



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA
EVANDRO CHAGAS
DOUTORADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

MARIA DE LOURDES BENAMOR TEIXEIRA

**ESTUDO DE PREDITORES E DA PREVALÊNCIA
DA INFECÇÃO MATERNA POR *CHLAMYDIA
TRACHOMATIS* EM UMA COORTE DE
GESTANTES INFECTADAS PELO HIV
NO RIO DE JANEIRO**

RIO DE JANEIRO

2018

M.L.B. TEIXEIRA TESE DO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA 2018

**DOCTORADO
DPCDI -2018**

MARIA DE LOURDES BENAMOR TEIXEIRA

**ESTUDO DE PREDITORES E DA PREVALÊNCIA
DA INFECÇÃO MATERNA POR *CHLAMYDIA*
TRACHOMATIS EM UMA COORTE DE
GESTANTES INFECTADAS PELO HIV
NO RIO DE JANEIRO**

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação *Stricto Sensu* do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de Doutor em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas.

Orientador: Dr. Pedro Emmanuel A. Americano do Brasil

Dra. Maria Isabel Fragoso da Silveira Gouvêa

Rio de Janeiro

2018

Teixeira, Maria de Lourdes Benamor.

ESTUDO DE PREDITORES E DA PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO MATERNA POR CHLAMYDIA TRACHOMATIS EM UMA COORTE DE GESTANTES INFECTADAS PELO HIV NO RIO DE JANEIRO / Maria de Lourdes Benamor Teixeira. - Rio de Janeiro, 2018.
125 f.

Tese (Doutorado) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2018.

Orientador: Pedro Emmanuel A. Americano do Brasil.

Co-orientadora: Maria Isabel Fragoso da Silveira Gouvêa.

Bibliografia: f. 76-83

1. Modelo de predição. 2. Chlamydia trachomatis. 3. Gestante. 4. HIV. 5. Doenças sexualmente transmissíveis. I. Título.

MARIA DE LOURDES BENAMOR TEIXEIRA

**ESTUDO DE PREDITORES E DA PREVALÊNCIA
DA INFECÇÃO MATERNA POR *CHLAMYDIA*
TRACHOMATIS EM UMA COORTE DE
GESTANTES INFECTADAS PELO HIV
NO RIO DE JANEIRO**

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação *Stricto Sensu* do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de Doutor em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas.

Orientador: Dr. Pedro Emmanuel A. Americano do Brasil

Dra Maria Isabel Fragoso da Silveira Gouvêa

Aprovada em: ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Doutora Patrícia Brasil (Presidente)
Prof^a. Doutora em Ciências da Saúde
Pesquisadora do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – FIOCRUZ

Doutor Esaú Custódio João Filho
Doutor em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas
Pesquisador e Coordenador do Centro de Prevenção da Transmissão Vertical do
HIV do Hospital Federal dos Servidores do Estado - HFSE

Prof. Doutor Ivo Basílio da Costa Júnior
Prof. Doutor em Direito
Professor e Coordenador da Residência Médica do Serviço de Obstetrícia da
Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Prof. Doutor Sérgio Eduardo Longo Fracalanza
Prof. Doutor em Microbiologia
Professor Titular e Pesquisador do Departamento de Microbiologia Médica
Laboratório de Bacteriologia Médica do Instituto de Microbiologia Professor Paulo
de Góes da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Prof^a. Doutora Cláudia Teresa Vieira de Souza (Revisora)
Prof^a. Doutora em Saúde Pública
Pesquisadora do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – FIOCRUZ

Prof. Doutor Rodolfo de Almeida Lima Castro
Prof. Doutor em Saúde Pública
Pesquisador do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – FIOCRUZ

Este trabalho é dedicado aos meus pais Cândia Simy e João Evangelista e também a todos aqueles que diariamente e com amor me ajudaram a construir esse projeto. A minha eterna gratidão a todos.

AGRADECIMENTOS

- Ao Dr. Pedro Emmanuel A. Americano do Brasil pela valiosa orientação e importante contribuição na realização deste trabalho.
- À Maria Isabel Gouvêa pela amizade de muitos anos e pela co-orientação, incentivo e ajuda nesse momento da minha vida.
- Ao Professor Sérgio Eduardo Longo Fracalanza, pelo carinho e por suas sugestões sempre oportunas durante toda a realização desse trabalho.
- À equipe do Laboratório de Bacteriologia Médica do Instituto de Microbiologia Prof. Paulo Góes da Universidade Federal do Rio de Janeiro pela realização dos exames que possibilitaram uma melhoria na qualidade da assistência e a realização desta pesquisa.
- À Minha Chefe Prof^a. Claudia Teresa Vieira de Souza pelo seu apoio, contribuição e incentivo sem o qual esse trabalho não seria possível.
- Ao Dr. Esaú Custódio João Filho por toda contribuição, e apoio dispensado durante a realização deste trabalho.
- À equipe do Setor Administrativo e de Regulatórios do Centro de Pesquisa do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HFSE: Soraia, Rafael, Mauro, Luiz, João e Jocasta pela ajuda constante no acesso aos dados e prontuários das pacientes.
- Ao Sr. José Carlos Cruz, assistente de coordenação, pela ajuda durante a realização desse projeto.
- À equipe do Laboratório do Centro de Pesquisa do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HFSE: Loredana Ceci e Maria dos Santos pelo apoio dispensado e prestimosa ajuda durante a realização desse trabalho.
- Ao Dr. Rodolfo Castro pela contribuição durante a realização desse trabalho.
- À Dra Patrícia Brasil pela contribuição na construção desse trabalho através da participação na banca dessa tese de Doutorado.

- Ao Dr. Ivo Basílio da Costa Júnior pela contribuição através da participação nesta banca de tese de Doutorado.

- Ao Corpo Clínico do Centro de Pesquisa do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital Federal dos Servidores do Estado, pela imensa ajuda e presença constante no acompanhamento das pacientes que fizeram parte do estudo.

- À minha família: A minha mãe pela sua conduta perante a vida. Ao meu pai que me ensinou que sempre é possível recomeçar. A minha irmã, colega de profissão, pelo seu companheirismo e exemplo de vida como profissional e ser humano. Ao meu irmão pelos momentos vividos juntos e ensinamentos dispensados ao longo desses anos. Aos meus sobrinhos pela alegria proporcionada pelo convívio e a Sonia Lucia da Silva Nascimento pelo apoio oferecido em todos os momentos dessa e de outras jornadas.

O conhecimento é o processo de acumular dados; a sabedoria reside na sua simplificação.

Martin H. Fisher

TEIXEIRA, M L B. **Estudo de preditores e da prevalência da infecção materna por *Chlamydia trachomatis* em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro, 2018. 125 f. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

RESUMO

A infecção por *Chlamydia trachomatis* (CT) é uma das doenças bacterianas sexualmente transmissíveis mais prevalentes no mundo, podendo causar doenças graves tanto na mãe quanto no recém-nato. Até hoje pouco se conhece da história de exposições, características clínicas e preditores da infecção em gestantes infectadas pelo HIV, principalmente no Brasil. **Artigo 1:** Objetivo: Realizar uma revisão sistemática sobre modelos de predição para infecção por CT em gestantes. Metodologia: As buscas foram realizadas no PubMed, Scopus, LILACS, Embase e ISI Web até maio de 2017. Os estudos foram elegíveis se um teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou ligase foi utilizado como padrão de referência para o diagnóstico de CT, as amostras foram coletadas do trato genitourinário, as análises incluíram um modelo multivariado para fornecer estimativa de risco individual. Dois revisores independentemente extraíram os dados; as divergências foram resolvidas por um terceiro revisor. Resultado: Três estudos preencheram os critérios de elegibilidade. Os dados dos estudos selecionados foram coletados entre 2001 e 2012; a prevalência de CT variou de 3,24% a 11,49%. Os preditores encontrados foram: idade, número de parceiros sexuais, anos de estudo, sexo extraconjugal, corrimento vaginal e presença de leucócitos no esfregaço vaginal. Um estudo mostrou uma área sob a curva ROC de 0,71. O modelo de predição de outro estudo teve uma sensibilidade de 0,72 e uma especificidade de 0,74. O terceiro não relatou a precisão do modelo de predição. Nenhum testou calibração ou relatou como os dados faltantes foram tratados. Conclusão: As evidências atuais não corroboram o uso de regras de predição como o método definitivo para a predição de infecção por CT durante a gestação. **Artigo 2:** Objetivo: Avaliar a prevalência e construir um modelo de predição para identificar as infecções por CT em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV. Metodologia: Estudo transversal aninhado em uma coorte retrospectiva; 750 gestantes acompanhadas na Unidade Materno-Fetal do Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE) entre janeiro de 2009 e junho de 2016. O teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) para CT da cérvix uterina foi realizado durante a gestação. A coleta de dados foi realizada em base eletrônica de dados e prontuários. Para criar o modelo de predição, a regressão logística foi a estratégia de análise. Os preditores foram selecionados através da técnica de *backward* pelo Critério de Informação de Akaike; somente preditores identificados como significantes ao nível de 5% foram mantidos no modelo final, mesmo se depois da penalização os *p* valores foram maior que 5%. Medidas de desempenho geral como a área sob a curva ROC e escore de Brier foram estimadas. Resultado: A prevalência de CT foi de 12,13%. A mediana da idade foi de 27 anos e a mediana da idade gestacional foi de 24 semanas; 63,5% dos participantes apresentava parceiro fixo. O modelo final foi composto por quatro preditores: estado civil atual, diagnóstico clínico de cervicite, aborto espontâneo em gravidez anterior e presença de verrugas genitais nesta gestação. O desempenho do modelo foi: Curva ROC de 0,599, R² de 0,024 e Brier de 0,105. Dentre os 91 casos identificados, o modelo previu 90,8 casos. O modelo

final teve discriminação moderada a fraca. Conclusão: Este estudo não corrobora o uso de regras de predição como o método ideal para a identificar a infecção por CT em gestantes infectadas pelo HIV mas o modelo encontrado pode ser utilizado em locais onde exames laboratoriais mais acurados não são disponibilizados.

Palavras-chave: Modelo de predição, *Chlamydia trachomatis*, Gestante, HIV Doenças sexualmente transmissíveis

TEIXEIRA, M L B. **Predicting *Chlamydia trachomatis* infection in a cohort of HIV-infected pregnant women in Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro, 2018. 125 f. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

ABSTRACT

Chlamydia trachomatis (CT) infection is one of the most prevalent sexually transmitted bacterial diseases worldwide, which can cause serious illness in both the mother and newborn. Currently, little is known about the history of exposures, clinical characteristics and predictors of infection in HIV-infected pregnant women, especially in Brazil. **Article 1:** Objective: The aim of this study was to perform a systematic review on predictive models for CT infection in pregnant women. Methods: The searches were performed in PubMed, Scopus, LILACS, Embase and ISI Web until May 2017. The studies were eligible if a polymerase chain reaction (PCR) or a ligase test was used as reference standard for the diagnosis of CT, samples were collected from the genitourinary tract, analyzes included a multivariate model to provide individual risk estimation. Two reviewers independently extracted the data; disagreements were solved by a third reviewer. Results: In this systematic review three studies met the eligibility criteria. Data from selected studies were collected between 2001 and 2012; the prevalence of CT ranged from 3.24% to 11.49%. The predictors found were: age, number of sexual partners, years of education, extramarital sex, vaginal discharge and presence of leukocytes in the vaginal smear. One study showed an area under the ROC curve of 0.71. The prediction model of another study had a sensitivity of 0.72 and a specificity of 0.74. The third did not report the accuracy of the model. None tested calibration or reported how the missing data were handled. Conclusion: Current evidence does not support the use of prediction rules as the definitive method for predicting CT infection during gestation. **Article 2:** Objective: Evaluating the prevalence and propose a prediction model for CT infection in a cohort of HIV infected pregnant women. Methodology: This study was a cross-sectional study nested in a retrospective cohort; 750 pregnant women were enrolled at Maternal-Fetal Unit of the Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE) between January 2009 and June 2016. Polymerase chain reaction (PCR) test for *Chlamydia trachomatis* of the uterine cervix was performed during gestation. Data collection was extracted from an electronic database and medical records. To create the prediction model, logistic regression was the strategy of analysis. The predictors identified as significant at the 5% level using the Akaike Information Criterion were retained, even if after the penalization the *p* values were higher than 5%. Overall performance measures such as the area under the ROC curve and Brier score were estimated. Result: The prevalence of *Chlamydia trachomatis* was 12.13%. The median age was 27 years and the median gestational age was 24 weeks; 63.5% of participants had a fixed partner. The final model was composed of four predictors: current marital status, clinical diagnosis of cervicitis, spontaneous abortion in a previous pregnancy and presence of genital warts in this gestation. The performance of the model was: ROC AUC curve of 0.599, R² of 0.024 and Brier of 0.105. Of the 91 cases, the model predicted 90.8 cases. The final model had moderate to weak discrimination. Conclusion: This study does not support the use of clinical prediction rules as the definitive method to predict CT infection in HIV

infected pregnancy women although it can be used when more accurate laboratory tests are not offered.

Keywords: Prediction model, *Chlamydia trachomatis*, Pregnant women, HIV, Sexually transmitted diseases

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Artigo 1

Figura 1	Fluxograma dos estudos incluídos na revisão sistemática	28
Tabela 1	Características dos estudos selecionados	30
Tabela 2	Especificação do modelo e performance dos estudos selecionados	35

Artigo 2

Figura 1	Fluxograma dos participantes do estudo	60
Figura 2	Curva de calibração e estatísticas de validação	61
Figura 3	TG-ROC - Curvas características da sensibilidade e especificidade do modelo de predição	62
Figura 4	Nomograma derivado da estimação de um modelo logístico para infecção por <i>Chlamydia trachomatis</i> em gestantes infectadas pelo HIV	63
Tabela 1	Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais das gestantes infectadas pelo HIV	64
Tabela 2	Análise multivariada do modelo de predição para <i>Chlamydia trachomatis</i>	70

LISTA DE SIGLAS

ASHA	<i>Australian Sexual Health Alliance</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EMBASE	<i>Excerpta Medica dataBASE</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HFSE	Hospital Federal dos Servidores do Estado
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MS	Ministério da Saúde
NIHR	<i>National Institute for Health Research</i>
PHAC	<i>Public Health Agency of Canada</i>
PHE	<i>Public Health England</i>
UMICH	<i>University of Michigan</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE ABREVIATURAS

AIC	<i>Akaike Information Criterion</i>
CD4	Linfócito CD4
CHARMS	<i>Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modeling Studies</i>
CT	<i>Chlamydia trachomatis</i>
DECs	Descritores em Ciências da Saúde
DSTs	Doenças Sexualmente Transmissíveis
ELISA	Ensaio imunoenzimático
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)
IgG	Imunoglobulina G
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NAAT	Teste de amplificação de ácido nucleico
NG	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Review</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGROC	<i>Two-graphic receiver operating characteristic</i>
TRIPOD	<i>Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis</i>

Sumário

1.	REVISÃO DA LITERATURA	1
1.1.	<i>Chlamydia trachomatis</i>	1
1.1.1.	Introdução.....	1
1.1.2.	Epidemiologia	1
1.1.3.	Manifestações clínicas e modos de transmissão.....	3
1.1.4.	Diagnóstico.....	5
1.1.5.	Imunologia e tratamento	6
1.1.6.	Rastreamento e Diretrizes vigentes.....	8
1.2.	Revisão sistemática	9
1.3.	Modelo de predição	12
2.	JUSTIFICATIVA.....	16
3.	OBJETIVOS	17
3.1.	Geral:	17
3.2.	Específicos:	17
3.2.1.	Relacionados a revisão sistemática em modelos de predição para <i>Chlamydia trachomatis</i> em gestantes.....	17
3.2.2.	Relacionados ao estudo de preditores de infecção por <i>Chlamydia trachomatis</i> em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV	17
4.	ASPECTOS ÉTICOS RELACIONADOS AOS ESTUDOS	18
5.	ARTIGOS CIENTÍFICOS	19
5.1.	ARTIGO 1	19
5.2.	ARTIGO 2	48
6.	CONCLUSÕES.....	75
7.	RECOMENDAÇÕES.....	75
8.	REFERÊNCIAS	76
9.	APÊNDICES.....	84
9.1.	APÊNDICE A – Ficha de coleta de dados da Revisão Sistemática.....	85
9.2.	APÊNDICE B – Ficha de coleta dos sinais e sintomas apresentados	93
10.	ANEXOS	95
10.1.	ANEXO A – Ficha de Pré-natal – Obstetrícia	96
10.2.	ANEXO B – Ficha de Pré-natal - Infectologia	110
10.3.	ANEXO C – Dispensa do TCLE.....	120

10.4. ANEXO D - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HFSE – Estudo 2	121
---	------------

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. *Chlamydia trachomatis*

1.1.1. Introdução

Chlamydia trachomatis (CT) é uma bactéria gram-negativa intracelular obrigatória que realiza o seu ciclo completo de vida nas células epiteliais humanas (HOWIE; HORNER; HORNE, 2011). A infecção por CT é responsável por várias doenças como o linfogranuloma venéreo, cervicite, endometrite, uretrite não gonocócica, tracoma, doença inflamatória pélvica, conjuntivite e peritonite (LANJOUW et al., 2016). Existem dezenove sorotipos diferentes de CT. Os sorotipos A, B e C causam o tracoma (TAYLOR et al., 2014), uma doença ocular, os sorotipos D até o K são responsáveis por infecções urogenitais e os sorotipos L1-L3 são os agentes causadores do linfogranuloma venéreo (STONER; COHEN, 2015).

A doença inflamatória pélvica pode levar à infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica (PARK et al., 2017), e aproximadamente 40-60% dos casos da doença são associados a CT (MYLONAS, 2012). Na gestação, a presença da infecção pode levar a corioamnionite, aborto, prematuridade, baixo peso ao nascer e ruptura prematura das membranas (O'CONNELL; FERONE, 2016). Aproximadamente 20 - 50% dos filhos de mães infectadas desenvolverão conjuntivite e metade das crianças infectadas apresentação sintomas respiratórios ou pneumonia que pode levar a doença pulmonar obstrutiva crônica posteriormente (MYLONAS, 2012).

1.1.2. Epidemiologia

A infecção por CT é a doença sexualmente transmissível (DST) bacteriana mais comum em todo o mundo (WHO, 2016). A prevalência da infecção genital por CT varia entre 1 e 40% dependendo da população estudada e do método diagnóstico utilizado (ALCAIDE et al., 2012; LANDES et al., 2007; MATTEELLI et al., 2016; MILLER et al., 2004; MUDAU et al., 2018; NEWMAN et al., 2015; SATTERWHITE et al., 2013). A prevalência da infecção por CT é maior em adultos jovens menores que 25 anos (MILLER et al., 2004; SCOTT LAMONTAGNE et al., 2007; TORRONE et al., 2014). No Brasil, estudos realizados em gestantes evidenciaram uma prevalência variando

de 9,4 a 12,3%. (BORBOREMA-ALFAIA et al., 2013; JALIL et al., 2008; PINTO et al., 2011; SILVEIRA et al., 2017). Jalil et al. (2008) encontraram uma prevalência de 9,4% em gestantes de seis cidades brasileiras usando a metodologia de captura híbrida. Em Pelotas, Silveira et al. encontraram uma prevalência de 12,3% entre as gestantes (SILVEIRA et al., 2017). Em um estudo em Manaus, a prevalência de CT encontrada em gestantes foi de 11% (BORBOREMA-ALFAIA et al., 2013).

A prevalência da infecção cervical por CT é maior que a taxa de infecção por *Neisseria gonorrhoeae* (NG) em gestantes (READ; SCHLEISS, 2018). A prevalência nas gestantes também varia significativamente em todo o mundo. Nos Estados Unidos, estima-se que ocorram 100.000 casos em gestantes por ano (BLATT et al., 2012). Blatt et al. (2012) encontraram uma prevalência de 3,5% entre gestantes utilizando uma base de dados nos Estados Unidos. Davey et al. (2016) encontraram em uma revisão sistemática uma prevalência média de 11,2% de CT em gestantes de países da América Latina.

As infecções por CT e HIV são frequentes, podem ocorrer simultaneamente, e ambas possuem risco de transmissão materno-fetal (ADACHI et al., 2015). Embora tenha havido um grande progresso na redução da transmissão vertical do HIV, o número de gestantes infectadas com HIV ainda é bastante expressivo. Nos Estados Unidos estima-se que haja aproximadamente 8500 partos de mulheres infectadas com HIV por ano (KANE et al., 2017). Já no Brasil, em 2016, foram notificadas 7823 gestantes soropositivas para o HIV (Ministério da Saúde, 2017).

Adicionalmente, estudos em mulheres não gestantes revelam que a prevalência de CT entre infectadas pelo HIV no nosso país varia entre 2 a 12% (GRINSZTEJN et al., 2006; SILVA et al., 2012; TRAVASSOS et al., 2016). Em Manaus encontrou-se uma prevalência de 4,3% em mulheres infectadas pelo HIV (SILVA et al., 2012) e no Rio de Janeiro uma prevalência de 3% em pacientes com características semelhantes (GRINSZTEJN et al., 2006). Em Salvador 12,3% de mulheres infectadas pelo HIV apresentaram CT em amostras ano-genitais (TRAVASSOS et al., 2016).

Quanto aos dados de gestantes com HIV, na África, em um estudo realizado em Malawi, Tanzania e Zambia, a prevalência de CT em gestantes infectadas pelo HIV foi de 2,6% utilizando um ensaio de imunoadsorção enzimática (Elisa) (ABOUD et al., 2008). Msuya et al. (2009) encontraram uma prevalência de 30% em uma amostra de 184 gestantes infectadas pelo HIV na Tanzânia, utilizando-se a presença

de anticorpos para IgG para CT no sangue venoso pelo método ELISA. Em Nairobi, entre 441 gestantes infectadas pelo HIV, a prevalência encontrada foi de 4% em swabs da região cervical utilizando-se a reação em cadeia de polimerase como método diagnóstico (MARX et al., 2010). Um estudo evidenciou uma prevalência de 1,1% e de 1% em gestantes infectadas pelo HIV na Europa ocidental e Ucrânia respectivamente (LANDES et al., 2007). Adachi em um estudo multicêntrico encontrou uma prevalência de 17,8% em amostras de urina de gestantes infectadas pelo HIV coletadas durante o parto (ADACHI et al., 2018). No Brasil, são escassas as publicações acerca da epidemiologia da infecção por CT em gestantes infectadas pelo HIV.

A taxa de infecção por CT aumentou 4,7% entre 2015 e 2016 (475,0 para 497,3 casos por 100,000 habitantes) nos Estados Unidos (CDC, 2016). Desde 2008, na Europa, a taxa de infecção por CT tem-se mantido estável com pequenas flutuações na Europa (ECDC, 2017). Isto pode ser devido a uma maior sensibilidade de alguns testes diagnósticos ou a um aumento no número de pessoas infectadas ou no número de testes realizados.

1.1.3. Manifestações clínicas e modos de transmissão

Além da transmissão por via sexual (oral, vaginal ou anal) a infecção por CT pode ser transmitida da mãe para o recém-nato. A infecção do recém-nato é adquirida normalmente durante o parto vaginal. Porém há relatos de transmissão durante o parto cesáreo após ruptura das membranas e mais raramente com as membranas intactas (BELL, 1988; GIVNER et al., 1981; MARDH; JOHANSSON; SVENNINGSEN, 1984; SHARIAT; YOUNG; ABEDIN, 1992). O tracoma por sua vez é transmitido através da secreção ocular de pessoa para pessoa particularmente entre crianças e do filho para mãe quando as condições de higiene são ruins e a disponibilidade de água é baixa impossibilitando a limpeza adequada dos olhos (WHO, 2018). A autoinoculação do trato digestivo para o trato genital vem recentemente sendo apontada como possível causa da infecção persistente em mulheres (CRAIG et al., 2015).

Até 70 a 80% das mulheres infectadas por CT e até 50% dos homens são assintomáticos (MALHOTRA et al., 2013). No homem a CT pode causar uretrite e em alguns casos a infecção pode levar a orquiepididimite aguda. Nas mulheres a infecção

pode causar a doença inflamatória pélvica e também a peri-hepatite (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis). Outra apresentação clínica é a cervicite onde há presença de secreção purulenta e a cérvix tende a sangrar facilmente quando manipulada com uma espátula ou escova. A proctite pode apresentar dor, secreção e sangramento e o sexo oral pode levar a infecção de orofaringe (MISHORI; MCCLASKEY; WINKLERPRINS, 2012).

A uretrite é frequentemente assintomática e portanto o diagnóstico laboratorial é muito importante na definição do agente etiológico (MOI; BLEE; HORNER, 2015).

Pacientes que apresentam infecção por CT também podem apresentar artrite reativa (KASPER, 2015).

A CT é a causa mais comum de cegueira de origem infecciosa. O tracoma afeta milhões de pessoas nos países mais pobres e menos desenvolvidos, entre eles os localizados na África e Ásia. O tracoma é responsável por aproximadamente 1.9 milhões de casos de cegueira ou de diminuição da acuidade visual (WHO, 2018). É mais comum em crianças abaixo de 5 anos. Episódios repetidos de infecção podem levar a inflamação severa da conjuntiva, cicatrizes, triquíase e cegueira (BURTON; MABEY, 2009). A presença de cicatrizes e opacidade da córnea em pessoas mais velhas normalmente são devidas a infecção na infância. Porém as sequelas podem aparecer muito tempo depois da atividade da doença ter desaparecido (TAYLOR et al., 2014).

Aproximadamente 50% das crianças nascidas de mães infectadas pela CT apresentarão infecção em algum local como conjuntiva, nasofaringe, reto e vagina (HAMMERSCHLAG, MARGARET R., 2011). A manifestação clínica mais frequente é a conjuntivite que pode estar presente em até 50% das crianças nascidas de mães infectadas por CT que não foram adequadamente tratadas (SCHWEMBERGER; STEELE, 2017). Esta conjuntivite inicia-se geralmente entre 5 e 12 dias de vida e se tratada usualmente evolui bem sem complicações (NUMAZAKI; WAINBERG; MCDONALD, 1989). A pneumonia pode estar presente em até 30% das crianças nascidas de mãe infectadas por CT que não foram adequadamente tratadas. Aparece geralmente entre 4 a 12 semanas de vida. Algumas vezes sintomas relacionados ao trato respiratório superior podem estar presentes mais precocemente com até duas semanas de vida (TIPPLE; BEEM; SAXON, 1979).

Ao contrário dos sorotipos A até K, que causam lesão na mucosa por infectar o epitélio colunar. O linfogranuloma venéreo é causado pelos os sorotipos L1, L2, e L3

que infectam os monócitos e macrófagos invadindo a submucosa e os linfonodos. (O'BYRNE et al., 2016). Caracteriza-se pela presença de um gânglio doloroso que é tipicamente unilateral. Uma lesão ulcerada ou papular transitória pode aparecer no local da inoculação (CDC, 2015b). Atualmente em países desenvolvidos o linfogranuloma venéreo é associado com infecção retal e os achados clássicos são incomuns. A infecção retal em mulheres e homens que fazem sexo com homens pode resultar em uma proctocolite que se assemelha a doença intestinal inflamatória (STONER; COHEN, 2015).

1.1.4. Diagnóstico

A *Chlamydia trachomatis* não pode ser cultivada em meios artificiais, sendo necessária a cultura em tecido para o seu crescimento (MALHOTRA et al., 2013). Ela infecta o epitélio colunar da cérvix, uretra, reto e de outros locais extragenitais (MISHORI; MCCLASKEY; WINKLERPRINS, 2012). A sensibilidade da coloração pelo Giemsa que evidencia corpúsculos de inclusão no citoplasma do material coletado da cérvix uterina é baixa. No trato urogenital, a cultura apesar de apresentar uma especificidade de aproximadamente 100% apresenta uma sensibilidade entre 70% e 85% (BLACK, 1997) e é de difícil realização. A sorologia também não é recomendada para o diagnóstico de infecção do trato genital inferior, pois apresenta reação cruzada com outras espécies do gênero *Chlamydothila* e a persistência de anticorpos torna difícil distinguir infecções passadas das atuais (MYLONAS, 2012).

A pesquisa de antígenos através das técnicas de imunofluorescência direta e imunoenaios enzimáticos apresenta especificidade em torno de 99% mas uma sensibilidade entre 62% e 75% (BLACK, 1997).

Atualmente, as técnicas de amplificação do ácido nucleico (NAAT) têm sido preconizadas para o diagnóstico da infecção por CT no trato urogenital. A amplificação do DNA pelo método de PCR possui uma alta sensibilidade e especificidade (entre 90 e 99%) quando comparada aos outros métodos diagnósticos (MEYER, 2016; WHO, 2016).

Em 2006 uma nova variante da CT foi descoberta na Suécia. Esta variante apresentava uma deleção no plasmídeo que incluía a sequência que era usada por dois testes de amplificação do ácido nucleico e por isso era causa de testes falso negativos. Atualmente estes testes comerciais são capazes de detectar essa variante

(DAHLBERG et al., 2018). A implementação de uma segunda região alvo representou um importante avanço no diagnóstico da CT permitindo a detecção de novas variantes que apresentem uma deleção ou recombinação de uma das regiões alvo do teste (MEYER, 2016).

Em relação ao sítio da coleta do material para diagnóstico da infecção, a utilização de técnicas de amplificação do ácido nucleico para o diagnóstico de CT em amostras retais e orofaríngeas ainda não é liberada pelo Food and Drug Administration (FDA). No entanto mesmo nestes locais, estudos têm demonstrado uma melhor sensibilidade e especificidade destes métodos para detectar CT (CDC, 2015a). Nenhum exame utilizando NAATs é atualmente aprovado para diagnóstico de infecção por CT em neonatos. No entanto, nestes pacientes, em amostras de conjuntiva e orofaringe, alguns estudos mostraram que esta técnica foi equivalente a cultura quando comparada a ela (HAMMERSCHLAG, M. R. et al., 1997). Além da cultura, a imunofluorescência direta também está aprovada atualmente pelo FDA para esse uso (CDC, 2015a).

A FDA aprovou o uso do NAAT para diagnóstico em amostra coletada da vagina, região cervical, uretra e primeira amostra da urina. A coleta do swab uretral e o primeiro jato urinário apresentam performance similar em homens (CDC, 2015a). Em mulheres a concentração de CT é maior em amostras do trato genital. Portanto o swab vaginal (coletado pelo próprio paciente ou por profissional de saúde) é recomendado para rastreamento. A coleta da região endocervical pode ser utilizada caso seja necessário o exame local (MEYER, 2016).

1.1.5. Imunologia e tratamento

A infecção não tratada pode resolver espontaneamente e conferir imunidade parcial contra novas infecções mas a duração da imunidade para CT ainda não é completamente entendida. A resposta imune em mulheres que previne a migração da CT para o trato genital superior não encontra paralelo em modelos animais e isso dificulta o seu completo entendimento (WITKIN et al., 2017). O tratamento antimicrobiano por sua vez poderia reduzir a resposta imune aumentando o risco de reinfecção sendo comum infecções repetidas por CT (UNEMO et al., 2017). Tem sido sugerido que, sem tratamento, até 50% das mulheres tem a infecção por CT

perpetuada e continuam a ser infectadas por mais de 1 ano ou mais (WITKIN et al., 2017).

O tratamento para CT previne o aparecimento de complicações relacionadas à infecção por CT como a doença inflamatória pélvica e desfechos desfavoráveis para o feto (CDC, 2015a). Os antibióticos recomendados para o tratamento da infecção urogenital são a azitromicina e a doxiciclina, sendo a azitromicina o tratamento preconizado para gestantes. Recentemente a eficácia da azitromicina no tratamento da infecção retal causada pelos sorotipos D até K tem sido questionada (CRAIG et al., 2015; KONG et al., 2015). O uso da azitromicina poderia levar a uma permanência da CT no trato gastrointestinal e posterior reinfecção endógena do trato urogenital (CRAIG et al., 2015).

O linfogranuloma venéreo por sua vez, deve ser tratado com doxiciclina por 21 dias (CDC, 2015b) e o tracoma com azitromicina (MABEY; SOLOMON; FOSTER, 2003).

A conjuntivite e a pneumonia em recém-natos devem ser tratadas com eritromicina oral por 14 dias (READ; SCHLEISS, 2018).

Além dos antibióticos já citados, a levofloxacina e a ofloxacina podem ser utilizadas como tratamento alternativo na infecção urogenital (CDC, 2015a).

A amoxicilina pode ser usada para o tratamento de CT em gestantes mas deve ser evitada como tratamento de primeira escolha pois estudos reportaram que as penicilinas podem levar a um estado de persistência da CT no organismo (SANDOZ; ROCKEY, 2010).

O tratamento da infecção por CT pode diminuir o risco da infecção pelo HIV reduzindo a inflamação da mucosa e a carga viral local (BERRY, 2014). A Infecção por CT em mulheres infectadas pelo HIV é associada a uma carga viral mais alta para o HIV no trato genital e o seu tratamento diminui essa carga viral (BACHMANN, 2017). Um estudo demonstrou que a infecção por CT em gestantes infectadas pelo HIV foi associada com um risco aumentado da transmissão do HIV da mãe para o filho (ADACHI et al., 2015). As mulheres infectadas com HIV têm mais chances de apresentar abscesso tubo ovariano (SPAULDING et al., 2013).

Os parceiros sexuais devem ser encaminhados para avaliação, testagem ou tratamento presuntivo (CDC, 2015a).

1.1.6. Rastreamento e Diretrizes vigentes

Em vários países, existem protocolos e diretrizes para o rastreamento e acompanhamento de pacientes portadores de infecção por CT (CDC, 2015a; PHE, 2017; PHAC, 2013; ASHA, 2018). Em 1990 a Organização Mundial da Saúde desenvolveu uma abordagem sindrômica para o manuseio das infecções genitais sem o uso de testes diagnósticos que tem sido utilizada por diversos países (VALLELY *et al.*, 2016). Porém, esta estratégia pode levar ao tratamento desnecessário de pacientes com outras causas para as manifestações clínicas e deixar de tratar os pacientes com infecção assintomática que são a grande maioria dos casos. Atualmente não é mais recomendado pela OMS.

O Centro de Prevenção e Controle de Doenças (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) nos Estados Unidos, o Serviço Nacional de Saúde Pública da Inglaterra e do Canadá recomendam a pesquisa anual para CT em mulheres assintomáticas ≤ 25 anos.

O CDC recomenda também o rastreamento nas mulheres $>$ de 25 anos que apresentem fator de risco para infecção (novo parceiro sexual, > 1 parceiro sexual, presença de parceiro sexual que possua outros parceiros, ou parceiro sexual que apresente DST) e novo rastreamento em um período de 3 meses para todos pacientes cujo exame for positivo, independentemente do tratamento do parceiro sexual. O CDC também recomenda a realização do exame para detecção de CT na primeira visita de assistência pré-natal em todas as gestantes. Gestantes com diagnóstico de infecção por CT no primeiro trimestre deverão ser novamente testadas 3 meses após o tratamento. Além disso recomenda também que mulheres com um risco aumentado de infecção incluindo aquelas abaixo de 25 anos devam ser novamente testadas no terceiro trimestre (CDC, 2015a).

O Ministério da Saúde recomenda o rastreamento para gestantes na primeira consulta do pré-natal (Ministério da Saúde, 2015). Porém no Brasil, são raros os Serviços de Saúde que possuem uma rotina de acompanhamento e rastreamento dessas infecções e que realizam a pesquisa de CT e outros agentes causadores de doenças sexualmente transmissíveis no pré-natal (Ministério da Saúde, 2015).

Os modelos de predição são ferramentas que podem ajudar no processo de decisão clínica, que ajudam a estimar a probabilidade de um paciente ter um determinado evento, ajudando a otimizar o sistema de saúde e a prática clínica diária.

Os modelos de predição têm sido estudados na população de homens e mulheres não grávidas (FALASINNU et al., 2014; GÖTZ et al., 2006; WAND et al., 2011). No entanto pouco se sabe sobre esse assunto na subpopulação de mulheres grávidas onde as mudanças que ocorrem durante a gestação modificam o trato reprodutivo, modificam a resposta imune (KOURTIS; READ; JAMIESON, 2014) e podem vir a alterar os fatores de risco.

1.2. Revisão sistemática

As revisões da literatura científica na área da saúde são muito importantes na construção do conhecimento científico e na prática clínica diária. Estas revisões podem ser realizadas de forma sistemática ou narrativa. A revisão sistemática tem como objetivo identificar as melhores evidências existentes na literatura sobre um determinado tema de uma maneira sistemática e reprodutível analisando e resumindo os resultados encontrados em diversos estudos, quando possível, através de métodos estatísticos (metanálise). A revisão sistemática ao contrário de uma revisão narrativa responde a uma pergunta específica, determina previamente os critérios de inclusão utilizados e analisa o risco de viés nos estudos encontrados (GUYATT et al., 2015).

A redação do manuscrito deve seguir diretrizes previamente elaboradas com o objetivo de incluir todos os passos necessários na construção do trabalho científico. O PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) (MOHER et al., 2009) é uma diretriz construída especificamente para guiar a redação dos trabalhos de revisão sistemática.

O projeto de uma revisão sistemática deve ser definido e elaborado antes do seu início para diminuir a influência dos resultados encontrados no desenho do estudo de revisão sistemática. É recomendado que o protocolo do estudo seja também documentado e registrado, antes do seu início em uma base eletrônica de revisões sistemáticas como por exemplo a PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Review*) (NIHR, 2011).

A busca dos estudos relevantes deve ser feita de forma sistemática e reprodutível. A pergunta que se quer responder e os critérios de elegibilidade dos estudos (critérios de inclusão) devem conter a população, a intervenção (teste diagnóstico, tratamento), o teste ou tratamento utilizado para comparação, o evento estudado e o momento em que a intervenção e o evento serão aferidos (UMAN, 2011).

É importante também incluir os desenhos de estudos selecionados e o período fixado para a revisão (COCHRANE, 2011).

Para que todos os estudos relevantes sejam incluídos na revisão, a pesquisa deve ser realizada em diversas bases de dados, entre elas as bases eletrônicas como a EMBASE, MEDLINE, LILACS e SCOPUS assim como na bibliografia dos artigos selecionados e bases eletrônicas de revisões sistemáticas. O contato com especialistas e a busca por resumos de conferências, dissertações e teses podem também fornecer estudos importantes que ainda não foram publicados. A busca pode ser feita manualmente ou através da busca em base de dados como por exemplo o Portal Capes ou a *British Library Inside* ou em anais de congressos (Ministério da Saúde, 2012). A inclusão deste tipo de literatura diminui a possibilidade de existir viés na seleção dos trabalhos científicos incluídos na revisão (PAEZ, 2017). As buscas idealmente não devem fazer restrições de idiomas pelo mesmo motivo acima citado (POLLOCK; BERGE, 2018). Os estudos com resultados positivos usualmente são publicados com maior frequência que os estudos com resultados negativos principalmente em revistas de língua inglesa e com maior fator de impacto (Ministério da Saúde, 2012).

A busca por estudos em bases eletrônicas deve ser feita com a utilização de palavras-chaves relacionadas ao escopo do artigo e seus sinônimos e termos indexadores, próprios para cada base de dados (POLLOCK; BERGE, 2018). Estes termos sintetizam e classificam o principal assunto da pesquisa. No MEDLINE recebem o nome de MeSH (Medical Subject Headings); na EMBASE, chamam-se Emtree; e na LILACS, DECs (descritores em ciências da saúde). Estes termos são estruturados de forma hierárquica e visam classificar e simplificar a recuperação de trabalhos científicos (Ministério da Saúde, 2012). Os operadores booleanos (OR, AND) também são muito importantes na construção da estratégia de busca de uma revisão sistemática. Eles combinam os termos de busca ampliando ou restringindo seus resultados (UMICH, 2018).

Após a construção e aplicação das buscas utilizadas nas bases eletrônicas de dados, devemos somar os resultados encontrados em todas as bases e outros tipos de buscas retirando as duplicatas existentes (HULLEY, 2013). A utilização de um gerenciador de referências facilita a avaliação da elegibilidade dos estudos encontrados. Essa avaliação deve ser feita por no mínimo dois investigadores atuando

de forma independente. As discordâncias podem ser resolvidas por consenso ou através de um terceiro revisor (MOHER et al., 2009).

Os investigadores avaliarão inicialmente os títulos e resumos dos artigos para identificar os estudos potencialmente relevantes. A leitura do título e resumo permite realizar uma triagem destas referências e descartar um grande número de estudos que não se enquadram nos critérios de elegibilidade estabelecidos pela revisão. Posteriormente os artigos triados nesta fase terão sua elegibilidade confirmada ou não através da leitura completa do artigo (PAI et al., 2004).

Após a seleção dos estudos que serão incluídos é necessário definir o instrumento que será utilizado para coletar os dados relevantes que serão analisados como resultados, medidas sínteses e detalhes do delineamento dos estudos e para avaliação de sua qualidade metodológica. Os vieses existentes podem subestimar ou superestimar o verdadeiro efeito da intervenção devendo ser avaliados e relatados no final do artigo (COCHRANE, 2011). O CHARMS (*Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modeling Studies*) apresenta uma lista de informações que devem ser extraídas dos artigos de modelo de predição em uma revisão sistemática (MOONS et al., 2014). Porém até o momento ainda não foram desenvolvidas diretrizes definitivas para avaliação da qualidade de estudos de modelo de predição.

A metanálise é o método estatístico que condensa em um valor diversos resultados de estudos que respondam a mesma questão e tenham desenhos e desfechos semelhantes (MEDRONHO et al., 2009). A variabilidade pode no entanto, existir entre os estudos selecionados (heterogeneidade) podendo ser causada entre outros motivos pelo acaso, por diferenças entre as populações estudadas como a idade, relacionadas ao ponto de corte do método diagnóstico em questão, relacionados aos desfechos como o grau de gravidade da doença ou ao delineamento dos trabalhos científicos como a presença de cegamento (GAGNIER et al., 2012). Testes estatísticos assim como análise crítica desses estudos devem ser realizados para identificar e aferir a presença e as causas da heterogeneidade (COCHRANE, 2011). Algumas vezes devido ao número reduzido e a baixa qualidade dos estudos encontrados na revisão sistemática, ou ainda a presença de heterogeneidade não é possível descrever uma medida sumário (HULLEY, 2013). Neste caso a revisão sistemática não apresentará no seu resultado final uma metanálise.

A conclusão e as recomendações finais devem apresentar um resumo do conhecimento atual sobre o assunto e possíveis lacunas encontradas durante a revisão (UMAN, 2011).

1.3. Modelo de predição

A decisão é o processo de escolher uma ação dentre várias possíveis. Em todas as áreas profissionais, o processo de tomada de decisão está presente. E em todas as situações é importante tomar a melhor decisão. Dentre os instrumentos de apoio às decisões estão os modelos estatísticos que visam reduzir ao máximo a incerteza sobre um determinado desfecho (GUYATT et al., 2015). O modelo é uma função matemática que relaciona a presença ou ausência de um desfecho de interesse a preditores (MOONS et al., 2012). O modelo de predição é uma ferramenta clínica que quantifica as contribuições individuais de vários componentes (covariáveis) da história clínica, exame físico e resultados laboratoriais para a previsão de um diagnóstico, prognóstico ou resposta ao tratamento de um indivíduo. Isto é, estima a probabilidade individual de cada paciente ter um evento podendo estratificá-los em subgrupos (STEYERBERG, 2009).

Os modelos de predição podem ser utilizados na área da saúde para melhorar a qualidade de vida e o estado de saúde dos pacientes, para aumentar a efetividade do sistema de saúde e para prevenção de agravos na área da saúde (internação, etc.) (LEWIS; CURRY; BARDSLEY, 2011).

Os modelos de predição podem estimar a probabilidade da doença estar presente quando não é possível aplicar o teste diagnóstico padrão ouro devido ao seu alto custo ou ao alto risco à saúde, podem estimar também o prognóstico ou o benefício de um tipo de tratamento (STEYERBERG, 2009). Os preditores ideais devem ser claramente definidos, facilmente encontrados na prática clínica e reproduzíveis, de baixo custo, compreensíveis e fáceis de serem aferidos. Teoricamente todas as variáveis que possam estar associadas ao desfecho devem ser consideradas como candidatos a preditores mas sua relação não necessita ser obrigatoriamente parte de um modelo causal onde há causa e efeito (MOONS et al., 2012).

Os estudos sobre modelos de predição devem responder a uma pergunta específica, claramente definida e de relevância clínica e o modelo deve ser desenvolvido, validado em outra população e testado na prática clínica.

O TRIPOD (*Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis*) é um conjunto de recomendações baseadas em evidências para relatar estudos de modelagem de previsão em ciências biomédicas (MOONS et al., 2015).

A construção do modelo apresenta 3 fases: construção, validação interna e validação externa quando o modelo é testado em outra população e se necessário ajustado, e por último, o impacto da utilização do modelo deve ser avaliado (MOONS et al., 2015).

O modelo é uma função matemática que relaciona a presença ou ausência de um desfecho de interesse a preditores, sendo o seu erro a diferença entre o que é previsto e o que se observa.

O desenvolvimento de modelos de predição relacionados ao prognóstico de uma doença deve ser idealmente realizado em coortes prospectivas. Os modelos sobre diagnóstico são frequentemente transversais e os preditores estudados devem estar relacionados a ter ou não uma determinada doença (STEYERBERG, 2009).

A presença de dados faltantes é um problema frequentemente encontrado na construção de modelos de predição. A imputação de valores aos dados faltantes cria um banco de dados completo e evita que todos os sujeitos que apresentem um dado ausente em alguma variável seja excluído da análise (PEDERSEN et al., 2017). A imputação pode ser simples através da inserção da média dos valores encontrados ou múltipla que permite a criação de um banco de dados onde a distribuição dos valores encontrados nas variáveis se aproximará mais da verdadeira distribuição (MOONS et al., 2015).

Os modelos são usualmente desenvolvidos através de regressão múltipla embora algumas vezes rede neural e árvore de decisão possam ser utilizados. A regressão logística produz um modelo que irá permitir a predição de valores para uma variável categórica (STEYERBERG, 2009).

O modelo deve ser apresentado de forma que possa ser utilizado pelos profissionais de saúde como uma ferramenta através de uma fórmula, nomograma ou um escore de risco. Após a construção do modelo pode ser elaborada uma regra de decisão clínica onde uma tomada de decisão é sugerida para determinadas

combinações de preditores e riscos. Para isso é necessário definir o limiar de risco ou a probabilidade de ter o evento para solicitar um exame e para iniciar um tratamento (LEWIS; CURRY; BARDSLEY 2011).

Não há consenso sobre o melhor método para selecionar as variáveis que entrarão na análise multivariada e qual é o melhor método para selecionar as variáveis que entrarão no modelo final. Porém, a seleção de variáveis que devem entrar na análise multivariada não deve ser feita exclusivamente pela presença de significância estatística na análise univariada (MOONS et al., 2012). A revisão da literatura é muito importante para ajudar a selecionar os preditores em potencial que deverão entrar na análise multivariada.

No modelo final deve ser incorporado o menor número de preditores possível e os preditores colineares, que são altamente correlacionados, podem ser combinados em uma única variável (STEYERBERG, 2009).

Não há consenso sobre a melhor maneira de construir o modelo final. Dentre as estratégias utilizadas na seleção das variáveis, existem as estratégias de seleção passo a passo (*stepwise*), muito utilizadas atualmente na área da saúde. O método para trás (*backward*) é normalmente preferível pois começa com a análise do modelo com todas as variáveis pré-selecionadas e através da seleção as variáveis mais significativas ficarão no modelo final (MOONS et al., 2012).

Após a construção do modelo é necessário verificar como o modelo se comporta em outras situações semelhantes (GUYATT et al., 2015). Na validação interna verificamos o comportamento do modelo na população que deu origem aos dados (reprodutibilidade). Utilizamos o mesmo conjunto de dados para validar o modelo. Este conjunto de dados pode ser dividido gerando dois subgrupos onde um deles vai gerar o modelo original e o segundo servirá para validar o modelo ou através da técnica de *bootstrapping*, onde novos bancos de dados são construídos através da reamostragem aleatória com reposição dos dados originais obtendo novas amostras para análise (STEYERBERG; VERGOUWE, 2014). O otimismo do modelo (o modelo prevê melhores valores no conjunto de dados originais), deve ser corrigido quando houver (STEYERBERG; VERGOUWE, 2014).

A validação externa é uma etapa essencial para a construção do modelo. Nesta fase é essencial confirmar se o modelo pode ser utilizado em outras populações similares mas não iguais, isto é, se é generalizável. A validação externa deve ser

realizada em um tempo e em local diferente ao do desenvolvimento do modelo (MOONS et al., 2012).

Os limiares para tomada de decisão são muito importantes, existindo três faixas de amplitude que devem ser consideradas, isto é, probabilidades muito baixas onde assumimos que o paciente não apresenta a doença, probabilidades muito altas onde iniciamos o tratamento e uma amplitude de probabilidades intermediária em que testes diagnósticos devem ser realizados (PAUKER; KASSIRER, 1980). O modelo deve melhorar a nossa previsão quanto a probabilidade do paciente ter determinado evento ou não.

A avaliação da performance do modelo pode ser feita através de medidas gerais que avaliam a distância entre o evento predito e o previsto, a discriminação e a calibração (STEYERBERG et al., 2010).

A discriminação avalia a capacidade do modelo em identificar aqueles que tem ou terão o evento e aqueles que não. Idealmente os pacientes que têm ou terão o evento deverão, no modelo de predição ter uma alta probabilidade de apresentá-lo e os que não, deverão ter uma baixa probabilidade. Dentre as medidas aferidas podemos citar a sensibilidade, a especificidade, a estatística C que no caso de eventos binários é igual a área sob a curva ROC (ALBA et al., 2017). Uma estatística C =0,5 indica que o modelo não acrescenta nada a escolha aleatória como por exemplo jogar uma moeda. Normalmente a estatística C varia entre 0,6 e 0,85 nos modelos de predição. Estes valores podem variar devido a características específicas do evento ou da população. Um modelo com uma estatística C entre 0,70 a 0,80 tem um poder de discriminação adequado e entre 0,80 e 0,90 é considerado excelente (LEE; BANG; KIM, 2016).

A calibração por sua vez refere-se a diferença entre a probabilidade prevista e a proporção de eventos encontrados em grupos separados por faixas de risco (LEE; BANG; KIM, 2016). O teste de Spiegelhalter e a curva de calibração o teste de Hosmer-Lemeshow são maneiras de avaliar a calibração de um modelo (STEYERBERG, 2009).

A TGROC (*Two-graphic receiver operating characteristic*) define uma faixa intermediária onde não é interessante utilizar a ferramenta diagnóstica dado que um valor de corte de sensibilidade e especificidade pré-estabelecidas não são aceitáveis (LANDSHEER, 2016).

2. JUSTIFICATIVA

O acompanhamento de pacientes gestantes infectadas pelo HIV em centros de referência tem contribuído significativamente para a redução da transmissão materno-fetal do HIV, assim como para a redução de outras morbidades associadas à gravidez.

A infecção por CT é a doença sexualmente transmissível bacteriana mais notificada no mundo. Embora a maioria das infecções sejam assintomáticas, ela pode causar doenças graves e deixar sequelas tanto na mãe como no recém-nato sendo, no entanto, facilmente tratada com antibióticos. Apesar disto, o diagnóstico de CT em gestantes na nossa população não está efetivamente implementado, mesmo nos centros de referência.

Em gestantes infectadas pelo HIV, existem poucos estudos publicados sobre a predição clínica da infecção por CT, tanto no Brasil quanto em outros países. As particularidades clínicas encontradas na população de gestantes principalmente nas infectadas pelo HIV, podem levar a necessidade de adequações específicas no processo diagnóstico.

Os Modelos de predição são ferramentas que estratificam os pacientes de acordo com a probabilidade de ter o diagnóstico, quantificando a contribuição de sintomas, sinais clínicos e testes diagnósticos. Na prática clínica pode informar ao paciente e ao profissional de saúde a probabilidade do diagnóstico ou prognóstico de uma doença.

Os estudos sobre preditores e a construção de modelos de predição relacionados ao diagnóstico de infecções sexualmente transmissíveis podem ajudar no desenvolvimento de estratégias bem como contribuir na construção de recomendações clínicas e protocolos de assistência visando uma melhoria na qualidade da saúde materno-infantil.

3. OBJETIVOS

3.1. Geral:

Identificar regras de rastreamento (modelos de previsão) para infecção genital por CT em gestantes que facilitem a aplicação de testes diagnósticos complementares e tratamento de forma mais racional.

3.2. Específicos:

3.2.1. Relacionados a revisão sistemática em modelos de predição para *Chlamydia trachomatis* em gestantes

- Identificar os estudos encontrados, na literatura, através de uma busca estruturada, sobre modelo de predição para *Chlamydia trachomatis* em gestantes.

- Apresentar uma síntese dos preditores e do desempenho desses modelos como instrumento para identificar a infecção por CT em gestantes.

3.2.2. Relacionados ao estudo de preditores de infecção por *Chlamydia trachomatis* em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV

- Descrever as características sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas da coorte de gestantes infectadas pelo HIV.

- Estimar a prevalência da infecção por *Chlamydia trachomatis* na população materna do estudo.

- Identificar preditores associados à infecção por *Chlamydia trachomatis* em gestantes infectadas pelo HIV.

- Construir um modelo diagnóstico de predição clínica para identificação de infecção por *Chlamydia trachomatis* em gestantes infectadas pelo HIV.

4. ASPECTOS ÉTICOS RELACIONADOS AOS ESTUDOS

Devido a expressiva morbidade desta infecção em gestantes e a comprovada eficácia do tratamento na redução destas complicações, desde 2009 foi implementado o protocolo de rastreamento para *Chlamydia trachomatis* em gestantes soropositivas para o HIV no HFSE.

Com o objetivo de assegurar a confidencialidade dos dados no estudo 1, todos os dados coletados e os arquivos eletrônicos foram mantidos trancados quando não estavam em uso pela equipe. No banco de dados utilizado na realização do estudo não havia identificação nominal das pacientes. Desta forma, foram mantidos o sigilo e a confidencialidade das informações durante todo o estudo. Este projeto portanto, foi conduzido de acordo com as normas das Boas Práticas em Pesquisa Clínica.

O estudo 2 teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HFSE (CEP-HFSE) sob o número: 41747315.3.0000.5252, que foi corroborado pelo CEP do Instituto Nacional de infectologia Evandro Chagas.

Por se tratar de pesquisa envolvendo apenas revisão bibliográfica, sem envolvimento de seres humanos, não houve necessidade de aprovação do artigo 1 pelo sistema CEP – CONEP.

5. ARTIGOS CIENTÍFICOS

5.1. ARTIGO 1

Title

Screening rules (prediction models) for genital *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy: a systematic review

Authors and Affiliations

Maria de Lourdes B. TEIXEIRA, MD, MSc - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil and Infectious Diseases Department - Hospital Federal dos Servidores do Estado - Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Maria Isabel S. GOUVEA, MD, PhD - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil and Infectious Diseases Department - Hospital Federal dos Servidores do Estado - Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Rodolfo DE A. L. CASTRO, PhD - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Esaú C. JOÃO, MD, PhD - Rio de Janeiro, RJ, Brazil - Infectious Diseases Department, Hospital Federal dos Servidores do Estado

Claudia T.V. SOUZA, PhD - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Pedro E. A. A. DO BRASIL, MD, PhD - Instituto Nacional de Infectologia Evandro
Chagas - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Abstract:

Chlamydia trachomatis (CT) are harmful for pregnant women and their infants. Most infections are asymptomatic, making diagnosis difficult.

Objective:

We conducted a systematic review to determine the clinical predictors of CT infection in pregnant women, and if there is an accurate, reliable, validated, ready to use decision support tool for CT genital infection diagnosis in pregnant women.

Data sources:

Remote searches were conducted in: PubMed, Scopus, LILACS, Embase and ISI Web. The remote database search was updated up to May, 2017.

Eligibility criteria:

The population of interest was pregnant women screened for genital infection by CT. The reports should have a molecular test as a reference standard for diagnosis of CT; the test should be performed with samples collected from either the cervix, vagina, or urine; the model needed to be for antenatal CT identification; analysis using a multivariable model; the report should have a tool for individual risk estimation.

Appraisal and synthesis:

We used the "Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modeling Studies" (CHARM) checklist. Two reviewers independently extracted the data. Disagreement were resolved by a third reviewer. The reports were summarized in a table with strong and weak points. Applicability was discussed.

Results:

We found 3 studies with data between 2001 and 2012 that included CT as one of genital infection to be predicted. Prevalence of CT in this studies ranged from 3.24%% to 11.49%. Predictors found were: age, number of sexual partners, urban residence, education, partner at risk of sexually transmitted infections (STIs), early sexual debut, extramarital sex, smoking, vaginal discharge, white cells at vaginal discharge. One of the models had a area under the receiver operating characteristic curve (ROC-AUC) of 0.71, the second had sensitivity of 0.72 and specificity of 0.74, the third did not report accuracy. None tested calibration.

Conclusions:

Current evidence does not support the use of clinical prediction rules for helping clinical decision-making. This study reinforces the importance of conducting new studies about clinical prediction rules for CT genital infection in pregnant women population, as the data are still scarce.

Keywords: *Chlamydia trachomatis*, Systematic Review, Decision Support Techniques, Prenatal Diagnosis, Pregnancy

Introduction

In 2012 there were an estimated 131 million cases of sexually transmitted *Chlamydia trachomatis* (CT) infection among adults aged 15-49 years worldwide. In humans, most Chlamydial infection are asymptomatic (1). In women, CT infection can cause urethritis, cervicitis and lead to complications related to pelvic inflammatory disease such as ectopic pregnancy, infertility and chronic pelvic pain (2). The physiological changes that occur in woman body during pregnancy may alter female reproductive tract, modifying immune response (3), and can increase the risk, severity and clinical complications of several sexually transmitted infections (4). During pregnancy, infection can lead to miscarriage, preterm labor and endometritis (5). Infants born of *Chlamydia*-infected mothers are at higher risk of unfavorable conditions such as low birth weight, neonatal ophthalmia and pneumonia (6). Treatment is crucial to avoid these complications associated with CT infections (7).

The younger age, new sexual partners and multiple sexual partners, are predictors of CT genital infection that are used in guidelines recommendations. Marital status, socioeconomic status, history of STI diagnosis, sex work, inconsistent condom use, are also predictors described in literature (8–10). The World Health Organization (WHO) Guidelines for the management of sexually transmitted infections recommended the use of syndromic approach until 2015 (11). The syndromic approach have been adopted by a large proportion of countries, except in Europe and in US (12,13).

Currently, the *European Sexually Transmitted Disease Guidelines* recommend the universal screening for CT of younger sexually active non-pregnant woman (13). On the other hand, due to their good sensitivity and specificity, estimated as more than 90% and 99% respectively, nucleic acid amplification tests (NAATs) have been

recommended for CT diagnosis/screening in symptomatic and asymptomatic genital infections, including for pregnant women (1). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommend CT screening with NAATs in all younger age pregnant women (< 25 years), and in older women based on the presence of risk factors (new sex partner, ≥ 1 sexual partner, a sexual partner with concurrent partners, or a sexual partner who has a sexually transmitted infection (9). In addition, a pregnant woman with a CT infection should have a test-of-cure, preferably by nucleic acid amplification tests (NAATs) at three to four weeks after treatment and then three months later. Women under 25 years of age and those at increased risk for *Chlamydia* also should be retested during the third trimester to prevent CT infection in the neonate (9).

Diagnostic tests for STIs are extensively used in high-income countries, however due to the high cost and necessity of appropriate facilities for this tool, recommendations have not been successfully implemented in low-medium income settings (14). Clinical prediction rules (CPR) are decision support tools that allow clinicians estimate the patient's probability of having a condition, facilitating the clinical decision-making regarding management and treatment. CPRs can potentially impact the costs and complications associated with CT infection, helping to select subjects who would benefit from additional tests or an intervention, improving the quality of care, the efficiency and use of resources in health system (15). As different guidelines recommend different approaches and the predictors in the screening rules may vary, a review of CPRs for CT infection in pregnancy could contribute bringing evidences for best practices in this population.

Objective

The aim of this study was to systematically review the literature and to identify clinical prediction models to diagnose/screen CT genital infection in pregnant women and to evaluate their utility/applicability in this population.

Methods

Protocol and registration

This systematic review was registered at PROSPERO database (number 42016038897) available at:

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016038897

Eligibility criteria

The population of interest was pregnant women screened for genital infection by *Chlamydia trachomatis* (CT), with or without *Neisseria gonorrhoeae* (NG) or others genital infections. The inclusion criteria were: use of a molecular test (NAAT) for diagnosis of *Chlamydia trachomatis*; the test should be performed with samples collected from either the cervix or vagina or urine samples; the model needed to be for antenatal CT identification/diagnosis/screening; the analysis should be conducted with a multivariable model (e.g. logistic regression) with a combination of two or more clinical or laboratory information; the investigation should be original (not editorials or letters etc.); must have included participants with and without the outcome (CT with or without NG or other genital infections diagnosis); the report should have a tool to allow individual risk estimation.

Search

Remote searches were conducted in the following databases: PubMed, Scopus, LILACS, Embase and ISI Web. We used the index terms and keywords to identify the studies of clinical prediction models for diagnosis of genital *Chlamydia trachomatis* or *Neisseria gonorrhoeae* infection during pregnancy. These terms were first developed at PubMed and later adapted for the remaining databases. The search strategy for Pubmed was: ((Clinical Prediction Guides/Broad[filter]) AND ("Pregnancy"[Mesh] OR gestatio* OR pregnan*) AND ("Genital Diseases, Female"[Mesh] OR "Sexually Transmitted Diseases" OR Urethritis OR "Uterine Cervicitis") AND ("Chlamydia trachomatis"[Mesh] OR Chlamydia OR "Chlamydia Infections"[Mesh] OR "Neisseria gonorrhoeae" OR Gonorrhea)) NOT "animals"[MeSH Terms:noexp].

Additionally, the bibliography of full articles assessed for eligibility were examined to identify studies not included in the remote database search. The remote database search was conducted in May 2017. No limits were placed in language, and papers written in a foreign language were translated.

Study selection

Eligibility assessment was performed independently by two reviewers. First, the articles were evaluated for inclusion using their title and abstract. At this phase, disagreement among reviewers eligibility tended to be inclusive. Subsequently, for the eligible abstracts, full text were retrieved and screened using the same inclusion criteria. Disagreement in eligibility of the full text, and later, the disagreement in the extracted data were resolved by a third reviewer. The abstracts were stored and organized in a library using Zotero software.

Data collection process and data items

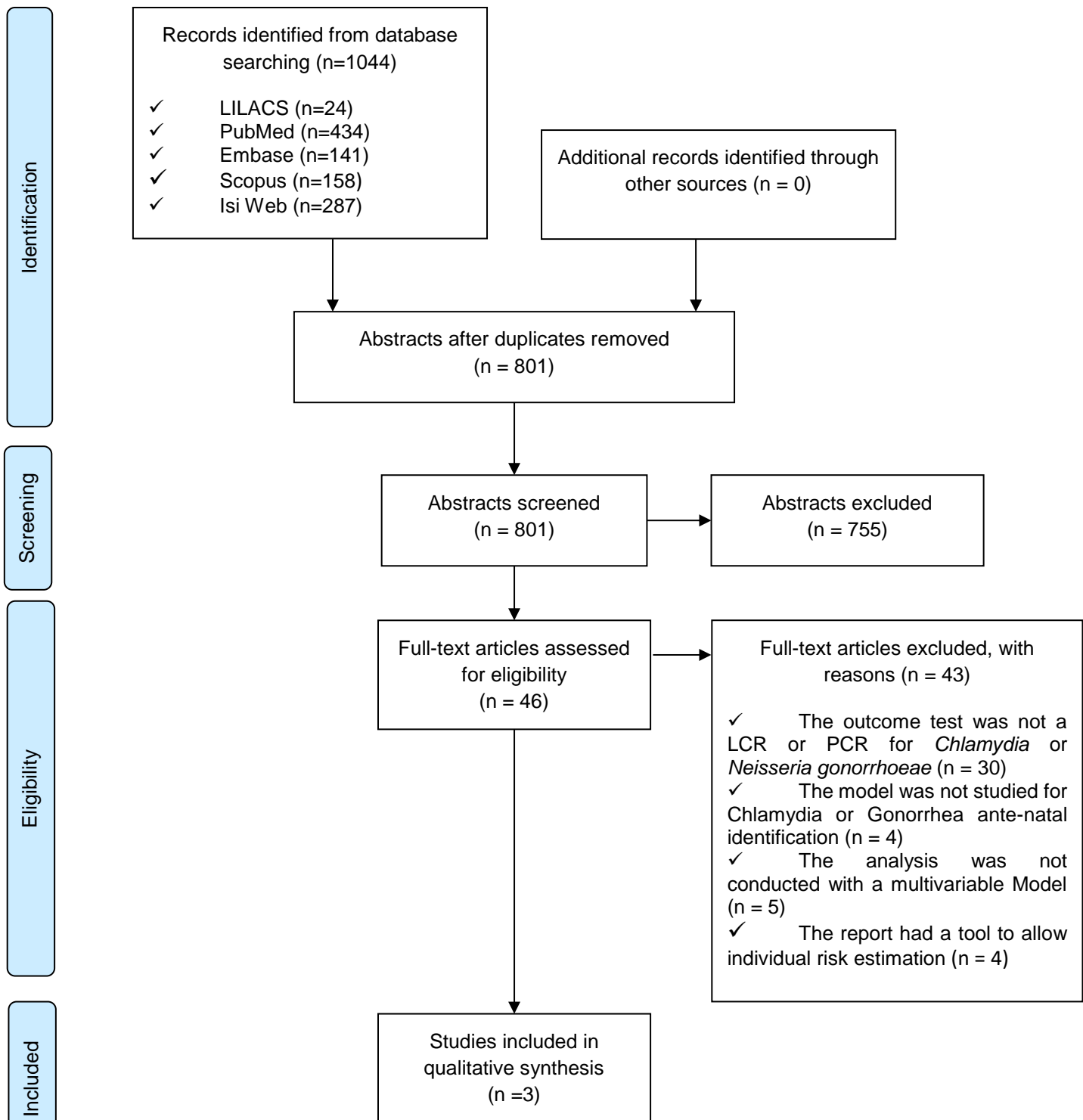
A data extraction form for data collected was developed based on *Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modeling Studies* checklist (16). This tool was used to guide data collection and for critical analysis of the studies characteristics, since a definite guideline for critical appraisal of studies reporting on clinical prediction models have not yet been implemented. Two reviewers independently extracted the data. Disagreement were resolved by a third reviewer. Study data were collected and managed using REDCap electronic data capture tools (17) hosted at Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas Fiocruz.

Results

Study selection

The remote database searches identified 1044 studies and 801 abstracts remained after replicates were removed. (Figure 1) Of these 801, 755 abstracts were excluded as they did not fill one or more inclusion criteria. Forty six reports had their full text retrieved and were assessed for eligibility. At the end, three studies remained for data extraction and analysis.

Fig.1. Flowchart of studies included in systematic review



Study characteristics regarding sample description

Two studies were designed as cross-sectional studies and one was a diagnostic cohort. All three studies had prospective data collection between 2001 and 2012 and were published between 2007 and 2015 (18–20). Although they were all designed as multicenter investigations and described some important characteristics such as design, the local of sample collection and the amount of teenager participants, they varied in their inclusion/exclusion criteria and at their setting of investigations, raising the issue of how comparable these samples may be and to which populations these results can be inferred to. The lack of availability of information also raise concerns regarding the comparison and applicabilities of their results. The sample selection was consecutive in only one of them, elevating the risk of selection bias (Table 1). No study reported the methods which authors handled the missing values and in this case it was supposed complete-case analysis. The inadequate handle of missing data is commonly found and it can affect the model development and performance (21). Continuous predictors in the 3 studies were converted and analyzed as a categorical variable. This can lead to loss of information. Only the Chen's study mentioned that the researchers conducting the predictors evaluation were blinded to the results of outcome test.

There were also differences on the definition of the outcome of interest. The outcome in Chen's study was defined as *Chlamydia trachomatis* infection; in Romoren's study it was defined either as *Chlamydia* or *Neisseria gonorrhoeae* infection and at Wangnapi's study it was defined either as *Chlamydia trachomatis* or *Neisseria gonorrhoeae* or *Trichomonas vaginalis* infection.

The number of women (prevalence) with CT infection were 32/987 (3,24%) in Chen's study, 51/703 (7.2%) in Romoren's study and 40/348 (11,49%) in Wangnapi's study.

Table1. Characteristic of selected studies

Identification			
Author (Publication year)	Romoren M (2007)	Chen MY (2009)	Wangnapi RA (2015)
Source of data			
Data	Diagnostic cross- sectional	Diagnostic cohort	Diagnostic cross- sectional
Participants			
Number of centers	13	6	Unknown
Countries	Botswana	Australia	Papua New Guinea
Location	Facilities providing antenatal care	Antenatal services	Antenatal clinic
Years of enrollment	2000 - 2001	2006 - 2007	2011 - 2012
Sample consecutive or random	No	Consecutive	No
Inclusion criteria	Pregnant women	Pregnancy of any gestational age; age 16- 25 years	Age 16-49; gestational age \leq 26 weeks; availability for follow up; singleton pregnancy; no comorbidities
Exclusion criteria	Use of antibiotics during the	Woman not able to complete the	Woman not interested; swab lost; inadequate

	previous two weeks	questionnaire language	sample; testing data incomplete
Mean/median age at <i>Chlamydia</i> / <i>Gonorrhea</i> diagnosis (years)	Unknown	23	25
Pregnant adolescents in the study population	10.80%	23.70%	67.50%
Asymptomatic infection	Unknown	Unknown	28.60%
Cervicitis	10.20%	Unknown	Unknown
Syphilis	Unknown	Unknown	1.00%
History of previous STI	Unknown	Unknown	Unknown
Mean/median gestational age at sample collection (weeks)	Unknown	27.00	Unknown
Gestational age when the diagnostic test was performed	Ignored	Any time in pregnancy	Any time in pregnancy
Outcome to be predicted			
Outcome	LCR for <i>Chlamydia trachomatis</i> or <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (LCx Assays - Abbott Laboratories, IL)	PCR for <i>Chlamydia trachomatis</i> (COBAS Amplicor Assay – Roche)	PCR for <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> or <i>Trichomonas vaginalis</i> (in house)
Candidate predictors part	No	No	No

of the outcome			
Candidate predictor			
Number of candidate predictors	21	8	13
How candidate continuous predictors were tested	Categorized	Categorized	Categorized
The predictors were assessed without knowledge of the outcome	Unclear	Yes	Unclear
Predictor measurements performed with a timing to represent the outcome	Yes	Yes	Unclear
Sample			
Sample size estimated in advance	No	Unclear	No
Number of participants whose data were analyzed	703	987	348
Number of <i>Chlamydia trachomatis</i> infections	51 (7.2%)	32 (3.24%)	40 (11.49%)
Number of <i>Neisseria gonorraeae</i> infections	21 (2.98%)	NA	35 (10.0%)
Number of <i>Trichomonas vaginalis</i> infections	131(18.63%)	NA	40 (11.49%)

Number of outcomes /events	67 (9.53%)	32 (3.24%)	62 (17.8%)
Missing data			
Proportion of participants with any missing data	Unknown	Unknown	13.00%
Proportion of variables with any missing data	Unknown	75.00%	Unknown

LCR = Ligase chain reaction

PCR = Polymerase chain reaction

STI = Sexually transmitted infection

NA = Not applicable

Model specification and performance of selected study

The 3 studies aimed to evaluate the clinical symptoms and characteristics of participants to develop a simple risk model to detect CT genital infection or STIs where CT infection were included as outcome (Table 2).

Despite the lack of evidence for a rationale addressing of a sample size, all three studies used considerably large sample size, ranging from 348 to 987.

In all 3 studies a risk score does not detected an important proportion of infections. The Romoren study analyzed 3 risk scores that included sociodemographic, clinical and microscopy predictors. The three risk scores as well as the presence of symptoms or signs had a low discrimination ability. (Table 2) The Wangnapi's found a poor performance of a syndromic approach and in Chen's study the best performance of a risk score detected 72% of CT infection. In Romoren's study the characteristics independently associated with cervicitis was younger age, level of education, vaginal discharge and WBC in cervical smear. In Wangnapi's

study, the predictors associated with CT in multivariable analysis were early age at sexual debut, extramarital sex and lack of formal education. The Chen's study found, using logistic regression, number of sexual partner in the past year, language preferred to complete the questionnaire associated with increased risk of CT and use of antibiotics in past 3 months as associated with decreased risk of CT. The studies did not evaluate the calibration of final model (Table 2).

Two studies did not support the use of risk score and recommended screening rule instead to predict infection and concluded that screening of cervical infection with a specific combination of predictors was the better tool to handle cervical infection. The Chen's study concluded the *Chlamydia* screening based on predictors of infection can help the handling of women under 25 years old, however due to the possibility to miss infections this approach must be based on local factors as prevalence and cost effectiveness. None of the studies conducted a validation of the screening rule or the sum score with an independent sample, therefore they were all considered exploratory from the applicability point of view.

Table 2. Model specification and performance of selected studies

Author	Romoren M	Chen MY	Wangnapi RA
Model development			
Selection of predictors to include in the multivariable modeling	unadjusted p -values	Unknown	unadjusted p -values
Modeling method	Logistic regression	Logistic regression	Logistic regression
Selection of predictors in multivariable modeling	Ignored	Likelihood ratio test	Backwards by predictor p -value
Calibration			
Calibration was performed	No	No	No
Discrimination			
Model 1			
Method used to assess discrimination of final model	ROC - AUC	Sensitivity and Specificity	Unknown
Discrimination value of final model	Unknown	Se = 72% (53 to 86%); Sp = 74% (71 to 77%)	Unknown
Area under ROC curve (C statistic)	0.71	Unknown	Unknown
Area under ROC curve (C statistic) lower CI	0.65	Unknown	Unknown

Area under ROC curve (C statistic) upper CI	0.78	Unknown	Unknown
Model 2			
Method to assess discrimination of final model	ROC - AUC	Not applicable	Not applicable
Area under ROC curve (C statistic)	0.73	Not applicable	Not applicable
Area under ROC curve (C statistic) lower CI	0.67	Not applicable	Not applicable
Area under ROC curve (C statistic) upper CI	0.79	Not applicable	Not applicable
Model 3			
Method to assess discrimination of final model	ROC - AUC	Not applicable	Not applicable
Area under ROC curve (C statistic)	0.74	Not applicable	Not applicable
Area under ROC curve (C statistic) lower CI	0.68	Not applicable	Not applicable
Area under ROC curve (C statistic) upper CI:	0.8	Not applicable	Not applicable

Result			
Model validation phase	Developed only	Developed only	Developed only
Final model predictors list	Age, education, marital status, length of time in current relationship	Age \leq 20 years and/or > 1 partner in past year	Urban residence, lack of formal education, perceives partner at risk of STI, early sexual debut, extramarital sex, smoking
Final model 2 predictors list	Age, education, amount of discharge, thin/runny/discharge, smelly discharge, cervix abnormal	Not applicable	Not applicable
Final model 3 predictors list	Age, education, amount of discharge, thin/runny discharge, smelly discharge, cervix abnormal, and microscopy results of cervical smear	Not applicable	Not applicable

Model 3 predictors OR (IC) list	OR: Age < 20 = 10.50 (3.59- 30.72), Age 20- 29 = 4.00 (1.60- 10.10), Education Junior ^a = 0.60 (0.31-1.23), Education Junior ^a = 0.40 (0.16-0.80), Thin/runny discharge = 2.10 (1.06-4.24), WBC +1 = 2.00 (0.72-5.52), WBC +2 = 2.70 (0.92-7.61), WBC + 3 = 3.70 (1.31-10.66)	Not applicable	Not applicable
Final model presentation	Sum score	Screening rule	Screening rule
Interpretation of final model applicability	Exploratory	Exploratory	Exploratory

Se = Sensitivity

Sp = Specificity

ROC - AUC = Area under the receiver operating characteristic curve

OR = Odds ratio

CI = Confidence interval

WBCs = White blood cells

^a Botswana's education system is comprised of seven years of primary education, three years of junior secondary education, and two years of senior secondary education.

Discussion

The main results to be discussed in this review are: (a) There are few studies on this topic, (b) the settings and inclusion criteria defined different populations for result inference in all studies, (c) The methodology used for model development and validation has been below desired in all reports.

Chlamydia trachomatis is a curable infection (1) and it is the sexually transmitted bacterial infection most prevalent globally (2). During pregnancy, infection can lead to unfavorable conditions for mother and infants. The majority of *Chlamydia trachomatis* infections are asymptomatic. This makes the clinical diagnosis difficult. Clinical prediction rules are a tool used to estimate the patient's probability of having a disease (15,22) and can be useful in management of *Chlamydia trachomatis* infection guiding to the treatment or additional tests. Consequently it can improve the efficiency and quality of care.

Clinical prediction rules to screen/diagnose CT have been studied and published for men and non-pregnant women (23–25). However, the prediction model for CT infection have not been extensively studied and validated for pregnant women. It is not reasonable to extrapolate these predictors or the CPRs from non-pregnant women or from general population to pregnant women without further validation due to the particular characteristics of pregnant women population.

The population in the included studies were heterogeneous and difficult to compare. The Romoren's and Wangnapi's showed a prevalence of CT > 5% in these studies population and Chen 3.24 %. The prevalence in different settings can be significantly different (2,26–28). The prevalence of infectious disease is determined by several issues as the transmission dynamics, that is influenced by cultural and

social standards, inequities (29), immunity to disease, ability to identify individuals with the infection and timely treatment (30,31).

The characteristics associated with CT infection or cervicitis in 3 studies were linked with sexual exposure, inequities, patient location, use of antibiotic and signs and symptoms. These characteristics have been also described by other authors as associated with CT mainly in non-pregnant (8).

As found by some authors analyzing non-pregnant women, the Romoren's and Wangnapi's studies also reported that the syndromic vaginal discharge was a poor predictor of sexually transmitted infection in pregnant women (32–34). Chen developed a risk prediction tool in a pregnancy population aged 16-25 years. The model, that used age ≤ 20 years and/or > 1 partner in the precedent year, identified correctly 72% of CT infection, screening 27% of the pregnant women. Since CT infection in pregnancy can lead to several complications for mother and infants, a tool with higher accuracy and reliability, could correctly identify a higher proportion of infected women.

In all 3 selected studies, the identified prediction models for CT infection in pregnant women did not use all currently recommended methods (clinical prediction models) for CT diagnosis. The literature about how to conduct development, validation, updating and reporting clinical prediction rules are becoming more clear and accessible. Common steps on designing and conducting this kind of research are: discuss and define the intended application, define a clinical relevant outcome, choosing reliable, readily available predictors, choose a statistical model that fits appropriately the research questions and the outcome format, concern whether the sample size will suffice, test different codings and transformations mainly for continuous predictors, estimate overfitting and decide whether to penalize the model,

estimate calibration and discrimination metrics, and be presented in a way that allow individual risk estimation (21,35).

Universal or broad CT screening with NAATs tests is unavailable in many settings and the poor evidence of CT prediction models addressing pregnant women does not allow a precise judgment on choosing either universal or selected screening. Accessibility to health system, partner treatment, public health policies for prevention of sexually transmitted infectious, are very important actions to CT prevention and control. A good CT screening rule may a useful tool for conduct CT diagnosis and treatment selecting a subset of the population who have a high probability of disease. Local prevalence of infection in different settings, costs, the ability to provide the requested infrastructure for prompt diagnosis and treatment and a satisfactory prediction model that allow a better estimation of the probability of disease achievement should always be considered.

So there is a lot of room for evidence regarding decision rules (either risks scores or screening rules) and explore other potential predictors to improve decision support on diagnosis and treatment of CT infection in pregnant women.

Strengths and limitations of the review

The search strategy was broad to identify all studies in databases but the revision may have missed articles mainly in the grey literature. There were few reports with partial data not included in the review.

Conclusion

The current evidence does not support the approach with a clinical prediction rule for helping the clinical decision-making in CT infection in pregnancy women. This

study reinforces the importance of conducting studies about clinical prediction rules to CT infection in pregnant women population. There is also room for improving methodological issues in the development, validations and reporting of such studies.

References

1. WHO guidelines for the treatment of *Chlamydia trachomatis*. 2016 Nov 3 [cited 2017 Aug 13]; Available from:
<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/chlamydia-treatment-guidelines/en/>
2. O'Connell CM, Ferone ME. *Chlamydia trachomatis* Genital Infections. Microb Cell Fact. 2016;3(9):390–403.
3. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):1077.
4. Haggerty CL, Panum I, Uldum SA, Bass DC, Olsen J, Darville T, et al. *Chlamydia trachomatis* infection may increase the risk of preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2013 Jan;3(1):28–33.
5. Adachi K, Klausner JD, Xu J, Ank B, Bristow CC, Morgado MG, et al. *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in HIV-infected Pregnant Women and Adverse Infant Outcomes. Pediatr Infect Dis J. 2016 Aug;35(8):894–900.
6. Mylonas I. Female genital *Chlamydia trachomatis* infection: where are we heading? Arch Gynecol Obstet. 2012 May;285(5):1271–85.
7. Wiesenfeld HC. Screening for *Chlamydia trachomatis* Infections in Women. N Engl J Med. 2017 Jun 1;376(8):765-73.
8. Falasinnu T, Gilbert M, Hottes TS, Gustafson P, Ogilvie G, Shoveller J. Predictors identifying those at increased risk for STDs: a theory-guided review of empirical literature and clinical guidelines. Int J STD AIDS. 2015 Oct;26(12):839–51.
9. Chlamydial Infections - 2015 STD Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2017

- Nov 21]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/chlamydia.htm>
10. Final Recommendation Statement: *Chlamydia* and *Gonorrhea*: Screening - US Preventive Services Task Force [Internet]. [cited 2017 Nov 21]. Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/chlamydia-and-gonorrhea-screening>
 11. WHO | Guidelines for the management of sexually transmitted infections [Internet]. WHO. [cited 2018 Mar 11]. Available from: <https://www.who.int/hiv/pub/sti/pub6/en/>
 12. Torrone E, Papp J, Weinstock H, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of *Chlamydia trachomatis* genital infection among persons aged 14-39 years--United States, 2007-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014 Sep 26;63(38):834–8.
 13. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int J STD AIDS*. 2016 Apr;27(5):333–48.
 - 13.
 14. WHO | Sexually transmitted infections (STIs). 2016 Aug 30 [cited 2017 Aug 13]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/>
 15. Adams ST, Leveson SH. Clinical prediction rules. *BMJ*. 2012;344 (jan16 1):d8312–d8312.
 16. Moons KGM, de Groot JAH, Bouwmeester W, Vergouwe Y, Mallett S, Altman DG, et al. Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: the CHARMS checklist. *PLoS Med*. 2014 Oct;11(10):e1001744.
 17. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research

- electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009 Apr;42(2):377–81.
18. Romoren M, Sundby J, Velauthapillai M, Rahman M, Klouman E, Hjortdahl P. Chlamydia and gonorrhoea in pregnant Batswana women: time to discard the syndromic approach? *BMC Infect Dis* [Internet]. 2007;7(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-7-27>
 19. Wangnapi RA, Soso S, Unger HW, Sawera C, Ome M, Umbers AJ, et al. Prevalence and risk factors for *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Trichomonas vaginalis* infection in pregnant women in Papua New Guinea. *Sex Transm Infect.* 2015 May;91(3):194–200.
 20. Chen MY, Fairley CK, De Guingand D, Hocking J, Tabrizi S, Wallace EM, et al. Screening pregnant women for *Chlamydia*: what are the predictors of infection? *Sex Transm Infect.* 2009;85(1):31–5.
 21. Localio AR, Russell Localio A, Stack CB. TRIPOD: A New Reporting Baseline for Developing and Interpreting Prediction Models. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):73.
 22. Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating.* Springer Science & Business Media; 2008. 500 p.
 23. van Klaveren D, Götz HM, Op de Coul EL, Steyerberg EW, Vergouwe Y. Prediction of *Chlamydia trachomatis* infection to facilitate selective screening on population and individual level: a cross-sectional study of a population-based screening programme. *Sex Transm Infect.* 2016 Sep;92(6):433–40.
 24. Falasinnu T, Gilbert M, Gustafson P, Shoveller J. A validation study of a clinical prediction rule for screening asymptomatic *Chlamydia* and *Gonorrhoea*

- infections among heterosexuals in British Columbia. *Sex Transm Infect.* 2016 Feb;92(1):12–8.
25. Wand H. P1-S6.49 Developing and validating a risk scoring tool for *Chlamydia* infection among sexual health clinic attendees in Australia: a simple algorithm to identify those at high risk of *Chlamydia* infection. *Sex Transm Infect.* 2011;87(Suppl 1):A216–A216.
26. Redmond SM, Alexander-Kisslig K, Woodhall SC, van den Broek IVF, van Bergen J, Ward H, et al. Genital *Chlamydia* prevalence in Europe and non-European high income countries: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015 Jan 23;10(1):e0115753.
27. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, et al. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLoS One.* 2015 Dec 8;10(12):e0143304.
28. Adachi K, Nielsen-Saines K, Klausner JD. *Chlamydia trachomatis* Infection in Pregnancy: The Global Challenge of Preventing Adverse Pregnancy and Infant Outcomes in Sub-Saharan Africa and Asia. *Biomed Res Int.* 2016 Apr 6;2016:9315757.
29. Crichton J, Hickman M, Campbell R, Batista-Ferrer H, Macleod J. Socioeconomic factors and other sources of variation in the prevalence of genital *Chlamydia* infections: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2015 Jul 30;15:729.
30. Nii-Trebi NI. Emerging and Neglected Infectious Diseases: Insights, Advances, and Challenges. *Biomed Res Int.* 2017 Feb 13;2017:5245021.
31. Barreto ML. Infectious diseases epidemiology. *Journal of Epidemiology &*

- Community Health. 2006;60(3):192–5.
32. Mlisana K, Naicker N, Werner L, Roberts L, van Loggerenberg F, Baxter C, et al. Symptomatic vaginal discharge is a poor predictor of sexually transmitted infections and genital tract inflammation in high-risk women in South Africa. *J Infect Dis.* 2012 Jul 1;206(1):6–14.
 33. Pepin J. Low prevalence of cervical infections in women with vaginal discharge in west Africa: implications for syndromic management. *Sex Transm Infect.* 2004;80(3):230–5.
 34. Vishwanath S. Syndromic management of vaginal discharge among women in a reproductive health clinic in India. *Sex Transm Infect.* 2000;76(4):303–6.
 35. Neeman T. Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating by Ewout W. Steyerberg. *Int Stat Rev.* 2009;77(2):320–1.

5.2. ARTIGO 2

Title:

Predicting *Chlamydia trachomatis* infection in a cohort of pregnant women living with HIV in Rio de Janeiro.

Authors and Affiliations:

Maria de Lourdes B. Teixeira, MSc - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Maria Isabel Gouvêa, PhD - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Sergio E. L. Fracalanza, PhD - Laboratório de Bacteriologia Médica do Instituto de Microbiologia Prof. Paulo Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Esaú C. João, PhD - Infectious Diseases Department, Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Claudia T.V. Souza, PhD - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Plínio T. B. C. da Cunha, PhD - Department of Gynecology, Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Pedro E. A. A. do Brasil, PhD - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Conflicts of interest:

The authors report no conflict of interest

Funding sources:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors

Predicting *Chlamydia trachomatis* infection in a cohort of pregnant women living with HIV in Rio de Janeiro.

Maria de Lourdes B. Teixeira, MSc¹, Maria Isabel Gouvêa, PhD¹, Sergio E. L. Fracalanza, PhD², Esaú C. João, PhD³, Claudia T.V. Souza, PhD¹, Plinio T. B. C. da Cunha, PhD⁴, Pedro E. A. A. do Brasil, PhD¹

¹ Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

² Laboratório de Bacteriologia Médica do Instituto de Microbiologia Prof. Paulo Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

³ Infectious Diseases Department, Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

⁴ Department of Gynecology, Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

ABSTRACT

HIV/AIDS and *Chlamydia trachomatis* (CT) remains a challenge for sexual and reproductive health. The aim of this research was to develop a prediction model for *Chlamydia trachomatis* (CT) infection in pregnant women living with HIV. Cross-sectional diagnostic study nested in a cohort. The inclusion criteria were: (a) at least two medical appointments; (b) confirmed pregnancy; (c) confirmed HIV and (d) pregnancy followed at the research center. The exclusion criteria was: (a) no result available of PCR test for CT; (b) second pregnancy in recruitment period. Cervical swab was collected to perform a PCR used as reference standard. Data of demographics characteristics, behavioral and social information, pregnancy and HIV associated characteristics, concomitant diseases and laboratory tests performed during pregnancy were used to explore as predictors. Logistic regression was fit and penalized. A total of 750 subjects were analyzed, with a CT prevalence of 12.13%. Median age at recruitment was 27 years and median gestational age was 24 weeks. The majority of the participants were married/living as married (63.5%); only 26.7% of current pregnancies were planned. The final model was composed by four predictors: current marital status, cervicitis, spontaneous abortion in previous pregnancy, and genital warts. The model performance was: ROC AUC of 0.599, R² of 0.024 and Brier score of 0.105. There were 91 cases and the model predicted 90.8 cases. The final model had moderate to poor discrimination. It could be used to screen CT infection in pregnant women living with HIV at settings where better alternatives are unavailable.

Keywords: Prediction model, *Chlamydia trachomatis*, Pregnant women, HIV, Sexually Transmitted Diseases

Introduction

In 2016, approximately 36.7 million people were living with HIV globally (“Global HIV/AIDS Overview” 2017). Currently, the appropriate antiretroviral therapy (ART) can achieve indefinite long virologic suppression preventing AIDS in people living with HIV, however there is no virological cure available so far.¹ Therefore, HIV has become a chronic condition and it remains a public health problem.² Additionally, people living with HIV are more susceptible to many conditions, social stigmas and coinfection with others sexually transmitted disease.^{3,4}

HIV/AIDS and *Chlamydia trachomatis* (CT) coinfection are still a great problem for sexual and reproductive health. CT infection is one of the most prevalent sexually transmitted bacterial diseases in the world.⁵ Although most infections are asymptomatic, it can cause serious illness and sequelae in both the mother and the newborn such as cervicitis, endometritis, non-gonococcal urethritis, pelvic inflammatory disease, trachoma and conjunctivitis.⁶ The presence of this infection may also lead to chorioamnionitis, miscarriage, prematurity, low birth weight and premature rupture of membranes.⁷

Due to their good sensitivity and specificity (90% and 99% respectively), nucleic acid amplification tests (NAATs) have been recommended for CT diagnosis/screening in symptomatic and asymptomatic genital infection,⁵ including for pregnant women. However due to the high costs, NAATs have not been successfully implemented in low-medium income settings.^{2,8} As most patients are asymptomatic and NAATs are neither widely nor easily accessible, choosing who should be submitted to additional testing or appropriate treatment remains a challenge.

Clinical prediction rules (CPR) are a decision support tools that allow clinicians to estimate the patient’s probability of having a condition, and can potentially reduce the medical costs, by helping to select subjects who would benefit from additional tests or an intervention.⁹ In pregnant women, there are few published studies of clinical prediction of CT infection.¹⁰⁻¹² Applying screening rules for pregnant women still remains a challenge as the current available rules have low accuracy and most of them were developed using general population (family practice, teenagers, men and women). Therefore, it is inappropriate to generalize these results for pregnant women population.

As pregnant women population, especially those infected with HIV, has particular characteristics, it is opportune to carry out a CPR study in this population subset. The aim of this research was to develop a prediction model (decision support tool) to predict CT infection in pregnant women living with HIV in order to help decision making regarding CT diagnostic investigation in this specific population.

Methods

Source of data

This is a cross-sectional study nested in a cohort, conducted at Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE), a public tertiary hospital and a referral center of high risk pregnancy conditions located at Rio de Janeiro, Brazil. A cohort of pregnant women living with HIV and their infants was started in 1996 at HFSE.¹³ HIV-infected pregnant women are referred to the Infectious Diseases Department to prenatal care and prevention of HIV mother-to-child transmission. As part of routine care at the center, all pregnant women use antiretroviral therapy (ART). A medical history and a physical examination are performed at each clinical visit by an infectious disease specialist and an obstetrician and socio-demographic information as well as the results of the laboratory tests are regularly filled in standardized forms by the health care providers and subsequently typed in a database. Treatment for CT and counselling on STD prevention was given according to the to Brazilian guidelines.¹⁴ This research used data originally collected for the pregnant living with HIV cohort.

Participants

HIV-infected pregnant women who had a prenatal care appointment with the infectious disease specialist in the sequence of medical appointments from November 2008 to June 2016 were screened for inclusion. Inclusion criteria were: (a) at least two medical appointments at the obstetric prenatal care (b) confirmed pregnancy; (c) confirmed HIV infection (according to Brazilian and US guidelines);^{15,16} and (d) first pregnancy followed at the Prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) of HIV referral center. The exclusion criteria were: (a) no PCR test result available for CT; (b) second pregnancy in recruitment period.

Ethical statement

The study was approved by the local institutional review board - IRB (study number 41747315.3.0000.5252).

Outcome predicted

A cervical swab was collected during a routine obstetric examination and was transported to the medical laboratory of Institute of Microbiology - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) where the PCR for CT was performed without knowledge of the participants' clinical conditions.

Samples were analyzed using an in-house PCR (hPCR). DNA was extracted from cervical swab and a DNA fragment from the cryptic plasmid (pCT) was amplified by the polymerase chain reaction (PCR) method. The primers used to amplify a cryptic chlamydial plasmid were HL1 5' TAGAGATAGGAAACCAACTC 3' e HL2 5' CTCGGGTAAATGTTGCATGA 3'. Positive and negative controls were processed in parallel with the test samples.¹⁷ The outcome was defined as a positive PCR for CT in cervical sample.

Predictors

Demographics characteristics, social information, concomitant diseases and laboratory tests performed during pregnancy were extracted from the database of the cohort. The laboratory tests were performed at first prenatal care visit according to the laboratory prenatal care routine and were measured using standard methods.

Abnormal signs and symptoms as pelvic pain, genital ulcers, genital warts and vaginal or cervical discharge, history of antibiotic use were collected from medical records.

The potential predictors were: family income (Brazilian minimum wage), ethnicity, age at entry in the cohort, positive serology for HIV before pregnancy, years of education, current pregnancy planned, tobacco, alcohol and illicit drug use during pregnancy, sexually transmitted infection during gestation (Syphilis, Human Papillomavirus Virus associated diseases, Hepatitis B, presence of *Trichomonas vaginalis* or *Neisseria gonorrhoeae* in cervical samples). CD4 T cell count and viral load level at entry in the cohort, antiretroviral therapy before current gestation, number of people living with pregnant women, marital status, number of sexual partners during

the life, number of pregnancies, number of previous spontaneous abortion, number of total previous abortion, number of premature birth, lower abdominal pain until the date of collecting of CT swab, vaginal discharge treated (abnormal smell, quantity or colour) up to CT swab collection and clinical diagnosis of cervicitis (a visible, purulent or mucopurulent exudate in the endocervical canal or an easily induced endocervical bleeding when a cotton swab is gently passed in the endocervical canal).

Statistical analysis

Multiple imputations with chain equations were conducted to fill missing data. Potential predictors matching the following conditions were not explored: a) less than 10 events; or b) co-linearity in the full model with a variance inflation factor higher than 10. Continuous predictors were tested for functional form with restricted cubic splines and were truncated if a range without relationship to the outcome was detected. Backwards removal of predictors from a full model was applied, and only predictors identified as significant at 5% using the Akaike information criteria (AIC) were retained in the final model, even if after penalizing the model the p values were higher than 5%. Internal validation was conducted using a bootstrap procedure. This procedure estimates the model optimism for later penalization, and it provides bias-corrected indices. Non-parametric area under the receiver operating characteristic (ROC) curve, Brier score, and Nagelkerke-Cox-Snell-Maddala-Magee R-squared were estimated as internal validity performance measures. Two-graphic receiver operating characteristic (TGROC) analysis was conducted to analyze the trade-offs between sensitivity and specificity across the range of estimated risks. An inconclusive range of predicted risks was defined as the range for which both the sensitivity and specificity were below 0.90. Calibration was tested using several statistics, including the Spiegelhalter's z-statistic. A nomogram was constructed to estimate the probability of having chronic *Chlamydia infection*, assigning proportional scores to the regression coefficients to each predictor. All analysis were conducted with R-project software.¹⁸

Results

In the recruitment period, 1308 HIV pregnant women were evaluated, 1144 met one or more inclusion criteria, 394 were excluded being data from 750 analyzed (Figure

1). CT prevalence was 12.13% (91/750) and *Neisseria gonorrhoeae* prevalence was 0.6% (5/728).

The median age at recruitment and gestational age at CT investigation were 27 years and 24 weeks respectively (See Table 1). Only 21.8 % had one or more previous pregnancy, 46.3 % had the HIV infection diagnosis before the current pregnancy. The median of CD4 cell count at entry was 446 and 69.9 % of the participants were not using antiretroviral therapy prior current pregnancy. Only 4.4% pregnancy women reported use of illicit drug, 21.2% used alcohol and 18.1% used tobacco during current pregnancy. (See Table 1)

Unplanned pregnancies, abortions in previous pregnancies, vaginal discharge, and sexually transmitted diseases, mainly Human Papillomavirus (HPV) associated diseases and Syphilis were also prevalent coinfections of this population. Sixty four percent of participants were living with a partner; 26.7% of pregnant women planned the current pregnancy; 12.3% had received treatment for syphilis and 16.2% had cervical intraepithelial neoplasia diagnosed during prenatal care (See Table 1).

Thirty eight percent had a vaginal discharge considered abnormal (abnormal smell, quantity or color) up to CT investigation (See Table 1). This event occurred in 49.9% of pregnant women during all the gestation. Nine pregnant women received antibiotic with potential activity for CT before diagnostic investigation be performed. One of them had CT infection and the diagnose was performed 54 days after the antibiotic use. The time between antibiotic use and swab collection ranged from 14 to 112 days.

After applying the predictor selection, the final model was composed by four predictors: current marital status, cervicitis, spontaneous abortion in previous pregnancy and genital warts (See Table 2). The internal validation estimated an optimism of 0.019 for R2, 0.616 for intercept and 0.031 for slope. After penalization, the model resulted areas under the ROC curve (c statistic) of 0.599, R2 values of 0.024 and Brier score of 0.105. The maximum absolute difference from the observed and predicted probabilities was 0.029. The calibration slope and intercept of the penalized model were 1.459 and 0.899 respectively. The Spiegelhalter's calibration test was not significant. (Figure 2). There were 91 cases of CT infection and the penalized model predicted 90.8 cases, showing reasonable calibration at large.

TGROC demonstrated that when the predicted risk was higher than 15.5 the model had at least a 90% specificity. The intermediate range (insufficient sensitivity

and specificity - less than 90%) was between 9.0% and 15.5% (Figure 3). It is a very short range of probabilities, however there is a short range of possible values the model could reach (from 9% to 26%). Additionally, they are not very distant from the observed original prevalence, which is compatible with the moderate to poor discrimination ability of the model.

The nomogram is a graphical representation of the model's formula (Figure 4). It works as an analog calculator allowing the user to estimate the individual numerical probability of a CT infection. To this purpose, it uses scores assigned for each of the predictors (See Table 2). To help the reader to determine the risk of a patient having CT, each predictor score must be identified by drawing a vertical line from the characteristic axis toward the Points upper axis. Alternatively, one may use the scores at table 2. Then, all scores must be manually summed, and a vertical line should be drawn from the Total Score axis toward the CT probability axis. According to the inconclusive range identified above, risks between 9.0% and 15.5% should be further tested. Below or above this range, further testing may not be required, as it would not substantially change the predicted risk. Therefore, either changing diagnose suspicion (lower risks, below 9.0%) or treating without additional test (higher risks, above 15.5%) would be advisable.

Discussion

The main results to be discussed are: (a) the model has good calibration but has moderate to poor discrimination performance; therefore its applicability is highly dependent on the setting and alternatives for screening policies; (b) HIV-infected pregnant women population have special characteristics and the predictors currently explored are not enough to accurately identify CT.

Unfortunately, the model (screening tool) had moderate to poor discrimination performance. In other words, the combination of predictors make little change in the pre-test probability, say CT prevalence in sample. It is worrying to note that the range of predicted probabilities values are narrow. This means that the fraction of subjects with CT infection that will be correctly identified with CT was low, regardless of the predictors combination.

One issue that always needs to be addressed are the potential errors due to misclassification of the reference standard. Molecular tests tend to be highly specific,⁵ but there are some limitations. NAATs amplify the DNA but do not discriminate between living or dead microorganisms and a potential contamination can cause false positive results. Changes in molecular targets as well as competitive inhibition can lead to false-negative tests.^{19–21} When subjects without the condition are identified as positive by the reference standard test and negative by the new test, these subjects would be incorrectly classified as false positive in the analysis, therefore underestimating the new test specificity. Analogously, when using a reference standard with poor specificity, it will correspond to a new test sensitivity underestimation.²²

Prediction tool may be useful as: (a) a screening instrument, helping to decide if additional tests are needed; (b) a confirmatory instrument; or (c) replacing previous screening instrument or diagnostic test. Therefore, the ways to turn a model useful are not entirely tied to its discrimination performance; it also depends on the alternatives and its intended use. The Framingham score for coronary disease²³ is a famous example of highly useful screening tool, that has moderate to poor discrimination, even after many attempts of fully independent validation and updating.²⁴ Therefore, if in certain settings there is no screening policy, or there is no test available for every subject that would need testing, or the test is too expensive to be performed in wide scale, a model with limited discrimination could be useful.²⁵

Some guidelines recommend screening women younger than 25 years old, based on the idea that prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection is higher in younger age.^{26–30} Additional risk factors are used to screen older women, such as: new sex partner, more than one sex partner, a sex partner with concurrent partners, or a sex partner who has a sexually transmitted infection, previous or concurrent sexually transmitted infection.^{31–33} Additionally, all pregnant women should be screened for CT and retested in the third trimester if there is a substantial risk of CT infection.³⁴ The Brazilian Ministry of Health guideline of Vertical Prevention of Sexually Transmitted Infections recommends CT screening for pregnant women in the first prenatal visit.¹⁴ However, it is not available in the great majority of perinatal care units in Brazil.

Ideally, the goal is the achievement of an accurate and inexpensive point of care test for CT diagnosis. Currently, NAATs are expensive, need a more complex

infrastructure and are not available in limited resource settings. Although the performance of prediction model was considered limited, this tool can help in clinical decision making in the setting of lack of availability of molecular tests and in the populations with higher prevalence of CT infection.

There are also a few studies which tried to identify predictors of CT at family practice or general populations settings. The following predictors were identified at these settings: area address density,³⁵ ethnicity,³⁵⁻³⁷ age,^{36,37} education,^{35,36} lifetime sexual partners,³⁵ new sexual partner,^{35,36} number of sexual partners in last 6 months,^{36,37} casual partner,³⁶ no condom use³⁶ and previous CT infection.³⁷

Despite of location, time and methodology disparities, many different CT predictors were previously identified in pregnant women: residing in urban area,¹¹ age,³⁸ education,¹¹ number of sexual partners,¹⁰ perception of partner at risk of STD,¹¹ early sexual debut,¹¹ extramarital sexual partner,¹¹ amount of vaginal discharge.³⁸ There are also a few studies which tried to identify CT predictors at HIV-infected pregnant women. Younger age and no prenatal care have been identified as predictors in this population.^{7,38,39}

Besides spontaneous abortion, all predictors identified at this research were identified in previous studies. Is very difficult to know in these settings what is the role of several exposures, unsuccessful treatments including those with antibiotics not directed to CT, untreated sexual partners and presence of other STDs in the transmission dynamics and symptomatology. Relationship characteristics and sexual activity can be different according to religion or local behaviors. Conflicts involving sexual partners, some sexual behaviors and unprotected sex can interfere with the (repetitive) acquisition of sexually transmitted infection, and the ability to capture accurate data regarding this issues.

Therefore, it seems that exploring social elements, sexual exposures and genital clinical findings is not enough to develop a screening rule and will not result in good to excellent screening tool. Other features, such as vaginal microbiota⁴⁰ and the protective immunity against CT infection are not fully understood⁴¹ and could be also associated to CT infection. Cervical ectopy, especially in young women, and circumcision has been reported to increase the susceptibility of CT infection.³² The CT transmission between different anatomic sites can occur. Currently azithromycin is the the antibiotic routinely used in pregnancy women to treat CT. Therefore, there is a

concern about its effectiveness for treatment of anorectal CT infection.^{42–44} Actions to control sexually transmitted infection and other aspects of health care system can also interfere in potential predictors of CT infection as well. In HIV infected patients, azithromycin is commonly used for Mycobacteriosis infection other than tuberculosis prophylaxis. Nevertheless, we were not able to detect association between the previous use of antibiotics with a decreased risk of CT infection during prenatal care.

Finally, CT infection as other STDs is curable, and easy to treat. On the other hand, the overtreatment can lead to antimicrobial resistance in the population.⁴⁵ This practice has implications on individual and public health as it may have impact on the alternative choice of treatment of CT infection and, potentially, other microbial infections. For instance, the use of azithromycin to treat CT infection may have contributed to macrolide resistance in *Treponema pallidum* and NG.⁴¹

Conclusion

The final model presented here, has moderate to poor discrimination. It could be used to screen CT infection in pregnant women living with HIV in settings where no better alternatives are available. However, even to do so, external validation is advisable. Further studies exploring predictors other than signs/symptoms and history of exposure may improve screening by improving model's discrimination.

Acknowledgments

The authors thank all physicians (infectious disease specialists, pediatricians, obstetricians) and lab technicians of the HFSE and UFRJ.

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

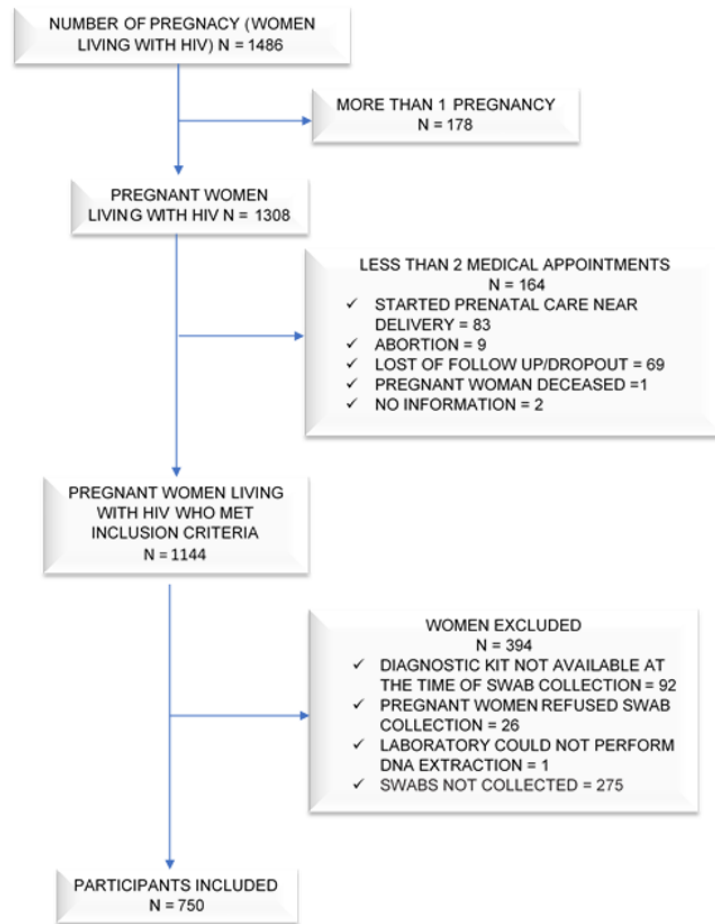


Figure 1

Figure 1. Flow diagram of study participants

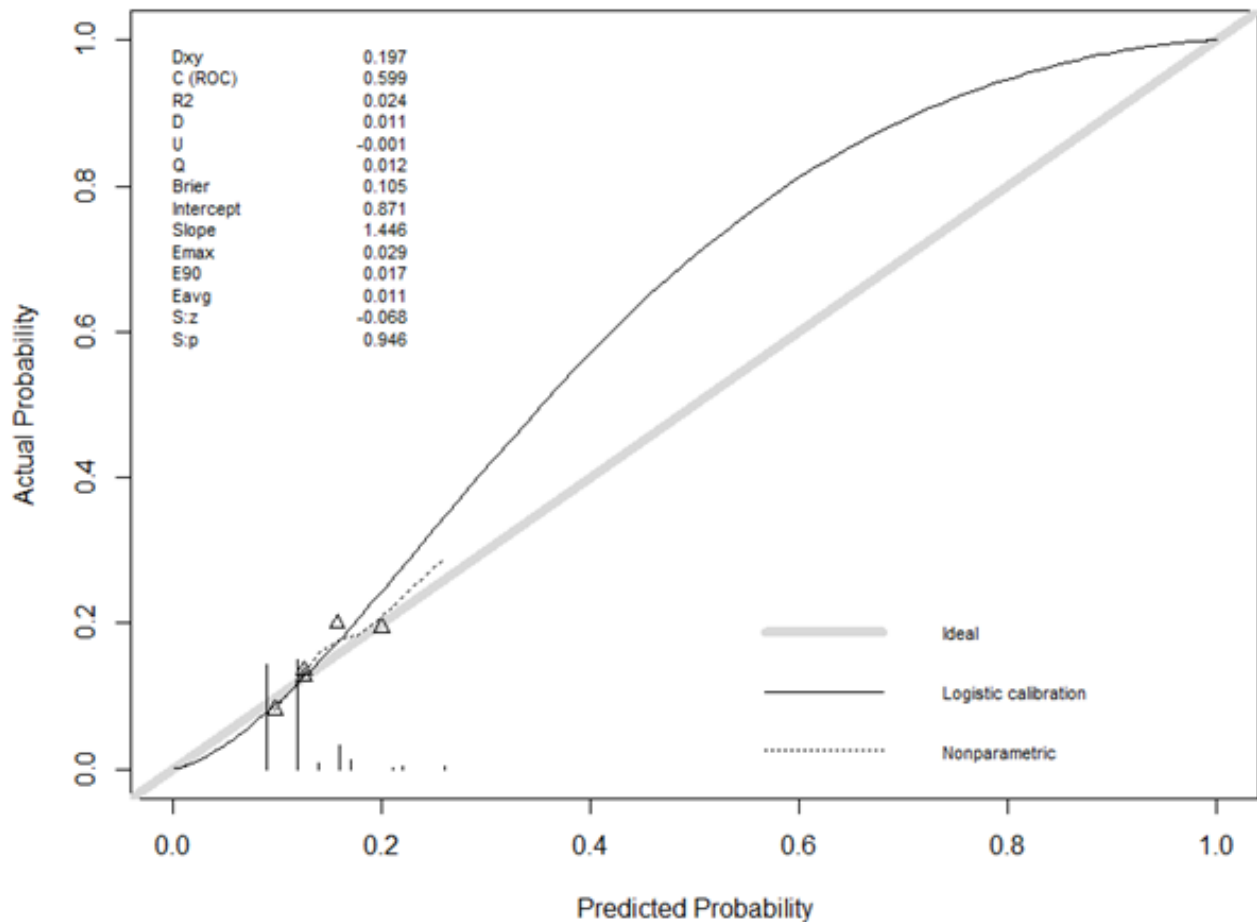


Figure 2

Figure 2. Calibration plot and validation statistics

Dxy: Somers's $D\{xy\}$ rank correlation between predicted and observed outcomes (0,197);

C (ROC): area under the ROC curve (0.599);

R2: Nagelkerke-Cox-Snell-Maddala-Magee R-squared index (0.024);

D: discrimination index D (0.011);

U: unreliability index U (-0.001);

Q: quality index Q (0.012);

Brier: Brier score (average squared difference in predicted and observed outcomes) (0.105);

Intercept: calibration curve intercept (0.871);

Slope: calibration curve slope (1.446);

Emax: maximum absolute difference in predicted and calibrated probabilities (0.029);

S: the Spiegelhalter Z-test for calibration accuracy and its two-tailed p-value; p-value: value for the GiViTI calibration test related to the calibration belt. Triangles in the development cohort are groups of 50 ordered predicted values, and in the validation cohort, triangles are groups of 10 ordered predicted values (-0.68).

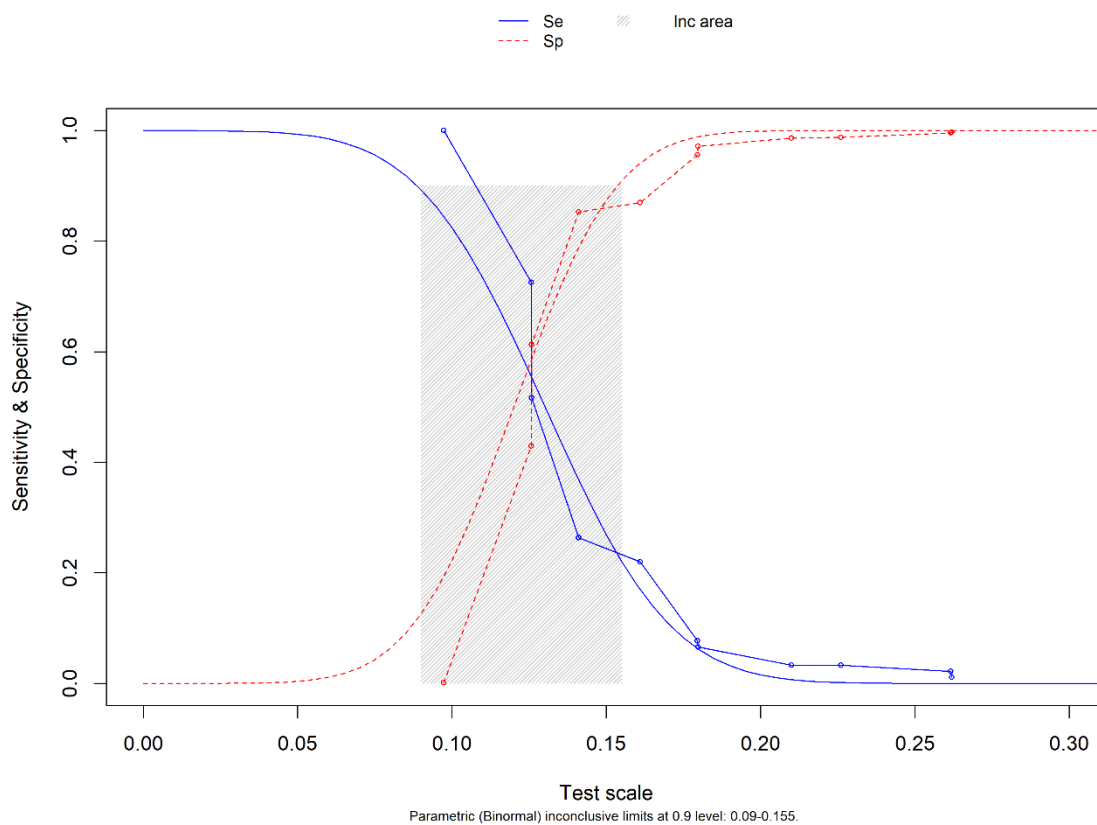


Figure 3

Figure 3. Two-graph receiver operating characteristic (TG-ROC) curves with prediction model sensitivity and specificity

Figure 3

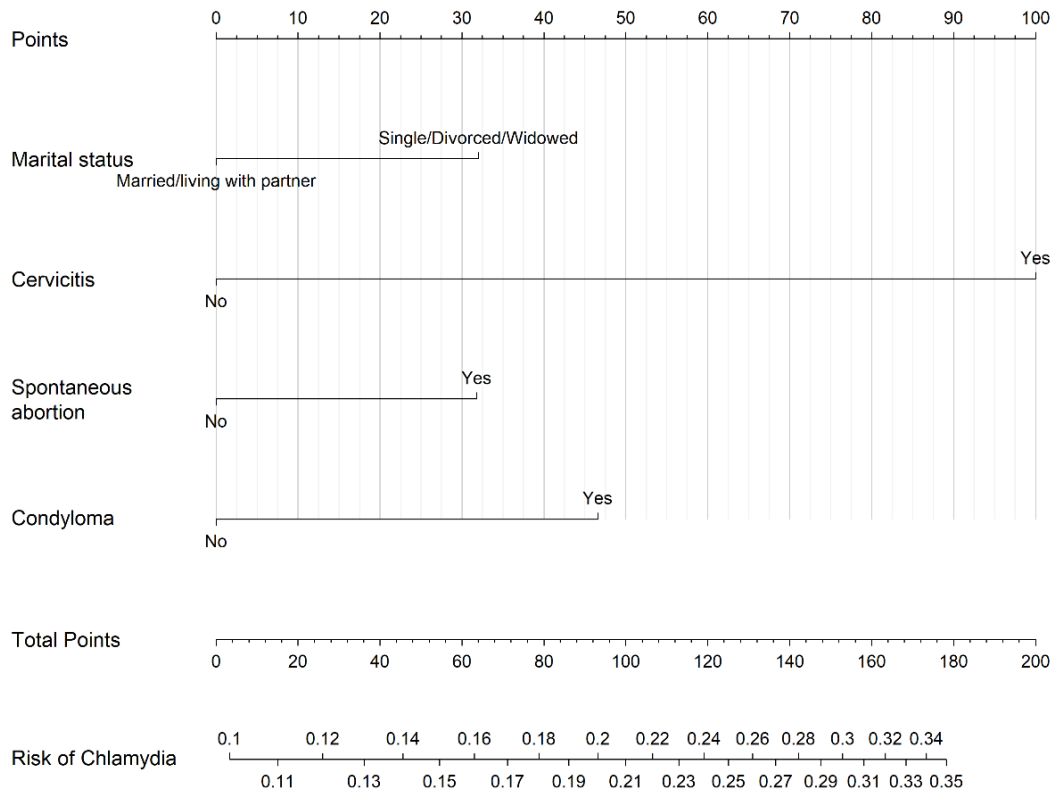


Figure 4

Figure 4. Nomogram derived from a logistic model of estimation of *Chlamydia trachomatis* infection in HIV- infected pregnant women

Table 1 - Sociodemographic, clinical and laboratory characteristics in HIV-infected pregnant women (N=750)

	<i>Chlamydia trachomatis</i> diagnosis			Statistic test	P value
	Positive	Negative	Total		
Total	91	659	750		
Age at entry (years)				Ranksum test	0.62
Median (IQR)	28 (22,33)	27 (22,32)	27 (22,32)		
Age at entry less than 25 years old				Chisq. (1 df) = 0.04	0.84
Yes	35 (38.50)	242 (36.80)	277 (37,00)		
No	56 (61.50)	416 (63.20)	472 (63,00)		
Gestational age at PCR for CT*				Ranksum test	0.93
median (IQR)	24 (18,29)	24 (18,30)	24 (18,30)		
Gestational age at PCR for CT*				Chisq. (2 df) = 0.08	0.96
First trimester of pregnancy	4 (4.40)	29 (4.40)	33 (4.40)		
Second trimester of pregnancy	49 (54.40)	367 (55.90)	416 (55.80)		
Third trimester of pregnancy	37 (41.10)	260 (39.60)	297 (39.80)		
Marital status				Chisq. (1 df) = 2.87	0.09
Married/living with partner	50 (54.90)	425 (64.70)	475 (63.50)		

Single/Divorced/Widowed	41 (45.10)	232 (35.30)	273 (36.50)		
Alcohol use during gestation				Chisq. (1 df) = 0.04	0.83
Yes	18 (19.80)	140 (21.40)	158 (21.20)		
No	73 (80.20)	515 (78.60)	588 (78.80)		
Illicit drug during gestation				Fisher's exact test	0.27
Yes	6 (6.60)	27 (4.10)	33 (4.40)		
No	85 (93.40)	629 (95.90)	714 (95.60)		
Tobacco use during gestation				Chisq. (1 df) = 0.06	0.81
Yes	15 (16.70)	120 (18.30)	135 (18.10)		
No	75 (83.30)	535 (81.70)	610 (81.90)		
Current pregnancy was planned				Chisq. (1 df) = 1.05	0.30
Yes	19 (21.60)	164 (27.40)	183 (26.70)		
No	69 (78.40)	434 (72.60)	503 (73.30)		
Number of pregnancies				Chisq. (1 df) = 0.40	0.52
One gestation	17 (18.70)	146 (22.20)	163 (21.80)		
More than one gestation	74 (81.30)	511 (77.80)	585 (78.20)		
Spontaneous abortion in previous pregnancy				Chisq. (1 df) = 2.70	0.10
Yes	35 (38.50)	193 (29.40)	228 (30.50)		

No	56 (61.50)	464 (70.60)	520 (69.50)		
Lower abdominal pain until CT* swab collection				Chisq. (1 df) = 0.01	0.90
Yes	7 (7.70)	55 (8.70)	62 (8.60)		
No	84 (92.30)	578 (91.30)	662 (91.40)		
Vaginal discharge treated until CT* swab collection**				Chisq. (1 df) = 0.02	0.89
Yes	36 (39.60)	242 (38.20)	278 (38.40)		
No	55 (60.40)	391 (61.80)	446 (61.60)		
Dysuria until the date of swab collection				Fisher's exact test	0.60
Yes	0 (0)	8 (1.30)	8 (1.10)		
No	91 (100)	625 (98.70)	716 (98.90)		
Vulvar or perianal itching until CT* swab collection				Chisq. (1 df) = 0.82	0.36
Yes	3 (3.30)	40 (6.30)	43 (5.90)		
No	88 (96.70)	592 (93.70)	680 (94.10)		
HIV diagnosis before current gestation				Chisq. (1 df) = 0	1
Yes	49 (53.80)	353 (53.70)	402 (53.70)		
No	42 (46.20)	304 (46.30)	346 (46.30)		
Antiretroviral therapy before gestation				Chisq. (1 df) = 0	0.98

Yes	28 (30.80)	198 (30.00)	226 (30.10)		
No	63 (69.20)	461 (70.00)	524 (69.90)		
CD4 (cells/mm³) at entry				Ranksum test	0.64
median (IQR)	472.00 (268.80,610.20)	444.50 (291.00,643.50)	446.50 (288.80,642.00)		
Viral load at entry (copies/mL)				Ranksum test	0.86
median (IQR)	4133 (82.00,19463.00)	3814.5 (148.50,16990.50)	3835 (133.00,17182.00)		
PCR for <i>Neisseria Gonorrhoeae</i>				Fisher's exact test	0.11
Positive	2 (2.20)	3 (0.50)	5 (0.70)		
Negative	89 (97.80)	639 (99.50)	728 (99.30)		
Sexually transmitted infection during gestation				Chisq. (1 df) = 0.22	0.63
Yes	34 (37.40)	219 (34.20)	253 (34.60)		
No	57 (62.60)	421 (65.80)	478 (65.40)		
HPV related disease				Chisq. (1 df) = 1.01	0.31
Yes	22 (24.20)	122 (19.10)	144 (19.70)		
No	69 (75.80)	518 (80.90)	587 (80.30)		

Cervical intraepithelial neoplasia				Chisq. (1 df) = 0.15	0.70
Yes	16 (18.20)	101 (15.90)	117 (16.20)		
No	72 (81.80)	533 (84.10)	605 (83.80)		
High grade squamous intraepithelial lesions (HSIL)				Fisher's exact test	0.30
Yes	4 (4.50)	17 (2.70)	21 (2.90)		
No	84 (95.50)	617 (97.30)	701 (97.10)		
Genital warts				Chisq. (1 df) = 1.82	0.17
Yes	9 (9.90)	36 (5.60)	45 (6.20)		
No	82 (90.10)	604 (94.40)	686 (93.80)		
Syphilis during gestation				Chisq. (1 df) = 0.06	0.81
Yes	10 (11.00)	80 (12.50)	90 (12.30)		
No	81 (89.00)	560 (87.50)	641 (87.70)		
Human T-lymphotropic virus type (HTLV I/II)				Fisher's exact test	1
Positive	1 (1.10)	7 (1.10)	8 (1.10)		
Negative	88 (98.90)	624 (98.70)	712 (98.80)		
Indeterminate	0 (0)	1 (0.20)	1 (0.10)		
				Fisher's exact test	0.61

HBsAg					
Positive	0 (0)	9 (1.40)	9 (1.20)		
Negative	89 (100.00)	627 (98.60)	716 (98.80)		
Cervicitis***				Fisher's exact test	0.16
Yes	2 (2.20)	4 (0.60)	6 (0.80)		
No	89 (97.80)	630 (99.40)	719 (99.20)		
Lifetime number of sexual partners				Ranksum test	0.53
median (IQR)	4 (3,90)	4 (3,80)	4 (3,80)		

* *Chlamydia trachomatis*

** Abnormal smell, quantity or colour

*** A visible, purulent or mucopurulent exudate in the endocervical canal or an easily induced endocervical bleeding when a cotton swab is gently passed in the endocervical canal

Table 2 – Multivariate analysis of the prediction model for *Chlamydia trachomatis*

Predictors	Score	Coefficients	Standard error	P value	OR	CILL	CIUL
Intercept		-2.226	0.180	<0.001	0.108	0.076	0.154
Marital status	Married/ living with partner = 0 Single/Divorced/Widowed = 32	0.286	0.228	0.209	1.332	0.852	2.081
Cervicitis =Yes	No = 0 Yes = 100	0.894	0.877	0.308	2.445	0.439	13.627
Spontaneous abortion in previous pregnancy = Yes	No = 0 Yes = 32	0.2845	0.234	0.224	1.323	0.840	2.102
Genital warts = Yes	No = 0 Yes = 47	0.417	0.394	0.290	1.517	0.701	3.283

OR = Odds Ratio; CILL = Confidence interval lower limit; CIUL = Confidence interval upper limit

References

1. What's New in the Guidelines? | Adult and Adolescent ARV Guidelines. AIDSinfo. <https://aidsinfo.nih.gov/>. Accessed December 19, 2016.
2. Cahill S, Valadéz R. Growing older with HIV/AIDS: new public health challenges. *Am J Public Health*. 2013;103(3):e7-e15. doi:10.2105/AJPH.2012.301161
3. Chun HM, Carpenter RJ, Macalino GE, Crum-Cianflone NF. The Role of Sexually Transmitted Infections in HIV-1 Progression: A Comprehensive Review of the Literature. *J Sex Transm Dis*. 2013;2013:176459. doi:10.1155/2013/176459
4. Gesesew HA, Tesfay Gebremedhin A, Demissie TD, Kerie MW, Sudhakar M, Mwanri L. Significant association between perceived HIV related stigma and late presentation for HIV/AIDS care in low and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(3):e0173928. doi:10.1371/journal.pone.0173928
5. WHO | WHO guidelines for the treatment of *Chlamydia trachomatis*. WHO. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/chlamydia-treatment-guidelines/en/>. Accessed April 16, 2018.
6. O'Connell CM, Ferone ME. *Chlamydia trachomatis* Genital Infections. *Microb Cell*. 2016;3(9):390-403. doi:10.15698/mic2016.09.525
7. Adachi K, Klausner JD, Bristow CC, et al. *Chlamydia* and *Gonorrhoea* in HIV-Infected Pregnant Women and Infant HIV Transmission. *Sex Transm Dis*. 2015;42(10):554-565. doi:10.1097/OLQ.0000000000000340
8. Korenromp EL, Wi T, Resch S, Stover J, Broutet N. Costing of National STI Program Implementation for the Global STI Control Strategy for the Health Sector, 2016-2021. *PLoS One*. 2017;12(1). doi:10.1371/journal.pone.0170773
9. Steyerberg EW. Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating. New York: Springer; 2008.
10. Chen MY, Fairley CK, De Guingand D, et al. Screening pregnant women for *Chlamydia*: what are the predictors of infection? *Sex Transm Infect*. 2009;85(1):31-35. doi:10.1136/sti.2008.030700
11. Wangnapi RA, Soso S, Unger HW, et al. Prevalence and risk factors for *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Trichomonas vaginalis* infection in pregnant women in Papua New Guinea. *Sex Transm Infect*. 2015;91(3):194+. doi:10.1136/sextrans-2014-051670
12. Romoren M, Sundby J, Velauthapillai M, Rahman M, Klouman E, Hjortdahl P. *Chlamydia* and gonorrhoea in pregnant Batswana women: Time to discard the syndromic approach? *BMC Infect Dis*. 2007;7. doi:10.1186/1471-2334-7-27
13. Calvet, Guilherme Amaral, João, Esaú Custodio João, Nielsen-Saines, Karin, et al. Trends in a Cohort of HIV-Infected Pregnant Women in Rio de Janeiro, 1996-2004. *Rev Bras Epidemiol*. 2007;10(3):323-327.

14. Protocolos clínicos e manuais. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids das Hepatites Virais. <http://www.aids.gov.br/pt-br/profissionais-de-saude/hiv/protocolos-clinicos-e-manuais>. Accessed April 19, 2018.
15. Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção pelo HIV | Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais. <http://www.aids.gov.br/publicacao/2013/manual-tecnico-para-diagnostico-da-infeccao-pelo-hiv>. Accessed December 12, 2016.
16. Commissioner O of the. HIV/AIDS Prevention - HIV Testing. <https://www.fda.gov/ForPatients/Illness/HIVAIDS/Prevention/ucm117922.htm>. Accessed April 16, 2018.
17. Lima HE, Oliveira MB, Valente BG, et al. Genotyping of *Chlamydia trachomatis* from endocervical specimens in Brazil. *Sex Transm Dis*. 2007;34(9):709-717. doi:10.1097/01.olq.0000258399.27873.d9
18. R: The R Project for Statistical Computing. <https://www.r-project.org/>. Accessed April 16, 2018.
19. Dahlberg J, Hadad R, Elfving K, et al. Ten years transmission of the new variant of *Chlamydia trachomatis* in Sweden: prevalence of infections and associated complications. *Sex Transm Infect*. 2018;94(2):100-104. doi:10.1136/sextrans-2016-052992
20. Nolan, Tania, Bustin, Stephen. *Pcr Technology: Current Innovations*. Taylor & Francis Group, 2016
21. Alaeddini R. Forensic implications of PCR inhibition--A review. *Forensic Sci Int Genet*. 2012;6(3):297-305. doi:10.1016/j.fsigen.2011.08.006
22. Thompson, Matthew, Ann Van den Bruel. *Diagnostic Tests Toolkit*. John Wiley & Sons
23. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-1847.
24. Tzoulaki I, Liberopoulos G, Ioannidis JPA. Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score. *JAMA*. 2009;302(21):2345-2352. doi:10.1001/jama.2009.1757
25. Guyatt, Gordon. *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. McGraw Hill Professional
26. Miller WC, Ford CA, Morris M, et al. Prevalence of chlamydial and gonococcal infections among young adults in the United States. *JAMA*. 2004;291(18):2229-2236. doi:10.1001/jama.291.18.2229
27. Scott Lamontagne D, Baster K, Emmett L, et al. Incidence and reinfection rates of genital *Chlamydia* infection among women aged 16-24 years attending general practice, family planning and genitourinary medicine clinics in England: a prospective cohort study by the *Chlamydia* Recall Study Advisory Group. *Sex Transm Infect*. 2007;83(4):292-303. doi:10.1136/sti.2006.022053

28. Marrazzo JM, Handsfield HH, Whittington WLH. Predicting chlamydial and gonococcal cervical infection: implications for management of cervicitis. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):579-584.
29. Aghaizu A, Reid F, Kerry S, et al. Frequency and risk factors for incident and redetected *Chlamydia trachomatis* infection in sexually active, young, multi-ethnic women: a community based cohort study. *Sex Transm Infect.* 2014;90(7):524-528. doi:10.1136/sextrans-2014-051607
30. Torrone E, Papp J, Weinstock H, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of *Chlamydia trachomatis* genital infection among persons aged 14-39 years--United States, 2007-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(38):834-838.
31. Chlamydial Infections - 2015 STD Treatment Guidelines. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/chlamydia.htm>. Accessed January 18, 2018.
32. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. Background review for the "2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections." *Int J STD AIDS.* November 2015. doi:10.1177/0956462415618838
33. LeFevre ML, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for *Chlamydia* and *Gonorrhea*: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;161(12):902-910. doi:10.7326/M14-1981
34. Wiesenfeld HC. Screening for *Chlamydia trachomatis* Infections in Women. *N Engl J Med.* 2017;376(8):765-773. doi:10.1056/NEJMcp1412935
35. Götz HM, van Bergen JE a. M, Veldhuijzen IK, et al. A prediction rule for selective screening of *Chlamydia trachomatis* infection. *Sex Transm Infect.* 2005;81(1):24-30. doi:10.1136/sti.2004.010181
36. van Klaveren D, Götz HM, Op de Coul EL, Steyerberg EW, Vergouwe Y. Prediction of *Chlamydia trachomatis* infection to facilitate selective screening on population and individual level: a cross-sectional study of a population-based screening programme. *Sex Transm Infect.* 2016;92(6):433-440. doi:10.1136/sextrans-2015-052048
37. Falasinnu T, Gilbert M, Gustafson P, Shoveller J. Deriving and validating a risk estimation tool for screening asymptomatic *Chlamydia* and gonorrhoea. *Sex Transm Dis.* 2014;41(12):706-712. doi:10.1097/OLQ.0000000000000205
38. Pépin J, Deslandes S, Khonde N, et al. Low prevalence of cervical infections in women with vaginal discharge in west Africa: implications for syndromic management. *Sex Transm Infect.* 2004;80(3):230-235.
39. Mudau M, Peters RP, De Vos L, et al. High prevalence of asymptomatic sexually transmitted infections among human immunodeficiency virus-infected pregnant women in a low-income South African community. *Int J STD AIDS.* 2018;29(4):324-333. doi:10.1177/0956462417724908
40. van Houdt R, Ma B, Bruisten SM, Speksnijder AGCL, Ravel J, de Vries HJC. Lactobacillus iners-dominated vaginal microbiota is associated with increased

susceptibility to *Chlamydia trachomatis* infection in Dutch women: a case-control study. *Sex Transm Infect.* 2018;94(2):117-123. doi:10.1136/sextrans-2017-053133

41. Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(8):e235-e279. doi:10.1016/S1473-3099(17)30310-9

42. Craig AP, Kong FYS, Yeruva L, et al. Is it time to switch to doxycycline from azithromycin for treating genital chlamydial infections in women? Modelling the impact of autoinoculation from the gastrointestinal tract to the genital tract. *BMC Infect Dis.* 2015;15:200. doi:10.1186/s12879-015-0939-3

43. Kong FYS, Tabrizi SN, Fairley CK, et al. The efficacy of azithromycin and doxycycline for the treatment of rectal *Chlamydia* infection: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(5):1290-1297. doi:10.1093/jac/dku574

44. Kong FYS, Tabrizi SN, Law M, et al. Azithromycin versus doxycycline for the treatment of genital *Chlamydia* infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):193-205. doi:10.1093/cid/ciu220

45. Clifton S, Town K, Furegato M, et al. Is previous azithromycin treatment associated with azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*? A cross-sectional study using national surveillance data in England. *Sex Transm Infect.* March 2018. doi:10.1136/sextrans-2017-053461

6. CONCLUSÕES

As evidências atualmente disponíveis na literatura não corroboram o uso de modelos de predição como ferramenta ideal no manuseio da infecção por *Chlamydia trachomatis* em gestantes inclusive no grupo de gestantes infectadas pelo HIV.

Os preditores que vem sendo estudados relacionados à exposição sexual, características sociodemográficas ou a sua sintomatologia não se mostraram suficientes, até o momento, na construção de regras para rastreamento de *Chlamydia trachomatis* em gestantes.

O modelo desenvolvido neste trabalho apresentou um desempenho aquém do desejado, o que leva a crer que seu uso não deveria ser recomendado. No entanto, na dificuldade de acesso a testes complementares e na falta de regras alternativas no processo de rastreamento, o modelo poderia ser utilizado desde que devidamente validado.

7. RECOMENDAÇÕES

Esse estudo reforça a necessidade de uma ferramenta de baixo custo e acessível para o diagnóstico da infecção por *Chlamydia trachomatis*.

A análise de novos possíveis preditores, não relacionados à exposição a *Chlamydia trachomatis* ou a sua sintomatologia, para o desenvolvimento de um modelo de predição pode vir a auxiliar no manuseio desta infecção em gestantes inclusive as infectadas pelo HIV, diminuindo também o seu custo.

8. REFERÊNCIAS

- ABOUD, S. et al. Genital tract infections among HIV-infected pregnant women in Malawi, Tanzania and Zambia. *International journal of STD & AIDS*, v. 19, n. 12, p. 824–832, 2008.
- ADACHI, Kristina et al. *Chlamydia* and *Gonorrhoea* in HIV-Infected Pregnant Women and Infant HIV Transmission. *Sexually Transmitted Diseases*, v. 42, n. 10, p. 554–565, 2015.
- ADACHI, Kristina et al. Combined evaluation of sexually transmitted infections in HIV-infected pregnant women and infant HIV transmission. *PloS One*, v. 13, n. 1, p. e0189851, 2018.
- ALBA, Ana Carolina et al. Discrimination and Calibration of Clinical Prediction Models: Users' Guides to the Medical Literature. *JAMA*, v. 318, n. 14, p. 1377–1384, 2017.
- ALCAIDE, Maria L. et al. *Chlamydia* and *Gonorrhoea* Infections in HIV-positive Women in Urban Lusaka, Zambia. *Journal of Global Infectious Diseases*, v. 4, n. 3, p. 141–144, 2012.
- ASHA - Australian Sexual Health Alliance. *Chlamydia - Australian STI Management Guidelines*. Disponível em: <<http://www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/chlamydia#diagnosis>>. Acesso em: 8 mar. 2019.
- BACHMANN, Laura Hinkle. *Sexually transmitted infections in HIV-infected adults and special populations: a clinical guide*. [S.l.: s.n.], 2017. Disponível em: <<http://public.ebib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=4877785>>. Acesso em: 7 jun. 2018.
- BELL, T. A. *Chlamydia trachomatis* infection in dizygotic twins delivered by caesarean section. *Genitourinary Medicine*, v. 64, n. 5, p. 347–348, 1988.
- BERRY, Stephen A. *Gonorrhoea* and *Chlamydia* screening in HIV clinics: time for new tools and targets. *Sexually Transmitted Infections*, v. 90, n. 8, p. 574–575, 2014.
- BLACK, C. M. Current methods of laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 10, n. 1, p. 160–184, 1997.
- BLATT, Amy J. et al. Chlamydial and gonococcal testing during pregnancy in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 207, n. 1, p. 55.e1–8, 2012.
- BORBOREMA-ALFAIA, Ana Paula B. De et al. *Chlamydia trachomatis* infection in a sample of northern Brazilian pregnant women: prevalence and prenatal importance. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 17, n. 5, p. 545–550, 2013.

BURTON, Matthew J.; MABEY, David C. W. The Global Burden of Trachoma: A Review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 3, n. 10, 2009.

Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Disponível em: <<http://handbook-5-1.cochrane.org/>>. Acesso em: 20 maio 2018.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. *Chlamydial Infections - 2015 STD Treatment Guidelines*. 2015a. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/std/tg2015/chlamydia.htm>>. Acesso em: 18 jan. 2018.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. *Lymphogranuloma Venereum (LGV) - 2015 STD Treatment Guidelines*. 2015b Disponível em: <<https://www.cdc.gov/std/tg2015/lgv.htm>>. Acesso em: 19 maio 2018.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. *Chlamydia - 2016 STD Surveillance Report*. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/std/stats16/chlamydia.htm>>. Acesso em: 17 maio 2018.

CRAIG, Andrew P. et al. Is it time to switch to doxycycline from azithromycin for treating genital chlamydial infections in women? Modelling the impact of autoinoculation from the gastrointestinal tract to the genital tract. *BMC infectious diseases*, v. 15, p. 200, 2015.

DAHLBERG, Jenny et al. Ten years transmission of the new variant of *Chlamydia trachomatis* in Sweden: prevalence of infections and associated complications. *Sexually Transmitted Infections*, v. 94, n. 2, p. 100–104, 2018.

DAVEY, DL Joseph et al. Prevalence of Curable Sexually Transmitted Infections in Pregnant Women in Low- and Middle-Income Countries From 2010 to 2015. *Sexually transmitted diseases*, v. 43, n. 7, p. 450–458, 2016.

ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control *Chlamydia infection - Annual Epidemiological Report for 2017*. Disponível em: <<http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/chlamydia-infection-annual-epidemiological-report-2017>>. Acesso em: 8 mar. 2018.

FALASINNU, Titilola et al. Deriving and validating a risk estimation tool for screening asymptomatic chlamydia and gonorrhoea. *Sexually Transmitted Diseases*, v. 41, n. 12, p. 706–712, 2014.

GAGNIER, Joel J et al. Investigating clinical heterogeneity in systematic reviews: a methodologic review of guidance in the literature. *BMC Medical Research Methodology*, v. 12, p. 111, 2012.

GIVNER, L. B. et al. *Chlamydia trachomatis* infection in infant delivered by cesarean section. *Pediatrics*, v. 68, n. 3, p. 420–421, 1981.

GÖTZ, Hannelore M. et al. Prediction of *Chlamydia trachomatis* infection: application of a scoring rule to other populations. *Sexually Transmitted Diseases*, v. 33, n. 6, p. 374–380, 2006.

- GRINSZTEJN, Beatriz et al. Assessing sexually transmitted infections in a cohort of women living with HIV/AIDS, in Rio de Janeiro, Brazil. *International journal of STD & AIDS*, v. 17, n. 7, p. 473–478, 2006.
- GUYATT, Gordon et al. *Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*. [S.l: s.n.], 2015.
- HAMMERSCHLAG, M. R. et al. Use of polymerase chain reaction for the detection of *Chlamydia trachomatis* in ocular and nasopharyngeal specimens from infants with conjunctivitis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 16, n. 3, p. 293–297, 1997.
- HAMMERSCHLAG, Margaret R. Chlamydial and gonococcal infections in infants and children. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 53 Suppl 3, p. S99-102, 2011.
- HOWIE, Sarah E. M.; HORNER, Patrick J.; HORNE, Andrew W. *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy: known unknowns. *Discovery Medicine*, v. 12, n. 62, p. 57–64, 2011.
- HULLEY, Stephen B. (Org.). *Designing clinical research*. 4th ed ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- JALIL, Emilia Moreira et al. Prevalência da infecção por clamídia e gonococo em gestantes de seis cidades brasileiras. *Rev Bras Ginecol Obstet*, v. 30, n. 12, p. 614–619, 2008.
- KANE, Bryan G. et al. Gender Differences in CDC Guideline Compliance for STIs in Emergency Departments. *The Western Journal of Emergency Medicine*, v. 18, n. 3, p. 390–397, 2017.
- KASPER, Dennis L. (Org.). *Harrison's principles of internal medicine*. 19th edition / editors, Dennis L. Kasper, MD, William Ellery Channing, Professor of Medicine, Professor of Microbiology, Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [and five others] ed. New York: McGraw Hill Education, 2015.
- KONG, Fabian Yuh Shiong et al. The efficacy of azithromycin and doxycycline for the treatment of rectal chlamydia infection: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 70, n. 5, p. 1290–1297, maio 2015.
- KOURTIS, Athena P.; READ, Jennifer S.; JAMIESON, Denise J. Pregnancy and infection. *The New England Journal of Medicine*, v. 371, n. 11, p. 1077, 2014.
- LANDES, Megan et al. Prevalence of sexually transmitted infections in HIV-1 infected pregnant women in Europe. *European Journal of Epidemiology*, v. 22, n. 12, p. 925–936, 2007.
- LANDSHEER, Johannes A. Interval of Uncertainty: An Alternative Approach for the Determination of Decision Thresholds, with an Illustrative Application for the Prediction of Prostate Cancer. *PloS One*, v. 11, n. 11, p. e0166007, 2016.

- LANJOUW, E. et al. 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *International journal of STD & AIDS*, v. 27, n. 5, p. 333–348, 2016.
- LEE, Yong Ho; BANG, Heejung; KIM, Dae Jung. How to Establish Clinical Prediction Models. *Endocrinology and Metabolism (Seoul, Korea)*, v. 31, n. 1, p. 38–44, 2016.
- LEWIS G, CURRY N, BARDSLEY M.; *Choosing a predictive risk model: a guide for commissioners in England*. Disponível em: <<https://www.nuffieldtrust.org.uk/resource/choosing-a-predictive-risk-model-a-guide-for-commissioners-in-england>>. Acesso em: 20 maio 2018.
- MABEY, David C. W.; SOLOMON, Anthony W.; FOSTER, Allen. Trachoma. *Lancet (London, England)*, v. 362, n. 9379, p. 223–229, 2003.
- MALHOTRA, Meenakshi et al. Genital *Chlamydia trachomatis*: an update. *The Indian Journal of Medical Research*, v. 138, n. 3, p. 303–316, 2013.
- MARDH, P. A.; JOHANSSON, P. J.; SVENNINGSSEN, N. Intrauterine lung infection with *Chlamydia trachomatis* in a premature infant. *Acta Paediatrica Scandinavica*, v. 73, n. 4, p. 569–572, 1984.
- MARX, G. et al. Diagnosis of sexually transmitted infections and bacterial vaginosis among HIV-1-infected pregnant women in Nairobi. *INTERNATIONAL JOURNAL OF STD & AIDS*, v. 21, n. 8, p. 549–552, ago. 2010.
- MATTEELLI, Alberto et al. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infection in adolescents in Northern Italy: an observational school-based study. *BMC public health*, v. 16, p. 200, 2016.
- MEDRONHO, Roberto de Andrade et al. *Epidemiologia*. São Paulo: Atheneu, 2009.
- MEYER, Thomas. Diagnostic Procedures to Detect *Chlamydia trachomatis* Infections. *Microorganisms*, v. 4, n. 3, 2016.
- MILLER, William C. et al. Prevalence of chlamydial and gonococcal infections among young adults in the United States. *JAMA*, v. 291, n. 18, p. 2229–2236, 2004.
- Ministério da Saúde, Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde. *Diretrizes Metodológicas - Diretrizes metodológicas*. Disponível em: <<http://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>>. Acesso em: 8 mar. 2018.
- Ministério da Saúde. *Boletim epidemiológico HIV/Aids 2017*. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2017>>. Acesso em: 17 maio 2018.
- MISHORI, Ranit; MCCLASKEY, Erica L.; WINKLERPRINS, Vince J. *Chlamydia trachomatis* infections: screening, diagnosis, and management. *American Family Physician*, v. 86, n. 12, p. 1127–1132, 2012.

MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 62, n. 10, p. 1006–1012, 2009.

MOI, Harald; BLEE, Karla; HORNER, Patrick J. Management of non-gonococcal urethritis. *BMC Infectious Diseases*, v. 15, 2015.

MOONS, Karel G. M. et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart (British Cardiac Society)*, v. 98, n. 9, p. 683–690, 2012.

MOONS, Karel G. M. et al. Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies: The CHARMS Checklist. *PLoS Medicine*, v. 11, n. 10, 14 out. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4196729/>>. Acesso em: 18 jan. 2018.

MOONS, Karel G. M. et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Annals of Internal Medicine*, v. 162, n. 1, p. W1-73, 6 jan. 2015.

MUDAU, Maanda et al. High prevalence of asymptomatic sexually transmitted infections among human immunodeficiency virus-infected pregnant women in a low-income South African community. *International journal of STD & AIDS*, v. 29, n. 4, p. 324–333, 2018.

MSUYA, Sia E. et al. Prevalence of sexually transmitted infections among pregnant women with known HIV status in northern Tanzania. *Reproductive Health*, v. 6, p. 4, 2009.

MYLONAS, Ioannis. Female genital *Chlamydia trachomatis* infection: where are we heading? *Archives of Gynecology and Obstetrics*, v. 285, n. 5, p. 1271–1285, 2012.

NEWMAN, Lori et al. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PloS One*, v. 10, n. 12, p. e0143304, 2015.

NIHR | National Institute for Health Research - PROSPERO. Disponível em: <<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>>. Acesso em: 20 maio 2018.

NUMAZAKI, K; WAINBERG, M A; MCDONALD, J. *Chlamydia trachomatis* infections in infants. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, v. 140, n. 6, p. 615–622, 1989.

O'BYRNE, Patrick et al. Approach to lymphogranuloma venereum. *Canadian Family Physician*, v. 62, n. 7, p. 554–558, 2016.

O'CONNELL, Catherine M.; FERONE, Morgan E. *Chlamydia trachomatis* Genital Infections. *Microbial Cell (Graz, Austria)*, v. 3, n. 9, p. 390–403, 2016.

PAEZ, Arsenio. Grey literature: An important resource in systematic reviews. *Journal of Evidence-Based Medicine*, 2017.

PAI, Madhukar et al. Systematic reviews and meta-analyses: an illustrated, step-by-step guide. *The National Medical Journal of India*, v. 17, n. 2, p. 86–95, 2004.

PARK, Sung Taek et al. Clinical characteristics of genital chlamydia infection in pelvic inflammatory disease. *BMC women's health*, v. 17, n. 1, p. 5, 2017.

PAUKER, S. G.; KASSIRER, J. P. The threshold approach to clinical decision making. *The New England Journal of Medicine*, v. 302, n. 20, p. 1109–1117, 1980.

PEDERSEN, Alma B et al. Missing data and multiple imputation in clinical epidemiological research. *Clinical Epidemiology*, v. 9, p. 157–166, 15 mar. 2017.

PINTO, Valdir Monteiro et al. Chlamydia trachomatis prevalence and risk behaviors in parturient women aged 15 to 24 in Brazil. *Sexually Transmitted Diseases*, v. 38, n. 10, p. 957–961, out. 2011.

POLLOCK, Alex; BERGE, Eivind. How to do a systematic review. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, v. 13, n. 2, p. 138–156, 2018.

PHAC - Public Health Agency of Canada. *Section 5-2: Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections – Management and treatment of specific infections – Chlamydial Infections*. guidance. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/sexual-health-sexually-transmitted-infections/canadian-guidelines/sexually-transmitted-infections/canadian-guidelines-sexually-transmitted-infections-30.html>>. Acesso em: 19 maio 2018.

PHE - Public Health England. *Sexually transmitted infections (STIs): annual data tables*. Disponível em: <<https://www.gov.uk/government/statistics/sexually-transmitted-infections-stis-annual-data-tables>>. Acesso em: 17 maio 2018.

READ, Jennifer S.; SCHLEISS, Mark R. (Org.). *Congenital and perinatal infections*. Oxford; New York: Oxford University Press, 2018.

SANDOZ, Kelsi M; ROCKEY, Daniel D. Antibiotic resistance in Chlamydiae. *Future microbiology*, v. 5, n. 9, p. 1427–1442, set. 2010.

SATTERWHITE, Catherine Lindsey et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sexually Transmitted Diseases*, v. 40, n. 3, p. 187–193, 2013.

SCHWEMBERGER, Rachel; STEELE, Russell W. Neonates Born to Chlamydia-Positive Mothers. *Clinical Pediatrics*, v. 56, n. 14, p. 1277–1279, 2017.

SCOTT LAMONTAGNE, D. et al. Incidence and reinfection rates of genital chlamydial infection among women aged 16-24 years attending general practice, family planning and genitourinary medicine clinics in England: a prospective cohort

study by the *Chlamydia* Recall Study Advisory Group. *Sexually Transmitted Infections*, v. 83, n. 4, p. 292–303, 2007.

SHARIAT, H.; YOUNG, M.; ABEDIN, M. An interesting case presentation: a possible new route for perinatal acquisition of *Chlamydia*. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, v. 12, n. 3, p. 300–302, 1992.

SILVA, Leila Cristina Ferreira et al. *Chlamydia trachomatis* infection among HIV-infected women attending an AIDS clinic in the city of Manaus, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 16, n. 4, p. 335–338, 2012.

SILVEIRA, Mariângela Freitas Da et al. *Chlamydia trachomatis* infection in young pregnant women in Southern Brazil: a cross-sectional study. *Cadernos De Saude Publica*, v. 33, n. 1, p. e00067415, 13 fev. 2017.

SPAULDING, Anne C. et al. Screening for sexually transmitted diseases in short-term correctional institutions: summary of evidence reviewed for the 2010 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Sexually Transmitted Diseases*, v. 40, n. 9, p. 679–684, 2013.

STEYERBERG, Ewout W. *Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating*. New York, NY: Springer, 2009. (Statistics for biology and health).

STEYERBERG, Ewout W. et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, v. 21, n. 1, p. 128–138, jan. 2010.

STEYERBERG, Ewout W.; VERGOUWE, Yvonne. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *European Heart Journal*, v. 35, n. 29, p. 1925–1931, 1 ago. 2014.

STONER, Bradley P.; COHEN, Stephanie E. Lymphogranuloma Venereum 2015: Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Clinical Infectious Diseases*, v. 61 Suppl 8, p. S865-873, 2015.

TAYLOR, Hugh R. et al. Trachoma. *Lancet (London, England)*, v. 384, n. 9960, p. 2142–2152, 2014.

TIPPLE, M. A.; BEEM, M. O.; SAXON, E. M. Clinical characteristics of the afebrile pneumonia associated with *Chlamydia trachomatis* infection in infants less than 6 months of age. *Pediatrics*, v. 63, n. 2, p. 192–197, 1979.

TORRONE, Elizabeth et al. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* genital infection among persons aged 14-39 years--United States, 2007-2012. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, v. 63, n. 38, p. 834–838, 2014.

TOWNSEND, Whitney. *Research Guides: Systematic Reviews: Creating a Search Strategy*. Disponível em: <<http://guides.lib.umich.edu/c.php?g=283340&p=2126706>>. Acesso em: 20 maio 2018.

TRAVASSOS, Ana Gabriela et al. Anogenital infection by *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in HIV-infected men and women in Salvador, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 20, n. 6, p. 569–575, 2016.

UMAN, Lindsay S. Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 20, n. 1, p. 57–59, 2011.

UNEMO, Magnus et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. *The Lancet. Infectious Diseases*, v. 17, n. 8, p. e235–e279, 2017.

US - University of Michigan. *Research Guides: Systematic Reviews: Creating a Search Strategy*. Disponível em:

<<http://guides.lib.umich.edu/c.php?g=283340&p=2126706>>. Acesso em: 20 maio 2018.

VALLELY, Lisa M. et al. Prevalence and risk factors of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* and other sexually transmissible infections among women attending antenatal clinics in three provinces in Papua New Guinea: a cross-sectional survey. *Sexual Health*, v. 13, n. 5, p. 420–427, out. 2016.

WAND, Handan et al. Developing and validating a risk scoring tool for chlamydia infection among sexual health clinic attendees in Australia: a simple algorithm to identify those at high risk of chlamydia infection. *BMJ open*, v. 1, n. 1, p. e000005, 2011.

WHO - World Health Organization. *Guidelines for the Treatment of Chlamydia trachomatis*. Geneva: World Health Organization, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379707/>>. Acesso em: 17 jan. 2018. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee).

WHO. World Health Organization. *Trachoma*, 2018. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trachoma>>. Acesso em: 6 mar. 2018.

WITKIN, Steven S. et al. *Chlamydia trachomatis*: the Persistent Pathogen. *Clinical and Vaccine Immunology*, v. 24, n. 10, p. e00203-17, 2017.

9. APÊNDICES

9.1. APÊNDICE A – Ficha de coleta de dados da Revisão Sistemática

Confidential

Systematic review of diagnostic clinical prediction models for *Chlamydia trachomatis* or gonorrhoea infection in pregnant women

Page 1 of 8

Identification

Record ID _____

v2 - Reviewer identification

Maria Isabel
 Maria de Lourdes
 Rodolfo
 Pedro

v3 - Evaluation date _____

v4 - First author name (Last name initials) _____


v5 - Publication year _____

v6 - Manuscript name _____

v7 - Journal name _____

v8 - Journal volume _____

v10 - Journal first page _____

06/20/2017 12:15pm www.projectredcap.org 

Confidential

Systematic review of diagnostic clinical prediction models for Chlamydia trachomatis or gonorrhoea infection in pregnant women
Page 2 of 3

Eligibility

- v20 - Was the outcome test a LCR or PCR for chlamydia or gonorrhoea? No Yes Ignored
- v21 - Was the model studied for ante-natal Chlamydia/gonorrhoea screening or Chlamydia/gonorrhoea identification/diagnosis? No Yes Ignored
- v22 - Was the analysis conducted with a multivariable model? No Yes Ignored
- v23 - Was the investigation original? (not editorials letters etc.) No Yes Ignored
- v24 - Does the report have subjects with and without the desired outcome (Chlamydia/gonorrhoea diagnosis)? No Yes Ignored
- v25 - Does the report have a tool to allow individual risk estimation? No Yes Ignored
- v26 - Were the tests performed in cervix, vaginal samples or urine samples? No Yes Ignored
- v27 - Is this report to be included? No Yes

Confidential

Systematic review of diagnostic clinical prediction models for Chlamydia trachomatis or gonorrhoea infection in pregnant women

Page 3 of 8

Charm

Source of data.

v30 - Source of data.

- Diagnostic cross-sectional
 Diagnostic cohort (prospective)
 Diagnostic cohort (retrospective)
 Case-control
 Randomized trial
 Registry data
 Ignored

v31 - Number of centers.

v32 - Countries of study conduction.

v33 - Type of study location.

- STD clinic
 Pre-natal outclinic
 Hospital
 Mixed source
 Other.

v34 - Year of the first enrollment.

v35 - Year of the last enrollment.

Participants.

v40 - Was the sample consecutive or random?

- No Yes Unclear

v41 - Inclusion criterias

(Separar os critérios por ";")

v42 - Exclusion criteria

(Separar os critérios com ";")

v43 - Mean/median age at chlamydia/gonorrhoea diagnosis (years).

(No caso de frações separar as categorias com ";")

v44 - Sample fraction with asymptomatic infection.

v45 - Sample prevalence of cervicitis.

v46 - Sample prevalence of pelvic inflammatory disease.

v47 - Sample prevalence of syphilis.

v48 - Sample prevalence of HIV infection.

v49 - Mean/median gestational age at sample collection (weeks).

(No caso de frações separar as categorias com ";")

v50 - Fraction of pregnant teenagers in sample.

06/20/2017 12:15pm

www.projectredcap.org

REDCap

Confidential

Page 4 of 8

v51 - Mean/median number of sexual partners in last year?

(No caso de frações separar as categorias com "-")

v52 - Fraction of the sample with history of previous STD?

v53 - Fraction of the sample with of black or mixed ethnicity?

Outcome to be predicted.

v60 - Method of measurement of outcome.

 NAT
 NAT (point of care)
 Others

v61 - Was the same outcome method used for all patients?

 No
 Yes
 Unclear

v62 - Was the outcome assessed without knowledge of the predictors (blinding)?

 No
 Yes
 Unclear

v63 - Were candidate predictors part of the outcome?

 No
 Yes
 Unclear

v64 - Was the outcome performed at:

 Near partum
 First trimester
 Second trimester
 Third trimester
 Any time in pregnancy
 Ignored
Candidate predictors

v70 - Number of candidate predictors

v71 - Were candidate continuous predictors tested as:

 Not applicable
 Categorized
 Continuous linear
 Non-linear transformations
 Ignored

v72 - Were the predictors assessed without knowledge of the outcome?

 No
 Yes
 Unclear

v73 - Were predictors measurements performed with a timing to represent the outcome at the moment of the diagnostic investigation?

 No
 Yes
 Unclear
Sample size

v74 - Was a sample size estimated in advance?

 No
 Yes
 Unclear

v75 - Number of participants analyzed.

v76 - Number of outcomes/events.

v77 - Number of outcomes/events per number of candidates predictors.

06/20/2017 12:15pm

www.projectredcap.org



Confidential

Page 5 of 8

Missing data

v80 - Fraction of participant with any missing data: _____

v81 - Fraction of variables with any missing data: _____

v82 - Dealing with missing data:

- Complete case analysis
- Mean/median imputation
- Single imputation
- Multiple imputation
- Other
- Ignored

Model development

v90 - Selection of predictors to stick in the multivariable modeling:

- All candidate predictors
- Based on unadjusted p-values
- Clinical relevance
- Clinical relevance and unadjusted p-values
- Ignored

v91 - Modeling method:

- Logistic
- GAM
- MARS
- Tree
- Neural network
- SVM
- Random Forest
- Bagging and Boosting
- Others
- Ignored

v91 - If other method, specify: _____

v92 - Selection of predictors in multivariable modeling:

- All candidate predictors
- Forward by predictor p-value
- Backwards by predictor p-value
- Forward by AIC or BIC
- Backwards by AIC or BIC
- Automated
- Likelihood ratio test
- Other
- Ignored

v93 - Was the final model penalized (shrinkage):

- No
- Bootstrap
- Lasso
- Penalized estimation
- Other
- Ignored

v94 - Modeling assumptions satisfied:

- Not tested
- Not satisfied
- Satisfied
- Ignored

06/20/2017 12:15pm

www.projectredcap.org



Confidential

Page 5 of 8

Model calibration performance

Model 1

v101 - Method to assess calibration of final model: _____

v101b - Number of observed outcomes: _____

v101c - Number of expected or predicted outcomes: _____

v101d - Observed / predicted ratio: _____

v102 - Calibration considered of final model:
 Unacceptable
 Acceptable
 Questionable
 Ignored

Model 2

v101e - Method to assess calibration of final model: _____

v101f - Number of observed outcomes: _____

v101g - Number of expected or predicted outcomes: _____

v101h - Observed / predicted ratio: _____

v102b - Calibration considered of final model:
 Unacceptable
 Acceptable
 Questionable
 Ignored

Model 3

v101i - Method to assess calibration of final model: _____

v101j - Number of observed outcomes: _____

v101k - Number of expected or predicted outcomes: _____

v101l - Observed / predicted ratio: _____

v102c - Calibration considered of final model:
 Unacceptable
 Acceptable
 Questionable
 Ignored

Confidential

Page 7 of 8

Model discrimination performance

Model 1

v103 - Method to assess discrimination of final model: _____

v104 - Discrimination value of final model: _____

v104b - Area under ROC curve (C statistic): _____

v104c - Area under ROC curve (C statistic) standard error: _____

v104d - Area under ROC curve (C statistic) lower CI: _____

v104e - Area under ROC curve (C statistic) upper CI: _____

Model 2

v103b - Method to assess discrimination of final model: _____

v104f - Discrimination value of final model: _____

v104g - Area under ROC curve (C statistic): _____

v104h - Area under ROC curve (C statistic) standard error: _____

v104i - Area under ROC curve (C statistic) lower CI: _____

v104j - Area under ROC curve (C statistic) upper CI: _____

Model 3

v103c - Method to assess discrimination of final model: _____

v104l - Discrimination value of final model: _____

v104m - Area under ROC curve (C statistic): _____

v104n - Area under ROC curve (C statistic) standard error: _____

v104o - Area under ROC curve (C statistic) lower CI: _____

v104p - Area under ROC curve (C statistic) upper CI: _____

Confidential

Page 8 of 8

Model evaluation

v105 - Model validation phase:

- Developed only
 Development + validation
 External validation
 Validation and updating

v106 - In case of poor validation, was the model updated or adjusted (e.g. intercept recalibrated or effects adjusted):

- No
 Yes
 Not applicable
 Ignored

Results

v110 - Comparison of the distribution of predictors for development and validation.

- No Yes Ignored

v111 - Final model predictors list:

(List the predictors with separated by ";")

v111b - Model predictors coefficients (SE) list (in the same order):

(List the predictors with separated by ";")

v111c - Final model 2 predictors list:

(List the predictors with separated by ";")

v111d - Model 2 predictors coefficients (SE) list (in the same order):

(List the predictors with separated by ";")

v111e - Final model 3 predictors list:

(List the predictors with separated by ";")

v111e - Model 3 predictors coefficients (SE) list (in the same order):

(List the predictors with separated by ";")

v112 - Final models presentation


- Sum score
 Nomogram
 Score chart
 Risk groups
 Online calculator
 Others
 Ignored

v113 - Interpretation of final model applicability.

- Exploratory Confirmatory
 Ignored

10. ANEXOS

10.1. ANEXO A – Ficha de Pré-natal – Obstetrícia



HOSPITAL FEDERAL DOS SERVIDORES DO ESTADO
SERVIÇO DE DOENÇAS INFECTOPARASITÁRIAS – DIP
PROGRAMA DE PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV
FICHA DE PRÉ-NATAL – OBSTETRÍCIA

I – DADOS PESSOAIS

Prontuário (HFSE):

Nome: _____

Hospital/Centro de Saúde de Origem: _____

Idade: anos Data de Nascimento: ____/____/____

Estado Civil: Solteira União estável Divorciada Casada Viúva Separada

II – ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

Gesta Para

Abortos: Não Sim Tipos: Espontâneo Induzido Terapêutico Gravidez ectópica

Partos: Transvaginal Fórceps Cesáreo Gemelar

A termo Prematuros (21-36 sem) Prematuridade: Moderada (32-36 sem.) Acentuada (31-28 sem.)

Extrema (<28 sem.)

Filhos vivos Neomortos (<28 dias) Natimortos

Peso do RN: Extremamente baixo (<1.500 g) Baixo (1.500 g a 2.499 g) Normal (2.500 g a 4.000 g) Alto (>4.000 g)

Data do último parto (mês/ano): ____/____ Número de gestações que a mãe apresentava sorologia positiva para o HIV:

Intercorrências em gestações anteriores: Não Sim Especifique: _____

Histórico de gravidez com anomalia fetal/congênita? Não Sim

Especifique: _____

III – IDADE GESTACIONAL

Idade Gestacional na 1ª consulta:

Diagnóstico da gravidez (pode assinalar mais de uma opção): (quando a data for ignorada usar 09/09/1900):

TIG BCF pHCG USG

DUM: ____/____/____ DPP: ____/____/____

US (1ª metade): Sim Não Data: ____/____/____ IG: sem dias IG atual: sem dias

US (2ª metade): Sim Não Data: ____/____/____ IG: sem dias IG atual: sem dias

IV – ANTECEDENTES FAMILIARES

Hipertensão arterial Diabetes Gemelidade Malformação Outros especifique: _____

Ficha de Pré-natal Obstetrícia ver 21/11/2013 versão 1-2013 Pág. 1/14

V – HÁBITOS

Fumo antes da gravidez atual: Não Sim quantos cigarros p/dia?

Manteve o fumo durante a gravidez atual: Não Sim quantos cigarros p/dia?

Álcool antes da gravidez atual: Não Sim Frequência (copos/doses p/dia)

Manteve o uso de álcool durante a gravidez atual: Não Sim quantos copos/doses p/dia?

Drogas ilícitas antes da gravidez atual: Não Sim Qual? _____ Via: _____

Frequência (doses p/dia)

Manteve o uso de Drogas ilícitas durante a gravidez atual: Não Sim Qual? _____ Via: _____

Frequência (doses p/dia)

VI – ALERGIAS

Não Sim Quais? _____

VII – INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS (gravidez atual) Não Sim Se sim, assinale abaixo:

Diabetes tipo 1 Diabetes tipo 2 Diabetes gestacional

HAS crônica Hipertensão transitória da gravidez Pré-eclampsia: Leve Grave

Asma s/uso de corticóide Asma c/uso de corticóide

Obesidade Baixo ganho ponderal

Tuberculose pulmonar Miomatose uterina Lupus eritematoso Epilepsia Trombose venosa profunda

Infecção urinária

Cardiopatia especifique: _____

Hematopatia especifique: _____

Outras intercorrências especifique: _____

VIII – INTERCORRÊNCIA OBSTÉTRICA (gravidez atual) Não Sim Placenta prévia Descolamento prematura da placenta

Sangramento genital: 1º trimestre 2º trimestre 3º trimestre CIUR Polidramnia Trauma uterino/abdominal

Trabalho de parto prematuro Oligodramnia Isoimunização Corioamnionite Amniorrexe prematura Outras

especifique: _____

Procedimentos invasivos (gravidez atual): Cordocentese Amniocentese

IX – OCORRÊNCIA DE DST E/OU VULVOVAGINITE Não Sim

Especifique: _____

X – EXAME FÍSICO NA PRIMEIRA CONSULTA Data: ____/____/____

Estatura: cm Peso habitual: kg Peso (1ª consulta) kg

IMC (usar peso e altura pré-gestacionais) Peso (KG)/altura² (metro)

Exame clínico normal: Sim Não especifique: _____

Exame das mamas normal: Sim Não especifique: _____

Exame ginecológico normal: Sim Não especifique: _____

XI – COLPOCITOLOGIA Data: ____/____/____ Resultado: _____

XII – VACINAÇÃO ANTITETÂNICA Sim Não Doses prévias: 1 2 3

Última dose + de 10 anos? Sim Não Ignorado Data prevista das vacinações (assinale abaixo):

Primeira: ____/____/____ Realizada? Sim Não Segunda: ____/____/____ Realizada? Sim Não

Terceira: ____/____/____ Realizada? Sim Não Reforço: ____/____/____ Realizada? Sim Não

XIII - RASTREIO DE MRSA NO PRÉ-NATAL: Não Sim Sítio: Nasal vaginoanal Data: ____/____/____

XIV – IDADE GESTACIONAL DO RASTREIO DE MRSA: _____

XV - RASTREIO DE EGB NO PRÉ-NATAL: Não Sim Sítio: Vaginal Anal vaginoanal Data: ____/____/____

XVI – IDADE GESTACIONAL DO RASTREIO DE EGB: _____

MOTIVOS DE NÃO COLETA		
Cultura EGB	MRSA	PCR (GeneXpert) EGB
<input type="checkbox"/> Parto < 35 – 37 semanas	<input type="checkbox"/> Parto < 35 – 37 semanas	<input type="checkbox"/> Parto < 35 – 37 semanas
<input type="checkbox"/> Abandono da assistência pré-natal	<input type="checkbox"/> Abandono da assistência pré-natal	<input type="checkbox"/> Abandono da assistência pré-natal
<input type="checkbox"/> Início do pré-natal após 35–37 semanas	<input type="checkbox"/> Início do pré-natal após 35–37 semanas	<input type="checkbox"/> Início do pré-natal após 35–37 semanas
<input type="checkbox"/> Usou antibióticos (exceto aqueles para tratar infecções oportunistas) nas 4 semanas anteriores à coleta dos swabs.	<input type="checkbox"/> Usou antibióticos (exceto aqueles para tratar infecções oportunistas) nas 4 semanas anteriores à coleta dos swabs.	<input type="checkbox"/> Usou antibióticos (exceto aqueles para tratar infecções oportunistas) nas 4 semanas anteriores à coleta dos swabs.
<input type="checkbox"/> Usou cremes vaginais nos sete dias anteriores à coleta dos swabs.	<input type="checkbox"/> Usou cremes vaginais nos sete dias anteriores à coleta dos swabs.	<input type="checkbox"/> Usou cremes vaginais nos sete dias anteriores à coleta dos swabs.
<input type="checkbox"/> Houve sangramento no momento da coleta dos swabs	<input type="checkbox"/> Houve sangramento no momento da coleta dos swabs	<input type="checkbox"/> Houve sangramento no momento da coleta dos swabs
<input type="checkbox"/> Outro: _____	<input type="checkbox"/> Outro: _____	<input type="checkbox"/> Outro: _____

XVII - CULTURA PARA EGB : Não Sim Não se aplica

XVIII - CULTURA PARA MRSA : Não Sim Não se aplica

XIX - RESULTADOS DAS CULTURAS DE SWAB'S EGB e MRSA

EGB	Vaginal	Anal	Ano vaginal	Data da coleta	MRSA	Nasal	Ano vaginal	Data da coleta
Positivo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	Positivo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__
Negativo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	Negativo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__

XX - PCR (GeneXpert) PARA EGB : Não Sim Não se aplica

XXI - RESULTADO DO PCR (GeneXpert) PARA EGB Positivo Negativo Inválido Erro Não se aplica

XXII - PCR PARA CMV: Não Sim Não se aplica

XXIII - RESULTADO DO PCR PARA CMV Positivo Negativo Não se aplica

XXIV - IDADE GESTACIONAL DA COLETA DO PCR PARA CMV: _____ Data: __/__/__

XXV - CLASSIFICAÇÃO SANGUÍNEA

A B AB O Rh: + - Feito teste de Coombs? Sim Não Sensibilizada? Sim Não

OBSERVAÇÕES: _____

Preenchido por: _____ Em: __/__/__

FICHA DE EVOLUÇÃO DO PRÉ-NATAL								
Nome:							Prontuário:	<input type="text"/>
EVOLUÇÃO DA GRAVIDEZ								
Consulta	1	2	3	4	5	6	7	
Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	
IG								
Peso (kg)								
PA								
Alt. Uterina								
BCF								
Mov. Fetal								
Apresentação								
Edema MMII								
Consulta	8	9	10	11	12	13	14	
Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	
IG								
Peso (kg)								
PA								
Alt. Uterina								
BCF								
Mov. Fetal								
Apresentação								
Edema MMII								
Consulta	15	16	17	18	19	20	21	
Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	
IG								
Peso (kg)								
PA								
Alt. Uterina								
BCF								
Mov. Fetal								
Apresentação								
Edema MMII								
Consulta	22	23	24	25	26	27	28	
Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	
IG								
Peso (kg)								
PA								
Alt. Uterina								
BCF								
Mov. Fetal								
Apresentação								
Edema MMII								

FICHA DE EVOLUÇÃO DO PRÉ-NATAL

Nome: _____ Prontuário:

EVOLUÇÃO/CONDUTA

Data: / /	
Evolução	
Conduta	

Data: / /	
Evolução	
Conduta	

Data: / /	
Evolução	
Conduta	

Data: / /	
Evolução	
Conduta	

FICHA DE EVOLUÇÃO DO PRÉ-NATAL

Nome: _____

Prontuário: _____

EVOLUÇÃO/CONDUTA

Data: / /

Evolução	
Conduta	

Data: / /

Evolução	
Conduta	

Data: / /

Evolução	
Conduta	

Data: / /

Evolução	
Conduta	

FICHA DE EVOLUÇÃO DO PRÉ-NATAL

Nome: _____

Prontuário:

--	--	--	--	--	--	--	--

EVOLUÇÃO/CONDUTA

Data: / /	
Evolução	
Conduta	

Data: / /	
Evolução	
Conduta	

Data: / /	
Evolução	
Conduta	

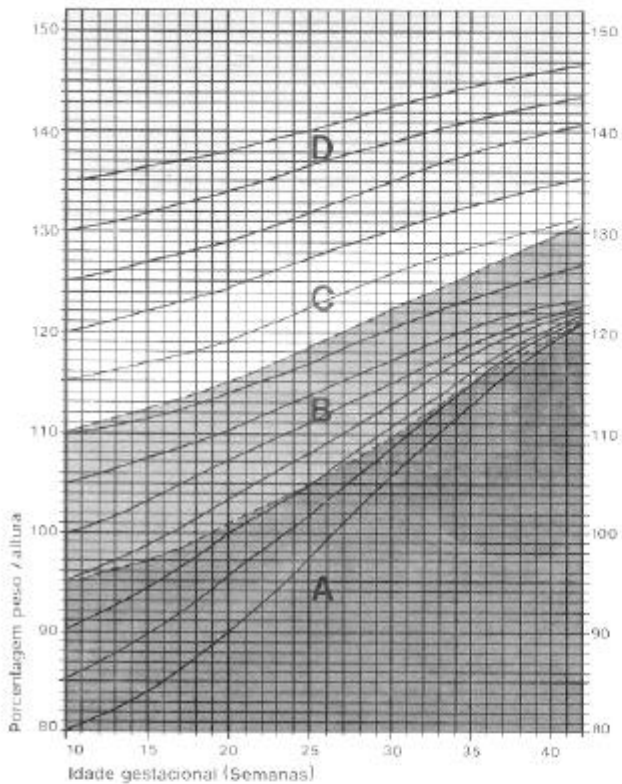
Data: / /	
Evolução	
Conduta	

GRÁFICOS DE AVALIAÇÃO MATERNO-FETAL

Nome: _____

Prontuário:

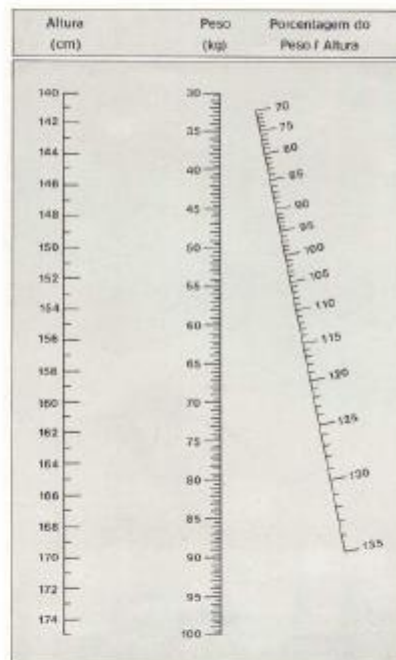
CURVA DE PESO/IDADE GESTACIONAL
(% DO PESO MATERNO EM RELAÇÃO AO PESO IDEAL/ALTURA)



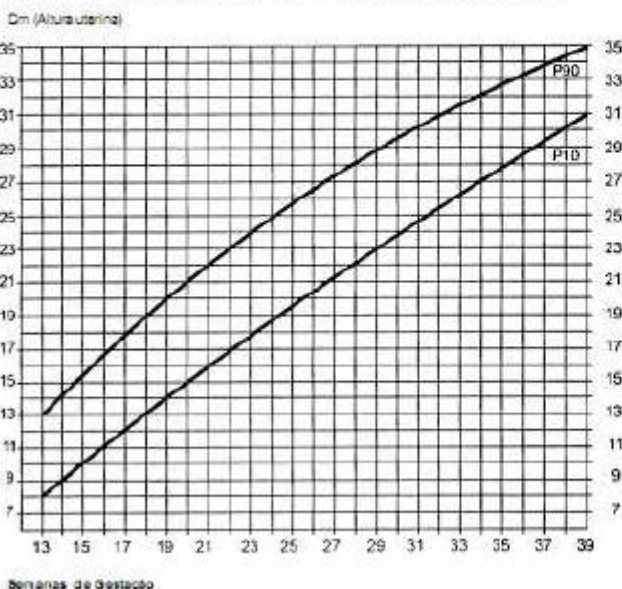
Categorias de Estado Nutricional

- A Baixo peso
- C Sobrepeso
- B Normal
- D Obesidade

NOMOGRAMA PESO/ALTURA



CURVA DE ALTURA UTERINA x IDADE GESTACIONAL



AVALIAÇÃO BIOFÍSICA FETAL

Nome: _____ Prontuário:

ULTRASSONOGRRAFIA (1)

Data: ___/___/___ Nº de fetos: 1 2 3 4 5

Localização da placenta: Alta Média Baixa Não especificada Grau

Peso fetal: g Normal Grande Pequeno CIUR Morfologia: Normal Anormal

Especificar: _____

Idade gestacional(IG): sem dias IG à US é compatível com a DUM? Sim Não

DPP: Nova ___/___/___ Original ___/___/___ Anomalia fetal: Não Sim especificar: _____

Líquido amniótico: Normal Aumentado Diminuído Doppler: Sim Não

Útero-placentário: Não realizado Normal Anormal especificar: _____

Fetal e feto-placentário: Não realizado Normal Anormal especifique: _____

ULTRASSONOGRRAFIA (2)

Data: ___/___/___ Nº de fetos: 1 2 3 4 5

Localização da placenta: Alta Média Baixa Não especificada Grau

Peso fetal: g Normal Grande Pequeno CIUR Morfologia: Normal Anormal

Especificar: _____

Idade gestacional(IG): sem dias IG à US é compatível com a DUM? Sim Não

DPP: Nova ___/___/___ Original ___/___/___ Anomalia fetal: Não Sim especificar: _____

Líquido amniótico: Normal Aumentado Diminuído Doppler: Sim Não

Útero-placentário: Não realizado Normal Anormal especificar: _____

Fetal e feto-placentário: Não realizado Normal Anormal especifique: _____

ULTRASSONOGRRAFIA (3)

Data: ___/___/___ Nº de fetos: 1 2 3 4 5

Localização da placenta: Alta Média Baixa Não especificada Grau

Peso fetal: g Normal Grande Pequeno CIUR Morfologia: Normal Anormal

Especificar: _____

Idade gestacional(IG): sem dias IG à US é compatível com a DUM? Sim Não

DPP: Nova ___/___/___ Original ___/___/___ Anomalia fetal: Não Sim especificar: _____

Líquido amniótico: Normal Aumentado Diminuído Doppler: Sim Não

Útero-placentário: Não realizado Normal Anormal especificar: _____

Fetal e feto-placentário: Não realizado Normal Anormal especifique: _____

AVALIAÇÃO BIOFÍSICA FETAL

Nome: _____ Prontuário:

ULTRASSONOGRRAFIA (4)

Data: ___/___/___ Nº de fetos: 1 2 3 4 5

Localização da placenta: Alta Média Baixa Não especificada Grau

Peso fetal: g Normal Grande Pequeno CIUR Morfologia: Normal Anormal

Especificar: _____

Idade gestacional(IG): sem dias IG à US é compatível com a DUM? Sim Não

DPP: Nova ___/___/___ Original ___/___/___ Anomalia fetal: Não Sim especificar: _____

Líquido amniótico: Normal Aumentado Diminuído Doppler: Sim Não

Útero-placentário: Não realizado Normal Anormal especificar: _____

Fetal e feto-placentário: Não realizado Normal Anormal especifique: _____

ULTRASSONOGRRAFIA (5)

Data: ___/___/___ Nº de fetos: 1 2 3 4 5

Localização da placenta: Alta Média Baixa Não especificada Grau

Peso fetal: g Normal Grande Pequeno CIUR Morfologia: Normal Anormal

Especificar: _____

Idade gestacional(IG): sem dias IG à US é compatível com a DUM? Sim Não

DPP: Nova ___/___/___ Original ___/___/___ Anomalia fetal: Não Sim especificar: _____

Líquido amniótico: Normal Aumentado Diminuído Doppler: Sim Não

Útero-placentário: Não realizado Normal Anormal especificar: _____

Fetal e feto-placentário: Não realizado Normal Anormal especifique: _____

ULTRASSONOGRRAFIA (6)

Data: ___/___/___ Nº de fetos: 1 2 3 4 5

Localização da placenta: Alta Média Baixa Não especificada Grau

Peso fetal: g Normal Grande Pequeno CIUR Morfologia: Normal Anormal

Especificar: _____

Idade gestacional(IG): sem dias IG à US é compatível com a DUM? Sim Não

DPP: Nova ___/___/___ Original ___/___/___ Anomalia fetal: Não Sim especificar: _____

Líquido amniótico: Normal Aumentado Diminuído Doppler: Sim Não

Útero-placentário: Não realizado Normal Anormal especificar: _____

Fetal e feto-placentário: Não realizado Normal Anormal especifique: _____

CARDIOTOCOGRAFIA

Nome: _____ Prontuário(HFSE):

1-Data: ___/___/___ Reativo Não reativo Linha de base: bpm DIP: I II III Ausente

Atividade uterina: Sim Não

2-Data: ___/___/___ Reativo Não reativo Linha de base: bpm DIP: I II III Ausente

Atividade uterina: Sim Não

3-Data: ___/___/___ Reativo Não reativo Linha de base: bpm DIP: I II III Ausente

Atividade uterina: Sim Não

4-Data: ___/___/___ Reativo Não reativo Linha de base: bpm DIP: I II III Ausente

Atividade uterina: Sim Não

5-Data: ___/___/___ Reativo Não reativo Linha de base: bpm DIP: I II III Ausente

Atividade uterina: Sim Não

FICHA CLÍNICA DE PUERPÉRIO

Nome: _____ Prontuário (HFSE): Idade: anos Estado civil: Solteira Casada U. estável Viúva Divorciada Separada PARTO: Instituição: _____ Data: ____/____/____ Hora: Idade gestacional: sem dias Início: Espontâneo Induzido Tipo: Transvaginal Cesáreo Fórceps Gemelar Cefálico Pélvico PUERPÉRIO IMEDIATO Complicações: Não Sim assinale abaixo:Hipotonia uterina Trombose venosa profunda Infecção urinária Infecção de parede Restos placentários Tromboflebite pélvica Mastite com indicação de antibioticoterapia Endometrite Hematoma de parede Outras especificar: _____ÓBITO FETAL Não Sim assinale: Na gestação No parto Ignorado RECEM-NATO Sexo: Masculino Feminino Estatura cm Peso gLocal: Alojamento conjunto CTI UI Alta: Com a materna Após a materna Patologia intercorrente: Não Sim especificar: _____Aleitamento: Materno exclusivo Materno predominante Misto Artificial Óbito: Não Sim <24h 24 h – 7 dias 7 – 28 dias

EXAME FÍSICO (da mãe) Data: ____/____/____ Queixas: _____

EXAME FÍSICO (da mãe) (continuação) PA: x mmHg Peso kg

Mamas: _____

Abdomen: _____

Exame ginecológico: _____

ENCAMINHAMENTO Sim Não Setor: _____

Atualmente mora com: (pode marcar mais de uma opção): Pais/ Familiares Marido/filhos Companheiro Sozinha

Outros: _____ Nº. de pessoas que moram com a paciente (incluir a gestante):

Pratica alguma religião? Não Sim , especificar: _____

HÁBITOS:

História de Fumo: Não Sim

Parou? Não Sim , antes de engravidar após engravidar Não deseja responder

História de Álcool: Não Sim

Parou? Não Sim , antes de engravidar após engravidar Não deseja responder

Drogas ilícitas: Já fez uso? Não Sim , Não deseja responder

Qual? _____ Via: _____

Está utilizando nesta gravidez? Não Sim

Qual: _____ Via: _____

II - DADOS DA GESTAÇÃO

A gravidez foi planejada? Sim Não

Fazia uso de algum método contraceptivo antes desta gravidez? Não Sim , Qual? _____

Foi testada pela 1ª vez para HIV neste pré-natal? Sim Não

Sabia ser HIV+ quando engravidou? Sim Não Nº de gestações em que a paciente sabia ser HIV+ :

Fazia acompanhamento específico? Não Sim Instituição _____

Engravidou em uso de Antirretroviral? Não Sim

Esquema _____ Início: __/__/__

Faz uso regular do antirretroviral prescrito? Sim Não

Há outro caso de HIV positivo na família? Sim Não

Tem parceiro atualmente? Não Sim Eventual Fixo Se fixo, há quanto tempo? _____ anos _____ meses

Parceiro atual está ciente do diagnóstico de infecção pelo HIV? Sim Não

Parceiro atual foi testado? Sim Não Não sabe

Se o parceiro atual foi testado, qual o resultado? Positivo Negativo Aguarda resultado Não sabe

Se parceiro atual é positivo, usa ARV? Não Sim , qual esquema: _____

Sexo anal: Sim Não Sexo durante período menstrual Sim Não

Usava preservativos antes de saber que era HIV+ ? Sim Não

Atualmente usa preservativos? Sempre Frequentemente Raramente Não tem relações sexuais Não usa , por quê? _____

História prévia de DST: Não Sim , especifique abaixo:

DST	Sim	Não	Não sabe	DST	Sim	Não	Não sabe	DST	Sim	Não	Não sabe
Sífilis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gonorréia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Condiloma genital	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herpes genital	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Corrimento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Outro: _____			

SOROLOGIAS ANTI-HIV

Há quanto tempo sabe ser HIV positivo? _____

Alguma sorologia anti-HIV negativa? Não Sim Data: __/__/____

Sorologia anti-HIV	Instituição	Data	HSE	Data	Reg. Virologia
1ª anti-HIV positivo (ELISA)		__/__/__	<input type="checkbox"/>	__/__/__	
2ª anti-HIV positivo (ELISA)		__/__/__	<input type="checkbox"/>	__/__/__	
Western Blot		__/__/__	<input type="checkbox"/>	__/__/__	
IFI		__/__/__	<input type="checkbox"/>	__/__/__	
Teste rápido positivo 1		__/__/__	<input type="checkbox"/>	__/__/__	
Teste rápido positivo 2		__/__/__	<input type="checkbox"/>	__/__/__	

FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO PELO HIV (pode marcar mais de uma opção):

Contato sexual com parceiro sabidamente HIV+ , especificar fator de risco nesse parceiro: _____

Contato sexual com parceiro com fator de risco para infecção HIV , especificar o fator de risco: _____

Contato sexual com pessoa com status sorológico desconhecido

Múltiplos parceiros heterossexuais

Bissexual

Abuso sexual Abuso físico

UDIV Hemofílico Hemotransfundido Risco ocupacional Transmissão vertical

Fator de risco desconhecido

Outro fator de risco , especificar: _____

Nº de parceiros com quem manteve relação sexual durante a vida:

O parceiro atual é HIV+? Sim Não Não sabe Vai testar Se Sim, faz uso de ARV? Sim Não Não sabe

Tempo de relacionamento anos meses.

STATUS SOROLÓGICO DOS FILHOS

Total de filhos (vivos ou mortos) que tiveram critérios de doença para o HIV segundo o CDC:

Nome dos Filhos	Data de Nascimento	Idade (anos)	Coleta teste anti-HIV		Resultados
			<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>

VACINAS ADMINISTRADAS (em caso de data ignorada, usar o código 09/09/1900)

Gripe: 1. / / 2. / / 3. / / 4. / / 5. / /

Influenza A H₁N₁: / / / Pneumo 23: / / / Reforço após 5 anos: / / / Hepatite B: 1ª / / /

2ª / / / 3ª / / / 4ª / / /

Hepatite A : 1ª / / / 2ª / / / DT: 1ª / / / 2ª / / / 3ª / / / 4ª / / /

Outra, especificar: : / / / Outra, especificar: : / / /

Autorizou a coleta de material biológico para estocagem? Sim Não

Preenchido por: _____ Em: / / /

Tem alergia a algum medicamento? Não Sim Quais medicamentos? _____

Descreva abaixo quais esquemas ARV já foram ou estão sendo utilizados:

ESQUEMAS ARV	Início	Término	Indicação (*)	Motivo da troca
01	___/___/___	___/___/___	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	
02	___/___/___	___/___/___	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	
03	___/___/___	___/___/___	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	
04	___/___/___	___/___/___	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	
05	___/___/___	___/___/___	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	
06	___/___/___	___/___/___	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	
07	___/___/___	___/___/___	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	
08	___/___/___	___/___/___	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	
09	___/___/___	___/___/___	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	

(*)Legenda: 1-Prevenção de transmissão perinatal do HIV 2-Tratamento do HIV 3 - Acidente com material biológico 4-Intercurso sexual

Está em uso atualmente de algum medicamento não-ARV nesta gestação? Não Sim , quais? (preencha abaixo):

Medicamento	Início	Término
01.	___/___/___	___/___/___
02.	___/___/___	___/___/___
03.	___/___/___	___/___/___
04.	___/___/___	___/___/___
05.	___/___/___	___/___/___
06.	___/___/___	___/___/___
07.	___/___/___	___/___/___
08.	___/___/___	___/___/___
09.	___/___/___	___/___/___

HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA Não Sim,

ASSINALAR E ESPECIFICAR NO QUADRO ABAIXO (em caso de data ignorada, usar o código 09/09/1900)

Diabetes tipo 1 Diabetes tipo 2 Diabetes Gestacional

HAS crônica Hipertensão transitória da gravidez Pré-eclampsia: Leve Pré-eclampsia Grave Asma

DOENÇA	DATA DO DIAGNOSTICO	TRATAMENTO	CURADO
1.	/ /	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
2.	/ /	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
3.	/ /	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
4.	/ /	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
5.	/ /	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>

OBSERVAÇÕES: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES

Hipertensão arterial Diabetes AVC IAM Outros

Especifique: _____

10.3. ANEXO C – Dispensa do TCLE

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Assistência à Saúde
Departamento de Desenvolvimento, Avaliação e Controle de Serviços de Saúde
Escritório de Representação do Ministério da Saúde no Estado do Rio de Janeiro
Coordenação Geral das Unidades Hospitalares Próprias

HOSPITAL FEDERAL DOS SERVIDORES DO ESTADO

Rio de Janeiro, 14 de janeiro de 2015

De: Maria de Lourdes Benamor Teixeira – Pesquisadora Principal
Para: Dr. Marcos Henrique Manzoni – Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HFSE – Hospital Federal dos Servidores do Estado.

Assunto: Solicitação de dispensa de termo de consentimento livre e esclarecido para o Protocolo “Estudo da prevalência e dos fatores de risco associados à infecção materna por *Chlamydia trachomatis* em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro”.

Prezado Dr. Manzoni,

Solicito a dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o referido estudo por se tratar de um estudo retrospectivo que só utilizará os dados que já fazem parte da base de dados do DIP – Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HFSE para pacientes que já concluíram o seu acompanhamento no pré-natal do referido DIP. Reitero que os dados já foram coletados e que a possível busca de dados será realizada em prontuários que já se encontram arquivados no DIP do HFSE.

Como pesquisadora principal, comprometo-me a manter o sigilo, a confidencialidade e o anonimato dos sujeitos de pesquisa cujos nomes não serão revelados, sendo codificados na base de dados elaborada para o estudo, não havendo qualquer possibilidade de identificação pessoal.

Rio de Janeiro, 14 de janeiro de 2015



Dra. Maria de Lourdes Benamor Teixeira
Pesquisadora Principal

10.4. ANEXO D - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HFSE – Estudo 2

HOSPITAL DOS SERVIDORES
DO ESTADO DO RIO DE
JANEIRO/SES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de preditores e da prevalência da infecção materna por *Chlamydia Trachomatis* em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV no Rio de Janeiro.

Pesquisador: Maria de Lourdes Benamor Teixeira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 41747315.3.0000.5252

Instituição Proponente: Hospital dos Servidores do Estado/RJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 977.882

Data da Relatoria: 09/03/2015

Apresentação do Projeto:

É um estudo transversal em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV e acompanhadas no Ambulatório da Unidade Materno Fetal (UMF) e no Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do HFSE, a partir do ano de 2009, que busca o rastreamento e a pesquisa de *Chlamydia trachomatis*, por meio de captura de dados de um banco existente no Centro de Pesquisa do DIP-HFSE; os dados coletados para análise consistem das características sócio demográficas, clínicas, epidemiológicas e dos resultados dos exames da coorte de gestantes infectadas pelo HIV. Os sujeitos participantes da pesquisa obterão um número único de identificação para cada participação do sujeito na coorte no banco de dados, permitindo assim, que seja desvinculado os dados de informações pessoais; o banco de dados será mantido em um servidor seguro e acessível apenas aos membros autorizados da equipe de pesquisa, que possuem o nome do usuário e a senha individualizada; regularmente será feita uma cópia de segurança do banco de dados e armazenada em local seguro. O rastreamento para a pesquisa de *Chlamydia trachomatis* é realizado rotineiramente em consulta de pré natal durante a gestação pelos obstetras responsáveis pelo acompanhamento da coorte. O protocolo de pesquisa apresenta um Plano de Análise dos Dados na seção VI da página 15.

Descrição e caracterização da amostra: Serão incluídos os dados das gestantes que foram

Endereço: Rua Sacadura Cabral, nº 178 - 5ª andar - Prédio dos Ambulatórios
Bairro: Saúde CEP: 20.221-903
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2291-3131 Fax: (21)1233-0503 E-mail: cep-hse@hse.rj.saude.gov.br

HOSPITAL DOS SERVIDORES
DO ESTADO DO RIO DE
JANEIRO/SES



Continuação do Parecer: 977.002

atendidas no ambulatório de pré-natal do Serviço de DIP/HFSE numa sequência de atendimentos a partir de maio de 2009 até abril de 2014, sendo a coleta dos dados feita de forma retrospectiva. A folha de rosto do projeto de pesquisa declara a participação de 400 sujeitos neste centro de pesquisa.

Critério de Inclusão:

- Serão incluídos os dados das gestantes que tiveram gravidez documentada por um dos seguintes exames: dosagem de -HCG na urina, dosagem de -HCG no sangue, batimentos cardíacos fetais positivos no doppler ou ultrassonografia.
- Serão incluídos os dados das gestantes que procuraram o atendimento pré-natal no DIP/HFSE com infecção pelo HIV documentada, definida segundo critérios do Ministério da Saúde.
- Serão incluídos os dados das gestantes que realizaram rastreamento para *Chlamydia trachomatis* durante a gestação.

Critério de exclusão:

- Serão excluídos os dados das gestantes sem investigação para *Chlamydia trachomatis*, como, por exemplo, gestantes com abortamento ou perda fetal antes da coleta das amostras.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

- Descrever a prevalência e os preditores de infecção por *Chlamydia trachomatis* em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV.

Objetivos Específicos:

- Descrever as características sócio-demográficas, clínicas e epidemiológicas da coorte de gestantes infectadas pelo HIV.
- Estimar as taxas de infecção por *Chlamydia trachomatis* na população materna do estudo.
- Estimar as taxas de infecção por *Chlamydia trachomatis* nos grupos de gestantes, definidos pela estratificação da contagem dos linfócitos CD4+ na entrada da coorte.
- Identificar preditores associados à infecção por *Chlamydia trachomatis* na população materna do estudo.
- Construir um modelo diagnóstico de predição clínica para identificação de infecção por *Chlamydia trachomatis* em gestantes infectadas pelo HIV.

Endereço: Rua Sacadura Cabral, nº 178 - 5ª andar - Prédio dos Ambulatórios
Bairro: Saúde CEP: 20.221-903
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2291-3131 Fax: (21)1233-9509 E-mail: cep-hse@hse.rj.saude.gov.br

HOSPITAL DOS SERVIDORES
DO ESTADO DO RIO DE
JANEIRO/SES



Continuação do Parecer: 977.002

- Descrever os desfechos clínicos dos recém-natos de gestantes identificadas com infecção por *Chlamydia trachomatis*.
- Descrever as taxas de infecção nos grupos de gestantes de acordo com os desfechos no RN (peso ao nascimento, prematuridade, complicações neonatais e óbito).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo as informações básicas do projeto de pesquisa, informadas pela pesquisadora principal temos:

Riscos: Com o objetivo de assegurar a confidencialidade dos dados, todos os dados coletados e os arquivos eletrônicos serão mantidos trancados quando não estiverem em uso pela equipe. O banco de dados utilizado na realização do estudo não possui identificação nominal das pacientes. Desta forma, serão mantidos o sigilo e a confidencialidade das informações durante todo o estudo. Este projeto portanto, será conduzido de acordo com as normas das Boas Práticas em Pesquisa Clínica.

Benefícios: Espera-se, com este projeto, contribuir para o conhecimento da epidemiologia das infecções bacterianas na população de gestantes infectadas pelo HIV. A prevalência de infecção por *Chlamydia trachomatis* determinada pelo diagnóstico das infecções através da técnica de PCR e a identificação de possíveis fatores de risco e preditivos associados e modelo de predição poderão auxiliar no desenvolvimento de estratégias e na implementação de rotinas e na decisão de médicos quanto às medidas de diagnóstico e tratamento/prevenção. Os resultados da pesquisa serão apresentados nas Unidades participantes da Pesquisa e em congressos nacionais e internacionais, e publicados em periódicos científicos da área de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É um estudo transversal e retrospectivo que busca observar a prevalência e os fatores de risco associados com a infecção por *Chlamydia trachomatis* em gestantes infectadas pelo HIV; o estudo pretende contribuir para o conhecimento da epidemiologia de infecção bacteriana em população de gestante infectada pelo HIV, considerando a prevalência da infecção por *Chlamydia trachomatis*, a identificação de possíveis fatores de risco e a obtenção de modelos de predição, que poderão auxiliar no desenvolvimento de estratégias e na implementação de rotinas sobre as medidas de diagnóstico, tratamento e prevenção. A pesquisadora principal garante através do protocolo de pesquisa as medidas necessárias de manutenção do sigilo, da confidencialidade e do anonimato do sujeito de pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Endereço: Rua Sacadura Cabral, nº 178 - 5ª andar - Prédio dos Ambulatórios
Bairro: Saúde CEP: 20.221-903
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2291-3131 Fax: (21)1233-0509 E-mail: osp-hse@hse.rj.saude.gov.br

HOSPITAL DOS SERVIDORES
DO ESTADO DO RIO DE
JANEIRO/SES



Continuação do Parecer: 977.002

O projeto de pesquisa apresenta uma carta de solicitação de dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), datada de 14.01.15, alegando tratar-se de um estudo retrospectivo que só utilizará os dados que já pertencem à base de dados do DIP e que inclui os pacientes que já concluíram o acompanhamento no pré natal do referido serviço, sendo que, os respectivos prontuários também encontram-se arquivados no mesmo serviço; a mesma carta oferece o cumprimento do sigilo, da confidencialidade e do anonimato dos sujeitos participantes da pesquisa.

O projeto de pesquisa é de autoria nacional e tem como pesquisadora principal a Dra. Marta de Lourdes Benamor Teixeira, Médica Infectologista do HFSE que anexa o seu curriculum vitae, junto ao de mais 06 médicos, 01 enfermeiro, 01 farmacêutico, 01 bióloga e 01 técnico de laboratório, auxiliares de pesquisa; o projeto de pesquisa apresenta uma carta da Chefe do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HFSE, datada de 14.01.15, dando ciência e de acordo com o desenvolvimento da pesquisa e declarando a infra-estrutura necessária à realização do estudo.

O projeto de pesquisa apresenta uma declaração orçamentária de 14.01.15, que informa a não existência de patrocinador, ficando todo e qualquer gasto referente ao desenvolvimento da pesquisa sob a responsabilidade da equipe de pesquisa, não acarretando assim, ônus ao HFSE ou qualquer instituição pública.

O projeto de pesquisa será realizado em um único centro de pesquisa, o HFSE, situado na Cidade do Rio de Janeiro.

Recomendações:

O projeto de pesquisa apresenta um cronograma de aproximadamente 02 (dois) anos de desenvolvimento, com término previsto para fevereiro de 2017, sendo assim, o pesquisador principal deve enviar ao CEP-HFSE um relatório parcial da pesquisa, na data da reunião ordinária deste Comitê, em 14 de setembro de 2015 e relatórios semestrais até o término da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto de pesquisa encontra-se aprovado por este Comitê, estando de acordo com o que preconiza a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Foram analisados os seguintes documentos:

- Protocolo de Pesquisa, versão 2.0 de maio de 2014 e
- Documentos em anexo.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Sacadura Cabral, nº 178 - 5ª andar - Prédio dos Ambulatórios
 Bairro: Saúde CEP: 20.221-003
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2291-3131 Fax: (21)1233-9503 E-mail: cep-hse@hse.rj.saude.gov.br

HOSPITAL DOS SERVIDORES
DO ESTADO DO RIO DE
JANEIRO/SES



Continuação do Parecer: 977.882

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

RIO DE JANEIRO, 09 de Março de 2015

Assinado por:
Marcos Henrique Manzoni
(Coordenador)