas “vírus-like particles”, pois foram obtidas por engenharia genética a partir de uma das proteínas da cápsula viral.

Desde 2006, a vacinação feminina vem sendo disponibilizada de forma assistencial (governamental) e comercial em mais de 60 países, sendo que os estudos que culminaram com os produtos comercializados tiveram início há mais de 12 anos<sup>28-30</sup>.

Em outubro de 2011, o Comitê Nacional de Práticas de Imunizações dos Estados Unidos (ACIP - Advisory Committee on Immunization Practices), órgão ligado ao CDC (Center for Disease Control) recomendou que a vacina quadrivalente contra o HPV seja feita rotineiramente em todos os homens com idade entre 11 e 21 anos e nos HSH entre os 22 e 26 anos, além dos homens HIV positivos não previamente vacinados. Essa diretiva substitui a recomendação anterior, de 2009, que enfatizava que a vacina poderia ser utilizada em indivíduos do sexo masculino para prevenir as verrugas genitais, sem recomendar, contudo, a vacinação de todos os homens<sup>31</sup>.

A recomendação inicial apontava três razões para a sua limitação (em 2009): 1) A vacina, até então, tinha sido documentada como efetiva na prevenção das verrugas genitais; 2) O custo-benefício da vacina em meninos era pobre no seu modelo proposto, diminuindo ainda mais com o crescimento da população feminina já vacinada e, finalmente; 3) Que se deveria dar ênfase na vacinação feminina, como medida mais efetiva na prevenção das infecções HPV-induzidas em termos de saúde pública<sup>31,32</sup>.

No entanto, estudos posteriores demonstraram que o efeito de “imunidade de rebanho”, com cobertura vacinal feminina efetiva somente seria atingido com um índice de cobertura vacinal acima de 70%<sup>33</sup>. Na prática, isso não se verificou, o que torna o custo-benefício da vacinação masculina interessante. Nos Estados Unidos, a cobertura não chega a 40% das meninas e, além disso, a nova recomendação leva em conta as recentes evidências demonstrando que a vacina previne a Neoplasia Intraepitelial Anal em homens, além das verrugas genitais<sup>34,35</sup>.

Atualmente, somente nos Estados Unidos, Áustria e Austrália existe um programa de vacinação para ambos os sexos. Dados referentes à Áustria ainda não estão disponíveis. Nos Estados Unidos e na Austrália, existe a recomendação, mas os programas são muito recentes e sem avaliação disponível. Na Austrália, após o programa vacinal feminino baseado na escola, onde 73% das meninas têm acesso, os dados apontam uma redução na prevalência de verrugas genitais de 59% nas mulheres entre os 12 e 26 anos e de 39% nos homens heterossexuais na mesma faixa etária. A prevalência de verrugas em mulheres não vacinadas e HSH não se alteraram. Esses dados preliminares são animadores em relação ao efeito de longo prazo na redução dos tumores relacionados aos vírus, sendo que a Austrália iniciou a vacinação dos meninos em julho de 2012<sup>33</sup>.

Na Inglaterra, onde houve o uso da vacina bivalente, a cobertura foi de 84% das meninas. No entanto, não houve redução da prevalência de verrugas. Em setembro de 2012, a Inglaterra passará a utilizar a vacina quadrivalente, incluindo os meninos e homens<sup>36</sup>.

Num estudo recente de Hillman e colaboradores envolvendo aproximadamente 3500 homens heterossexuais e 602 HSH (randomizado, duplo-cego, placebo controlado), avaliando imunogenicidade e eficácia da vacina nessa população, os autores demonstraram que 99,2% soroconverteram para os tipos da vacina

após 7 meses. Com três anos de seguimento, 88,9%, 94%, 97,9% e 57% dos indivíduos mantinham a soropositividade, respectivamente para os HPV's 6, 11, 16 e 18. Para todos os tipos de vírus a resposta foi maior em indivíduos da raça negra, comparativamente aos caucasianos e asiáticos. A vacina foi altamente imunogênica em homens dos 16 aos 23 anos de idade, com respostas comparáveis às das mulheres. Além disso, as respostas imunológicas foram consistentes com a eficácia da vacina na prevenção de infecção incidente e persistente do vírus, verrugas genitais e Neoplasia Intraepitelial anal <sup>37</sup>.

Adicionalmente, já há dados de que a vacina efetivamente diminui a incidência de verrugas genitais e das Neoplasias Intraepiteliais Penianas em HSH <sup>38</sup>.

No Brasil, a Vacina Quadrivalente contra o HPV foi liberada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o sexo masculino em 2011, com a recomendação de que ela seja utilizada em todos os meninos e homens entre os 9 e 26 anos, conforme preconizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária Agência <sup>39</sup>.

Em nosso país, por lei, as vacinas não utilizam nomes comerciais.

Apesar disso, a vacina quadrivalente ainda não está disponível no sistema público para ambos os sexos. Não apenas o custo e outros entraves burocráticos de orçamento não permitiram ainda a sua inclusão no rol de vacinas públicas, mas também o modelo sobre o qual deveria ser baseado o programa. Os programas vacinais do Brasil, extremamente eficientes e exemplares, não estão baseados no modelo escolar.

A vacina quadrivalente ainda não está disponível no sistema público para ambos os sexos. Não apenas o custo e outros entraves burocráticos de orçamento não permitiram ainda a sua

inclusão no rol de vacinas públicas, mas também o modelo sobre o qual deveria ser baseado o programa. Os programas vacinais do Brasil, extremamente eficientes e exemplares, não estão baseados no modelo escolar.

A Sociedade Brasileira de Urologia/ Departamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis, face à perspectiva de sólido embasamento do assunto nos próximos anos (hoje inexistentes no formato da medicina baseada em evidências em boa parte dos aspectos dessas doenças no homem), e considerando a sua importância epidemiológica, sugere e encoraja fortemente os urologistas brasileiros para que acompanhem o grande número de publicações científicas oriundas de um grupo multidisciplinar e multicêntrico, com forte participação do Brasil em relação à sistematização dos dados, conhecimentos e estudos controlados representado pelo grupo de estudo H.I.M - Human Papillomavirus in Men.<sup>37</sup>

## Recomendações

1. A vacina quadrivalente contra o HPV deve ser utilizada em todos os meninos e homens entre os 9 e 26 anos, conforme preconizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (A)
2. Não há necessidade de se realizar exame prévio para detecção do HPV antes da vacinação nos homens que eventualmente já iniciaram a sua vida sexual<sup>39</sup>. (A)
3. A remoção das lesões HPV-induzidas pode diminuir a carga viral e a infectividade
4. A associação simultânea de mais de um agente sexualmente transmissível é ocorrência frequente na prática clínica. Além disso, a pesquisa de HIV deve fazer parte da avaliação de um indivíduo acometido por qualquer DST. (A)
5. A circuncisão é valiosa para a redução do espectro de todas as DSTs. (A)



## Referências

1. Giuliano, A.R., et al., Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine*, 2008. 26 Suppl 10: p. K17-28.
2. von Krogh, G., et al., European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect*, 2000. 76(3): p. 162-8.
3. Mansur, C.P., Human papillomaviruses, in *Mucocutaneous manifestations of viral diseases*, S.K. Tyring and A. Yen-Moore, Editors. 2002, Marcel Dekker: New York. p. 247-94.
4. Workowski, K.A. and S.M. Berman, Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis*, 2007. 44 Suppl 3: p. S73-6.
5. Bar-Am, A. and J. Niv, The role of HPV DNA in the evaluation and follow-up of asymptomatic male sexual partners of females with CIN3. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2007. 28(3): p. 207-10.
6. de Carvalho, J.J., et al., Prevalence of genital human papillomavirus infections established using different diagnostic techniques among males attending a urological clinic. *Scand J Urol Nephrol*, 2006. 40(2): p. 138-43.
7. Ferenczy, A., et al., Latent papillomavirus and recurring genital warts. *N Engl J Med*, 1985. 313(13): p. 784-8.
8. Macnab, J.C., et al., Human papillomavirus in clinically and histologically normal tissue of patients with genital cancer. *N Engl J Med*, 1986. 315(17): p. 1052-8.
9. von Krogh, G. and E. Longstaff, Podophyllin office therapy against condyloma should be abandoned. *Sex Transm Infect*, 2001. 77(6): p. 409-12.
10. Stone, K.M., et al., Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourin Med*, 1990. 66(1): p. 16-9.
11. von Krogh, G., Podophyllotoxin for condylomata acuminata eradication. Clinical and experimental comparative studies on Podophyllum lignans, colchicine and 5-fluorouracil. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1981. 98: p. 1-48.
12. Lacey, C.J., et al., Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Infect*, 2003. 79(4): p. 270-5.
13. Edwards, S. and C. Carne, Oral sex and the transmission of viral STIs. *Sex Transm Infect*, 1998. 74(1): p. 6-10.
14. Kodner, C.M. and S. Nasraty, Management of genital warts. *Am Fam Physician*, 2004. 70(12): p. 2335-42.

15. Handley, J., et al., Common association of HPV 2 with anogenital warts in prepubertal children. *Pediatr Dermatol*, 1997. 14(5): p. 339-43.
16. Simmons, P.D., F. Langlet, and R.N. Thin, Cryotherapy versus electrocautery in the treatment of genital warts. *Br J Vener Dis*, 1981. 57(4): p. 273-4.
17. Metawea, B., et al., Application of viable bacille Calmette-Guerin topically as a potential therapeutic modality in condylomata acuminata: a placebo-controlled study. *Urology*, 2005. 65(2): p. 247-50.
18. Wiley, D.J., et al., External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis*, 2002. 35(Suppl 2): p. S210-24.
19. Beutner, K.R. and A. Ferenczy, Therapeutic approaches to genital warts. *Am J Med*, 1997. 102(5A): p. 28-37.
20. Scheinfeld, N. and D.S. Lehman, An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. *Dermatol Online J*, 2006. 12(3): p. 5.
21. Padilla-Ailhaud, A., Carbon dioxide laser vaporization of condyloma acuminata. *J Low Genit Tract Dis*, 2006. 10(4): p. 238-41.
22. Aynaud, O., et al., Study of persistence and recurrence rates in 106 patients with condyloma and intraepithelial neoplasia after CO2 laser treatment. *Eur J Dermatol*, 2008. 18(2): p. 153-8.
23. Meltzer, D.I., Complications of body piercing. *Am Fam Physician*, 2005. 72(10): p. 2029-34.
24. Abdullah, A.N., M. Walzman, and A. Wade, Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis*, 1993. 20(6): p. 344-5.
25. Ahn, W.S., et al., A major constituent of green tea, EGCG, inhibits the growth of a human cervical cancer cell line, CaSki cells, through apoptosis, G(1) arrest, and regulation of gene expression. *DNA Cell Biol*, 2003. 22(3): p. 217-24.
26. Sutherland, B.A., R.M. Rahman, and I. Appleton, Mechanisms of action of green tea catechins, with a focus on ischemia-induced neurodegeneration. *J Nutr Biochem*, 2006. 17(5): p. 291-306.
27. Albero, G., et al., Male circumcision and genital human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis*, 2012. 39(2): p. 104-13.
28. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*, 2007. 356(19): p. 1915-27.
29. Ault, K.A., Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet*, 2007. 369(9576): p. 1861-8.
30. Dillner, J., et al., Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ*, 2010. 341: p. c3493.

31. FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2010. 59(20): p. 630-2.
32. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 60(50): p. 1705-8.
33. Georgousakis, M., et al., Population-wide vaccination against human papillomavirus in adolescent boys: Australia as a case study. *Lancet Infect Dis*, 2012. 12(8): p. 627-34.
34. Palefsky, J.M., et al., HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*, 2011. 365(17): p. 1576-85.
35. Campos-Outcalt, D., HPV vaccine is now routinely indicated for males. *J Fam Pract*, 2012. 61(1): p. 38-40.
36. Salisbury, D.M., Male vaccination against human papillomavirus. *Lancet Infect Dis*, 2012. 12(8): p. 582-3.
37. Hillman, R.J., et al., Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. *Clin Vaccine Immunol*, 2012. 19(2): p. 261-7.
38. Yancey, A.M., J.M. Pitlick, and A.B. Forinash, The prophylactic role for the human papillomavirus quadrivalent vaccine in males. *Ann Pharmacother*. 44(7-8): p. 1314-8.
39. ANVISA, A.N.d.V.S.-M.d.S.d. Brasil, Editor. 2011, Ministerio da Saude do Brasil: Brasilia.

# Diagnóstico Laboratorial das DST

## Lesões ulceradas

### Sífilis:

A doença pode ser classificada como recente (até 6 meses) e tardia (após os 6 meses), todavia preferimos subdividi-la de maneira clássica em PRIMÁRIA, SECUNDÁRIA e TERCIÁRIA.

### Sífilis primária

**Provas diretas:** (diagnóstico definitivo)

Microscopia de campo escuro do tecido ou do exsudato do fundo da lesão (visualização do treponema) - Apresenta especificidade de 70 a 95% e sensibilidade de 74 a 86%. Esse teste,

embora pouco acessível, é relativamente menos custoso que os testes de biologia molecular. O diagnóstico definitivo é dado pela visualização indubitável do movimento do treponema.

Imunofluorescência direta - Coloração com anticorpo fluorescente direto (DFA-TP). Altamente específico e com sensibilidade maior que 90%.

Biologia molecular (PCR - Reação em Cadeia da Polimerase) - Espécimes podem ser obtidos dos tecidos, dos exsudatos e do liquor. Os resultados positivos definem o diagnóstico da doença [1,2].

**Testes sorológicos:** Quase sempre negativos nas fases iniciais da doença, não se prestam a diagnóstico de certeza nessas circunstâncias.

## Sífilis secundária

Nesta fase, as provas sorológicas são fundamentais e se prestam a um diagnóstico presumido, utilizando-se dois tipos de testes:

**Testes não treponêmicos** (Úteis para a triagem e monitorização do tratamento):

VDRL (Venereal Disease Research Laboratory)

RPR (Rapid Plasma Reagin)

Os títulos de anticorpos podem estar relacionados com a atividade da doença. Resultados falso-positivos e não específicos poderão ocorrer em condições clínicas não relacionadas com a infecção sífilítica. A soronegativação usualmente ocorre no período de um ano após o tratamento. Entretanto, títulos baixos (abaixo de 1:4) podem persistir por longos períodos de tempo

em alguns indivíduos (i.e., cicatriz sorológica).

**Testes treponêmicos** (Utilizados para a confirmação diagnóstica):

FTA-abs (Teste de imunofluorescência direta) - Rápida execução e baixo custo. Alta sensibilidade na sífilis secundária. Usualmente persiste positivo durante toda a vida do paciente, embora possa haver reversão em cerca de 1/3 dos casos.

EIA (Imunoensaio Enzimático Treponêmico) - Detecta anticorpos IgM ou IgG contra o *T. Pallidum*. Teste rápido, apresenta alta sensibilidade e pode ser automatizado.

**NOTA:** Os estudos de biologia molecular (PCR) não demonstraram valor diagnóstico adicional para o diagnóstico da sífilis secundária.<sup>1</sup>

## **Sífilis terciária:**

### **Testes sorológicos:**

Evidência de positividade nos testes treponêmicos

### **Análise do liquor:**

Citológica - Pleocitose mononuclear moderada

Bioquímica - Aumento da concentração de proteína

Sorológica - Teste do VDRL no liquor

### **NOTAS:**

- 1) Títulos séricos de teste não treponêmico (VDRL) maior que 32 sugerem a possibilidade de lesão neurológica pela doença (i.e., neurosífilis).

- 2) Em todos os estágios da sífilis, a realização de testes para HIV é altamente recomendada.

### **Cancro mole:**

Exame bacterioscópico do esfregaço do fundo da(s) ulceração(ões) - Presença de cocobacilos gram-negativos intracelulares. Apresenta baixa sensibilidade e especificidade [3].

**NOTA:** Infecção secundária pode atrapalhar a interpretação dos resultados, confundindo o diagnóstico.

Cultura para *Haemophilus Ducreyi* - Teste definitivo, porém indisponível na maioria dos laboratórios.

Estudos de biologia molecular (PCR e PCR multiplex) que detectam simultaneamente o *H. ducreyi*, o *T. pallidum* e o Herpes simples vírus, são altamente sensíveis e específicos [4]. Entretanto, pelo seu alto custo, tais testes ainda não estão amplamente disponíveis na nossa prática diária.

### **Linfogranuloma venéreo:**

Difícilmente a ulceração inicial será evidenciada. Clinicamente, a adenopatia inguinal uni ou bilateral relacionada à história sexual é o que melhor caracteriza a doença.

Sorologia para *Chlamydia* - IgG, IgM e IgA (em indivíduos adultos, IgA é mais frequentemente encontrada que o IgM na fase aguda):

Teste de fixação do complemento (títulos > que 1:64) e microimunofluorescência (MIF) (títulos de IgG > 1:256) são altamente sugestivos de doença infecciosa invasiva pelo LGV.

Entretanto, resultados falso-positivos e falso-negativos podem ocorrer, e a interpretação dos testes sorológicos para a doença ainda requer padronização.

Cultura - Material colhido da lesão ou do aspirado do bulcão

Os testes de biologia molecular podem identificar os subtipos de *Chlamydia* causadores do LGV, porém, estes ainda não estão disponíveis comercialmente no Brasil.

Imunofluorescência direta da lesão genital (swab), quando presente, ou do aspirado do bulcão.

**NOTA:** Em homens que mantém relações sexuais com homens (HSH), pode-se evidenciar uma proctocolite como sintoma primário do LGV, e sua associação com HIV é relevante <sup>[5,6]</sup>.

### **Donovanose:**

Citodiagnóstico com visualização de corpúsculos de Donovan em macerado de tecido ou biópsia (coloração de Giemsa, Leishmann ou Wright) é o método mais utilizado.

**NOTA:** O *Calymatobacterium* (*Klebsiella*) *granulomatis* não cresce facilmente em meios de cultura e as técnicas de detecção gênicas por PCR tem aplicação restrita.

### **Herpes genital:**

**Testes diretos** (identificação do patógeno):

Cultura - O espécime deve ser coletado de lesão vesicular intacta e transportado em meio viral específico. Apresenta baixa sensibilidade, particularmente em episódios recorrentes.



Testes moleculares - Teste de amplificação do ácido nucleico (NAAT). Mais sensível e rápido que cultura, porém ainda não amplamente disponível.

### **Testes indiretos**

Testes antigênicos não tipo-específicos:

Detecta e titula IgG e IgM, porém não diferencia os subtipos 1 e 2 do HSV, tendo utilidade limitada.

Testes antigênicos tipo-específicos:

Sorologia específica para HSV1 e HSV2

Técnica de Western blot - identifica anticorpos contra a glicoproteína específica G2 para o HSV2 e a glicoproteína G1 específica para HSV1. Teste mais confiável para a detecção de infecções crônicas pelo HSV. Sensibilidade de 90 a 100% e especificidade de 91 a 100%.<sup>[7]</sup>

## **Uretrites**

### **Gonocócicas**

#### **Exame bacterioscópico:**

GRAM da secreção uretral ou do sedimento do primeiro jato (morfortintorial). Teste rápido, acessível, com especificidade próxima de 100% e sensibilidade maior que 95%.

Cultura pelo Agar de Thayer-Martin - deve ser solicitada nos casos de evolução prolongada, associada aos testes de sensibilidade aos antibióticos (antibiograma), devido ao problema crescente de resistência bacteriana.

Testes de biologia molecular (NAAT). São rápidos, sensíveis e específicos, e os espécimes podem ser coletados da secreção uretral ou urina.

Cultura no canal anal e orofaringe nos HSH.

## **Chlamydianas**

Imunofluorescência direta do raspado da mucosa do meato uretral até a fossa navicular.

A cultura da secreção uretral pode excluir outros patógenos que podem estar associados com a infecção pela *Chlamydia trachomatis*.

O teste imunocromatográfico apresenta alta sensibilidade e especificidade, e pode ser realizado de swab uretral ou urina.

Os testes de biologia molecular (PCR) realizados em urina do primeiro jato apresentam maior rapidez nos resultados, além de uma maior sensibilidade que os demais exames <sup>[8]</sup>.

## **Mycoplasma e ureaplasma**

*Mycoplasma* e *Ureaplasma* pertencem à família *Mycoplasmataceae*.

O papel do *Mycoplasma hominis* como patógeno uretral ainda é assunto de debate <sup>[9,10]</sup>, porém, o *Ureaplasma urealyticum* e o *Ureaplasma parvum* são frequentemente detectados na mucosa do trato genital.

Além disso, o *Mycoplasma genitalium* está associado com sintomas de uretrite aguda e crônica, assim como balanites e balanopostites.

Biologia molecular (PCR ou NAAT) - coletado do “swab” uretral ou da urina do primeiro jato, sendo que este último é o método de escolha para a infecção pelo *M. genitalium* em homens [11].

## **Trichomonas vaginalis**

Exame direto “a fresco” da secreção uretral em solução salina com identificação imediata do protozoário, ou bacterioscopia dessa mesma secreção.

Preparação “a fresco” de raspado da mucosa prepucial se a secreção uretral não estiver disponível.

Estudos de biologia molecular (PCR na urina do primeiro jato) - método altamente efetivo para o diagnóstico de *T. vaginalis*.

## **Outros patógenos**

Nos indivíduos que apresentam secreção uretral persistente ou sintomas subjetivos de uretrite aguda ou crônica sem evidência laboratorial dos patógenos acima citados, é necessária a pesquisa de microrganismos menos frequentes, tais como: ADENOVÍRUS e HSV 1 (transmissão oro-genital em HSH), BACTÉRIAS ENTÉRICAS (relação anal com mulheres ou HSH) e VÍRUS DE EPSTEIN-BAAR.

A associação simultânea de mais de um agente sexualmente transmissível é ocorrência frequente na prática clínica. Além disso, a pesquisa de HIV deve fazer parte da avaliação de um indivíduo acometido por qualquer DST.

# Lesões genitais exofíticas

## Molusco contagioso

Diagnóstico eminentemente clínico, com pápulas apresentando umbilicação central.

Coleta do material presente na pápula e coloração com Giemsa ou Tzanck para visualização das inclusões virais características.

A biópsia é alternativa em casos de diagnóstico diferencial, notadamente em pacientes imunossuprimidos.

## Recomendações

1. A associação simultânea de mais de um agente sexualmente transmissível é ocorrência frequente na prática clínica.
2. A pesquisa de HIV deve fazer parte da avaliação de um indivíduo acometido por qualquer DST. (A)
3. A circuncisão é valiosa para a redução do espectro de todas as DSTs. (A)

## Referências

1. Heymans, R., et al., Clinical value of *Treponema pallidum* real-time PCR for diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol.* 48(2): p. 497-502.
2. Scott, M., D.P. Stites, and A.B. Moscicki, Th1 cytokine patterns in cervical human papillomavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol*, 1999. 6(5): p. 751-5.
3. Albritton, W.L., Biology of *Haemophilus ducreyi*. *Microbiol Rev*, 1989. 53(4): p. 377-89.
4. Orle, K.A., et al., Simultaneous PCR detection of *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, and herpes simplex virus types 1 and 2 from genital ulcers. *J Clin Microbiol*, 1996. 34(1): p. 49-54.
5. Spenatto, N., et al., First case of “bubonulus” in L2 lymphogranuloma venereum. *Sex Transm Infect*, 2007. 83(4): p. 337-8.
6. Sethi, G., et al., Lymphogranuloma venereum presenting as genital ulceration and inguinal syndrome in men who have sex with men in London, UK. *Sex Transm Infect*, 2009. 85(3): p. 165-70.
7. Lafferty, W.E., et al., Diagnosis of herpes simplex virus by direct immunofluorescence and viral isolation from samples of external genital lesions in a high-prevalence population. *J Clin Microbiol*, 1987. 25(2): p. 323-6.
8. (CDC), T.A.o.P.H.L.A.a.t.C.f.D.C.a.P. Guidelines for the laboratory diagnosis of gonorrhea, chlamydia and syphilis. in *Laboratory Diagnostic Testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae*. 2009 Atlanta, GA.
9. Arya, O.P., et al., Is *Mycoplasma hominis* a vaginal pathogen? *Sex Transm Infect*, 2001. 77(1): p. 58-62.
10. Taylor-Robinson, D. and I.J. Rosenstein, Is *Mycoplasma hominis* a vaginal pathogen? *Sex Transm Infect*, 2001. 77(4): p. 302.
11. Berger, R.E., Comparison of first void urine and urogenital swab specimens for detection of *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* by polymerase chain reaction in patients attending a sexually transmitted disease clinic. *J Urol*, 2005. 173(6): p. 1989-90.



Baixe a versão digital



**SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA**

[www.sbu.org.br](http://www.sbu.org.br)