

ESTUDO DE EQUIVALÊNCIA ENTRE AZITROMICINA E PENICILINA G BENZATINA NO TRATAMENTO DA SÍFILIS

EQUIVALENCE TRIAL OF AZITHROMYCIN TO BENZATHINE PENICILLIN G IN THE TREATMENT OF SYPHILIS

Mauro RL Passos¹, Adele S Benzaken², Ivo CB Coêlho³, Gerson HS Rodrigues¹, João Catarino Dutra Junior², Renata Q Varella¹, Rogério R Tavares¹, Nero A Barreto¹, Bruno P Marques⁴, Jair Figueiredo⁵

RESUMO

Introdução: mesmo sendo a sífilis uma doença milenar e, embora existam atualmente, programas de DST/Aids em todos os países, a sífilis ainda é um problema de saúde pública em todo o mundo. Mesmo em países desenvolvidos. **Objetivo:** determinar a equivalência (não-inferioridade) da azitromicina com relação à penicilina benzatina no tratamento da sífilis adquirida, nas fases recente (primária e secundária) e latente precoce, ou seja, até um ano de duração. **Métodos:** estudo experimental (ensaio clínico randomizado), multicêntrico, comparativo, de equivalência de droga (não-inferioridade). Os sujeitos de pesquisa foram divididos em quatro grupos: Grupo 1 recebeu tratamento com penicilina G benzatina 2.400.000 U IM em dose única. As injeções foram de 1.200.000 UI em cada região glútea ou deltóidea. Grupo 2 recebeu tratamento com penicilina G benzatina 2.400.000 U IM em duas doses com uma semana de intervalo - dose total de 4.800.00 U. As injeções foram de 1.200.000 UI em cada região glútea ou deltóidea. Grupo 3 - Recebeu tratamento com azitromicina 1g V.O. por semana - dose total de 2 g (duas doses). Grupo 4 recebeu tratamento com azitromicina 1g VO por semana - dose total de 3 g (três doses). Diagnóstico da doença: bacterioscopia de esfregaço das lesões cutâneo-mucosas quando presentes (campo escuro ou imunofluorescência) feitos por profissional qualificado do laboratório que atende o serviço e testes sorológicos (VDRL marca BIOLAB - Merieux) e FTA-Abs para confirmação, também da marca BIOLAB Merieux. Foi utilizado como critério de cura clínica, nos pacientes com lesões, o desaparecimento destas, e como critério de cura sorológica o decréscimo de quatro títulos da sorologia (VDRL) ou sua negatificação, no prazo de até seis meses. O tamanho da amostra para teste de equivalência foi demonstrado ser válido com o uso de programa estatístico (StudySize 1.0, Creostat HB, Suécia) para um ensaio postulando um máximo de 10% de inferioridade na resposta da azitromicina com relação à penicilina benzatina, nos esquemas avaliados, com $p = 0,05$, em estudo randomizado, pareado, de grupos de mesmo tamanho. A análise do intervalo de confiança foi usada para interpretar os resultados, como recomendado no documento E-10 do ICH. **Resultados:** duzentos e quatro pacientes iniciaram a pesquisa. Trinta e três (16,18%) sujeitos de pesquisa abandonaram o estudo. Dos 171 pacientes que cumpriram todo o protocolo 71 (41,52%) eram mulheres e 100 (58,48%) eram homens. Quanto à classificação, 35/171 (20,47%) foram sífilis latente precoce e 136/171 (79,53%) sífilis recente (primária e secundária). Onze pacientes (6,43%) apresentaram reação de Jarish-Herxheimer. Dos pacientes que aceitaram fazer a sorologia anti-HIV nove tiveram resultado positivo. As taxas de cura foram: grupo 1, 39/44 (88,64%); grupo 2, 38/42 (90,48%); grupo 3, 37/40 (92,5%) e grupo 4, 43/45 (95,55%). Nenhum paciente interrompeu o tratamento por efeitos colaterais, nem hipersensibilidade aos medicamentos usados. A análise dos dados mostrou C-T<M (refutação da hipótese de inferioridade) por ampla margem ao compararmos o grupo 1 ao grupo 3 (uma dose de penicilina x dose menor de azitromicina) e o grupo 2 ao grupo 4 (duas doses de penicilina x dose maior de azitromicina). **Conclusão:** a azitromicina mostrou ser equivalente à penicilina nos esquemas estudados. Ambas são eficazes e seguras para o tratamento de sífilis recente ou latente precoce. As drogas e as doses foram bem toleradas, não ocorrendo efeitos colaterais de média ou grave intensidade, excetuando-se as reações de Jarisch-Herxheimer.

Palavras-chave: sífilis, tratamento, azitromicina, penicilina G benzatina, estudo de equivalência, estudo de não-inferioridade

ABSTRACT

Introduction: although syphilis is a milenar disease and, notwithstanding the existence of STD/AIDS programmes in many countries, this disease continues to be a public health problem throughout the world. **Objectives:** to determine azithromycin equivalence (non-inferiority) to benzathine penicillin in the treatment of acquired syphilis in the recent (primary and secondary) and early latent phase (up to one year's duration). **Methods:** experimental, randomized, multicentric equivalence (non-inferiority) trial. Research subjects were divided in four groups: Group 1 - treated with 2.400.000 U IM of benzathine penicillin in a single dose (one 1.200.000 U IM dose applied to each gluteal or deltoid muscle); Group 2 - treated with two benzathine penicillin 2.400.000 U IM doses (one 1.200.000 U applied to each gluteal or deltoid muscle), one week apart, total dose of 4.800.000 U; Group 3 - treated with azithromycin 1g PO - two doses one week apart - total dose of 2g and Group 4 - treated with azithromycin 1g PO weekly for 3 weeks - total dose of 3g. **Diagnostic methods:** bacterioscopy of cutaneous-mucosal lesion smear if present (dark-field or immunofluorescence) and serological tests (VDRL - Biolab/Merieux and FTA-Abs for confirmation - Biolab/Merieux). **Cure criteria** were, in patients with lesions, the disappearance of the lesions, and as serological criteria the four-fold decrease in VDRL titers or its negatification in a period of six months. **Sample size** for equivalence test was determined to be valid by the use of statistical software (StudySize 1.0, Creostat HB, Sweden) postulating a 10% maximum of inferiority in efficacy of azithromycin when compared to benzathine penicillin in the evaluated treatment schemes with $p = 0.05$ in a random, paired, equal size groups trial. **Confidence interval analysis** was done to interpret results, according to ICH document E-10. **Results:** 200 patients entered the study. 33 (16.18%) abandoned it. Of the 171 patients which underwent the complete protocol, 71 (41.52%) were female and 100 (58.48%) were male. 35 of 171 (20.47%) had early latent syphilis; 136 of 171 (79.53%) had recent syphilis (primary and secondary). 11 patients (6.43%) presented a Jarish-Herxheimer reaction. Of the patients that agreed to submit to HIV testing 9 were positive. The cure rates were: Group 1 - 39/44 (88.64%); Group 2 - 38/42 (90.48%); Group 3 - 37/40 (92.5%); Group 4 - 43/45 (95.55%). None of the subjects interrupted the treatment because of side effects or hypersensitivity to the medications. **Analysis of data** showed C-T<M (refusal of inferiority hypothesis) by a wide margin when comparing Group 1 to Group 3 (one penicillin dose x lower dose azithromycin) and Group 2 to Group 4 (two penicillin doses x higher dose azithromycin) results. **Conclusion:** Azithromycin was shown to be equivalent to benzathine penicillin in the evaluated treatment schemes. Both were safe and effective for the treatment of recent or early latent syphilis. The drugs were well tolerated in the utilized doses. No important side effects apart from Jarisch-Herxheimer reaction were seen.

Keywords: syphilis, treatment, benzathine penicillin G, azithromycin, equivalence trial, non-inferiority trial

ISSN: 0103-4065

DST - J bras Doenças Sex Transm 16(1):52-66, 2004

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde chega a estimar que ocorrem no mundo mais de 340 milhões de casos de DST por ano apenas envolvendo quatro clássicas doenças sexualmente transmissíveis (tricomoníase = 172, infecção por clamídia = 92, gonorréia=62 e sífilis = 12)¹.

No Brasil, estima-se que ocorram a cada ano cerca de 10 milhões de casos novos destas mesmas doenças, sendo: tricomoníase (4,4), clamídia (1,9), gonorréia (1,5) e sífilis (900 mil)¹.

Admite-se que no país, a média da prevalência da sífilis em mulheres grávidas atendidas em serviços públicos varie entre 1,5 a 4%. Onde mais de 20.000 casos novos de sífilis congênita ocorram a cada ano.

A sífilis representa um grande problema de saúde pública de relevo mundial apesar dos programas de controle de DST existirem há muitos anos e praticamente em todos os países. Mesmo sendo uma doença milenar, da qual é conhecido o diagnóstico etiológico há 100 anos, com terapêutica eficaz há mais de 50 anos e até a presente época nenhum relato de resistência antimicrobiana, vários trabalhos mantêm o tema sempre atual. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

A sífilis, se não diagnosticada e tratada em tempo hábil, pode, na mulher grávida, evoluir para um dos mais vergonhosos problemas de saúde pública: a sífilis congênita.

Esta com toda a certeza representa uma das maiores falhas do sistema de saúde de uma população. É uma doença sentinela. Quando ela está presente de forma habitual expõe a fragilidade da atenção básica de saúde de uma comunidade. Pois, uma gestante com sífilis tem cerca de 40% de ter seu filho gravemente acometido. Com a morte da criança, inclusive.

Parafraseando eméritos professores brasileiros de dermatossifilografia “qualquer lesão genital tem mais de 90% de chance de ser sífilis, precisamos pensar sifiliticamente”. Por isso, temos em nossa prática médica sempre a atenção viva para essa patologia.

Os percentuais citados nas décadas do meio do século passado podem ser elevadas com relação a 2004. Todavia, “pensar sifiliticamente” faz com que nossas equipes tenham um volume de diagnóstico da doença mais evidente que nos autoriza a afirmar que a sífilis é ainda o maior desafio nas questões de DST. Isso porque o diagnóstico e o tratamento são simples, baratos com a relação custo-benefício-eficácia das melhores em toda a história da medicina.

Tal é o desafio de manter a sífilis sobre controle que mesmo em países bem desenvolvidos a doença ainda acomete importante parcela da população.

Em 7 de outubro de 1999 o governo americano lançou em Nashville, Tennessee uma campanha para eliminação da sífilis no país. O prazo estabelecido para isto ocorrer foi 2005.^{11, 12, 13}

Wasserrheit (2000) chegou a afirmar que sífilis é um barômetro da saúde coletiva¹⁴.

Embora a maioria absoluta dos estados norte americanos experimentem taxas cada vez menores de sífilis, as publicações com casos e intervenções sobre a doença continuam muito frequente^{11,15,16,17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26}.

Não ficaremos surpresos se, no próximo ano, 2005, motivos começarem a ser relatados para tentar explicar o não cumprimento da meta em sua totalidade.

A sífilis, também conhecida com cancro duro e *lues*, é causada por uma bactéria espiroqueta, *Treponema pallidum*, que não de cora pela técnica de Gram nem cresce em meios de cultura artificiais e que tem no ser humano vetor e hospedeiro único.

O período de incubação varia de 21 a 30 dias, evoluindo com a lesão inicial, cancro duro, adenopatia satélite, fase exantemática, sífilides papulosas, fase de latência (recente: até um ano ou tardia após um ano) em que as manifestações clínicas são mínimas ou inexistentes e finalizando com lesões tardias tegumentares, ósseas, oculares ou viscerais (cardíaca, sistema nervoso central).

É admitido que somente a sífilis recente (cancro duro + adenite = primária) e fase exantemática/papulosa (secundária) seja infectante. Isso porque, nessas fases a presença de treponemas nas lesões são em número exuberante. Já nas fases latente e tardia o encontro do treponema é uma raridade.

O padrão-ouro de diagnóstico da sífilis é o encontro na lesão, do agente etiológico pela técnica clássica de microscopia em campo escuro. Com a recente introdução de técnicas de biologia molecular, PCR, para diagnóstico do *Treponema pallidum* é possível que o padrão ouro seja um dia alterado. Entretanto, hoje ainda são o campo escuro ou a imunofluorescência direta as técnicas mais citadas^{27,28,29}. Embora sendo técnica mais grosseira a bacterioscopia por impregnação pela prata, técnica de Fontana-Tribondeux, pode também evidenciar os treponemas em esfregaços de lesões suspeitas³⁰.

Outra forma de diagnóstico é a detecção de anticorpos antitreponêmicos pelas técnicas não treponêmicas (cardiolipinas), VDRL/RPR e por sorologias treponêmicas, FTA Abs, MHATP, Elisa ou *Western blot*. Esses exames devem ser sempre qualitativos (positivo/reator ou negativo/não-reator) e quantitativo (diluições 1/2, 1/4...1/10, 1/20 ...).

Existe ainda a possibilidade para detecção de anticorpos IgM (qualitativo e quantitativo) na classe de sorologia treponêmica. Essa reação tem por base indicar se a infecção é recente/aguda ou melhor/crônica.

Entretanto, mesmo usando técnicas treponêmicas, a possibilidade de falsos negativos e falsos positivos existem.

Existem, ainda, utilizadas em estudos recentes, pesquisas de anticorpos utilizando-se reagentes para detecção de fração IgM por técnica de *Western blot*.

Tal ensaio possui a mais alta sensibilidade e especificidade para diagnóstico da sífilis. Estão sendo usadas para determinação de casos de sífilis congênita, mas ainda não estão disponíveis em nosso meio³¹.

Infelizmente, muitos pacientes podem permanecer positivos, mesmo nas reações de IgM, apesar de devidamente tratados. Contudo, aceita-se como cura quando o título da sorologia decresce quatro títulos. Por outro lado, é considerado reinfeção se apresentar clínica suspeita e detecção por bacterioscopia direta ou PCR para treponema, ou subida de 4 títulos ou mais da última sorologia efetuada²⁹.

¹ Setor de DST da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ.

² Gerência de DST da Fundação Alfredo da Matta, Manaus, AM.

³ Setor de DST da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE.

⁴ Ambulatório de DST Policlínica do Centro Velho, Secretaria de Saúde de Santos, Santos, SP.

⁵ Coordenação Estadual de DST/Aids do Rio Grande do Norte, Natal, RN.

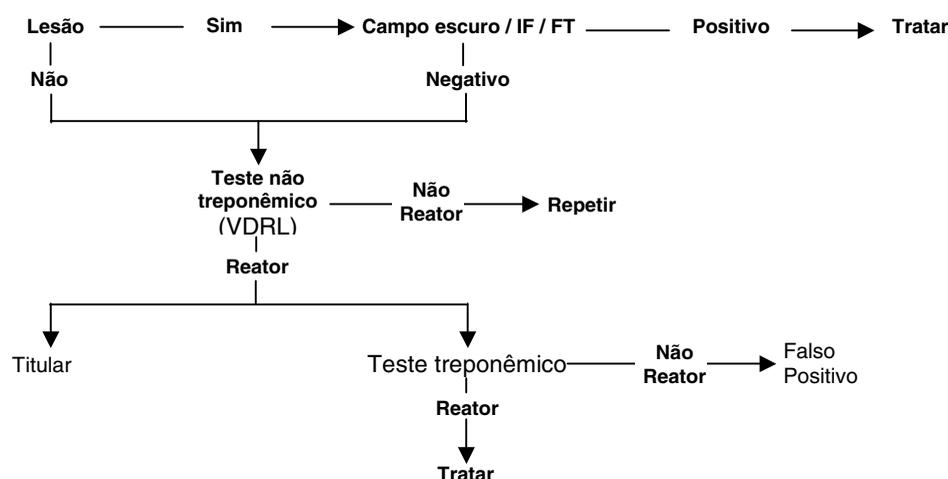


Fig. 1- Esquema para diagnóstico da sífilis - Larsen, 1995 modificado ^{27, 30}

Assim, o controle de cura deve ser feito observando o desaparecimento da sintomatologia em uma a duas semanas e sorologia (VDRL) quantitativo 3, 6 e 12 meses após o tratamento. Em gestantes o acompanhamento sorológico pode ser mensal. É esperada a diminuição de um título a cada mês.

Mundialmente é aceita como primeira escolha terapêutica medicamentosa a penicilina G benzatina. Como opções secundárias são citadas, eritromicina, tetracilinas, doxiciclina, ceftriaxone e mais recentemente azitromicina^{29,32}.

Embora seja clássico que apenas a penicilina é o tratamento seguramente eficaz, são poucos os estudos controlados, randomizados que confirmem cientificamente a histórica eficiência da penicilina.

Em dois estudos conduzidos com azitromicina em 1990, ficou demonstrada a atividade anti - treponêmica *in vitro*^{33,34}.

Estudo piloto com 16 pacientes usando azitromicina para tratamento da sífilis primária e secundária na dose de 500 mg, VO, uma vez ao dia por dez dias, Verdon e Handsfield (1994)³⁵, mostraram cura documentada em 14 pacientes (95%). Os autores usaram como critério de cura o desaparecimento das manifestações clínicas e declínio de duas ou mais diluições em três meses, três diluições ou negativação da sorologia em seis meses. O teste utilizado foi o RPR.

Nossa primeira experiência com azitromicina no tratamento da sífilis recente (conhecida e publicada) aconteceu em 1994 quando frente a uma paciente documentadamente alérgica a penicilina, sem dispor de eritromicina ou tetraciclina como segunda escolha ou qualquer possibilidade de desensibilização, oferecemos azitromicina em 1g VO por semana durante quatro semanas. A cura clínica e sorológica foi rápida e total. Em exames posteriores foi diagnosticada além da sífilis infecção por HIV. A publicação deste relato de caso, todavia, só aconteceu no ano seguinte³⁶.

Motivados pela excelente resposta passamos a conduzir ensaio clínico tipo série de casos comparando o uso de azitromicina 1 g, VO/semana, durante três semanas (3 g no total) com azitromicina 1 g, VO/semana durante quatro semanas (4 g no

total) em pacientes com sífilis recente ou latente precoce (menos de um ano de doença) impossibilitados

de serem tratados com penicilina G benzatina^{37, 38}.

Os resultados do estudo mostraram cura clínica em todos os casos de sífilis recente com manifestações dermatológicas e cura sorológica no grupo 3 g de 27/27 (100%) e no grupo 4 g de 28/30 (93,4%). Estes dados não mostraram diferenças estatísticas significativas. Não foram observados efeitos colaterais importantes nem hipersensibilidade ao medicamento³⁷.

Em 1996, Mashkilleyson *et al*³ comparou um série de 100 casos de pacientes com sífilis tratados com azitromicina (500 mg VO/dia durante dez dias ou 500 mg em dias alternados por 11 dias) com outras séries de casos de pacientes que receberam eritromicina ou penicilina. O estudo concluiu que a azitromicina foi muito bem tolerada, que a resolução sorológica aconteceu em 91 dos 93 pacientes inicialmente soro positivos para sífilis e que, após acompanhamento de quatro anos, nenhum dos pacientes que recebeu azitromicina teve quadro de neurosífilis ou outras lesões tardias.

Em estudo-piloto em único centro, randomizado, comparativo entre penicilina G benzatina com outra droga (azitromicina) envolvendo 96 sujeitos de pesquisa, visando tratamento de pessoas recentemente expostas em relacionamento sexual com parceiro com sífilis, concluiu-se que as duas opções terapêuticas foram 100% eficazes³⁹.

Existem poucos estudos sobre o uso da azitromicina no tratamento da sífilis, embora este tema tenha recebido maior atenção nos últimos anos, principalmente porque se mostram altamente eficazes, com fácil posologia e alta aceitação pelos pacientes, até porque não envolvem injeções e possuem baixos efeitos secundários e custo acessível⁴⁰.

Em situações de serviços públicos com compra em licitações nacionais, o custo da azitromicina pode sair igual ou menor do que o custo da penicilina benzatina nas doses usadas para tratamento da sífilis.

Deve-se destacar que no custo de tratamento da sífilis com penicilina agregam-se os valores da seringa, agulha, profissional

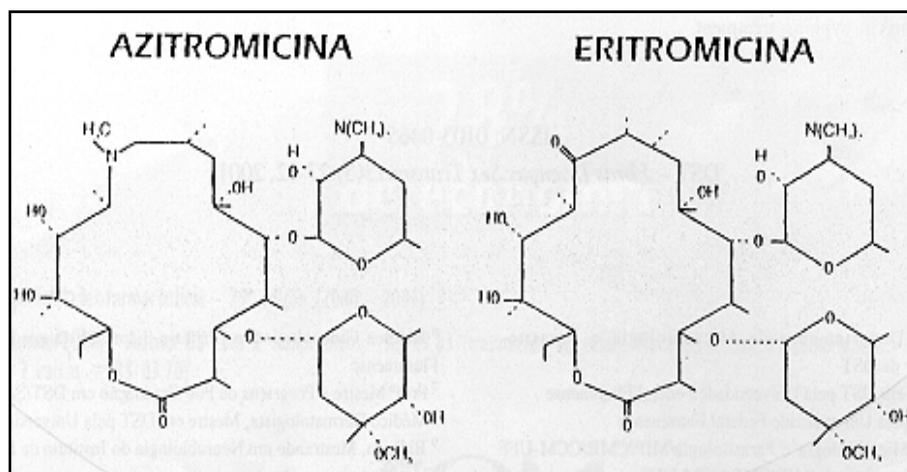


Fig. 2 - Fórmula estrutural da azitromicina (anel lactônico de 15 componentes) comparada à da eritromicina macrolídeo com anel lactônico de 14 componentes.

para aplicação e capacidade instalada necessária para funcionamento da unidade de saúde.

A azitromicina é o primeiro de uma nova classe de compostos antibióticos, os azalídeos, derivados da eritromicina, um macrolídeo, pela adição de um átomo de nitrogênio no anel lactônico⁴¹.

Esta modificação química conferiu a esta molécula maior penetração através da parede dos microrganismos Gram positivos, grande resistência à acidez gástrica, um volume de distribuição maior e uma meia-vida prolongada quando comparada aos macrolídeos, betalactônicos e quinolonas⁴².

A droga é rapidamente absorvida no intestino delgado, alcançam sua concentração sérica máxima em 2 a 3 horas após a ingestão, sendo sua meia-vida terminal de 68 horas.

A azitromicina possui ainda tropismo com relação a tecidos infectados⁴³ e em tecidos ginecológicos⁴⁴. A droga deve ser ingerida 1 hora antes ou 2 horas depois das refeições para melhor absorção e nível plasmático⁴⁵.

Nos fibroblastos, ela concentra-se em níveis intracelulares progressivamente maiores durante mais de três dias, formando reservatório tissular e permitindo transferência para macrófagos, agindo em patógenos intracelulares ou sendo transportada para o local da infecção^{46,47}.

Quanto à distribuição, a azitromicina atinge níveis elevados em quase todos os tecidos, entre os quais as vias respiratórias⁴⁸ e o trato urinário⁴⁹. Sua eliminação é principalmente biliar⁵⁰. A droga é bem tolerada e não apresenta ação mutagênica⁵¹.

OBJETIVO

Determinar a equivalência da azitromicina à penicilina benzatina no tratamento da sífilis adquirida, nas fases recente (primária e secundária), latente precoce, ou seja, até um ano de duração.

METODOLOGIA

Hipótese do Estudo (Suposição a Ser Refutada)

A azitromicina é inferior à penicilina benzatina, nos esquemas estudados, em no máximo 10%.

Desenho do Estudo

Estudo experimental (ensaio clínico randomizado)

Estudo, multicêntrico, comparativo, de equivalência (não-inferioridade).

Diagnóstico da doença: bacterioscopia de esfregaço das lesões cutâneo-mucosas quando presentes (campo escuro ou imunofluorescência) feitos no próprio serviço por profissional qualificado do laboratório do Setor de DST e testes sorológicos (VDRL marca BIOLAB – Merieux) e FTA Abs para confirmação, também da marca BIOLAB - Merieux.

Em todos os casos foi oferecido teste sorológico anti-HIV, bem como foi realizado exame clínico, como manda a rotina do serviço.

População de Estudo

Os pacientes incluídos no estudo foram aqueles com diagnóstico de sífilis recente, latente precoce ou sífilis de até um ano de duração; quando não foi possível precisar o tempo de duração da doença em um determinado paciente, o mesmo foi classificado como portador de sífilis tardia, sendo portanto excluído do protocolo de estudo, recebendo tratamento conforme o protocolo da PN DST/Aids do Ministério da Saúde, de 1999³².

Os pacientes, em um total de 204, foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupos de tratamento, a saber:

Grupo 1 Recebeu tratamento com penicilina G benzatina 2.400.000 U IM em dose única. As injeções foram de 1.200.000 UI em cada região glútea ou deltóidea.

Grupo 2 Recebeu tratamento com penicilina G benzatina 2.400.000 U IM em duas doses com uma semana de intervalo dose total de 4.800.00 U. As injeções foram de 1.200.000 UI em cada região glútea ou deltóidea.

Grupo 3 Recebeu tratamento com azitromicina 1g V.O. por semana dose total de 2 g (duas doses).

Grupo 4 Recebeu tratamento com azitromicina 1g V.O por semana dose total de 3 g (três doses).

As medicações foram adquiridas de um mesmo fabricante (penicilina G benzatina da marca Benzetacil – Eurofarma e azitromicina da marca Azitrox GU – Farmoquímica), sendo todas as caixas de um mesmo lote, com prazo de validade para uso dos produtos, na entrega, de dois anos ou mais.

Foi utilizado como critério de cura clínica, nos pacientes com lesões, o desaparecimento destas, e como critério de cura sorológica o decréscimo de quatro títulos da sorologia (VDRL) ou sua negatificação, no prazo de até seis meses²⁹.

Após a primeira consulta de diagnóstico e início de tratamento os pacientes retornaram ao centro para controle clínico e laboratorial: com uma semana; com duas semanas; com dois, três e seis meses.

Com sorologia negativa ou decrescida de quatro títulos antes desse período, foi considerada como cura sorológica.

Já a cura clínica foi estabelecida quando as lesões cutâneo-mucosas mostraram importante remissão já na primeira semana e remissão completa em duas semanas.

Área e Época de Intervenção

O estudo foi realizado no Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis (MIP/CMB/CCM) da Universidade Federal Fluminense, Niterói-RJ, na Gerência de DST da Fundação Alfredo da Matta, Manaus, Amazonas, no Setor de DST da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, no ambulatório de DST da Secretaria Municipal de Saúde de Santos Policlínica do Centro Velho, Santos, São Paulo e Centro de Saúde Reprodutiva Prof. Leide de Moraes, Natal, Coordenação de DST/Aids do Estado do Rio Grande do Norte, com entrada de sujeitos de pesquisa no período de fevereiro de 2002 a julho de 2003.

Variáveis de Interesse

Avaliar tipo de resposta (cura clínica) > 85%.

Avaliar a equivalência da azitromicina ao padrão ouro (penicilina G benzatina).

Adesão ao tratamento do paciente sendo supervisionado na terapêutica assistida e controle dos retornos.

Efeitos colaterais de leve intensidade que não provoquem abandono do tratamento e VDRL com quatro títulos menores ou não reatores.

DST – J bras Doenças Sex Transm 16(1): 52-66, 2004

Métodos Estatísticos

Este estudo conforma-se às normas do documento E-10 da ICH (Conferência Internacional de Harmonização), um projeto conjunto dos Estados Unidos, Europa e Japão para harmonizar os requerimentos técnicos de *marketing* de novas drogas⁵², que recomenda normas para um estudo de equivalência ou não-inferioridade de tratamento com droga. Este tipo de estudo pretende analisar a semelhança de uma nova terapia à uma terapia eficaz conhecida (controle ativo), para poder, se positivo, atribuir a eficácia da droga de controle ativo à droga nova, demonstrando seu efeito. Estudos de não-inferioridade mostram que a droga nova não é inferior à de controle por um valor definido, uma margem M, que não pode ser maior do que o efeito esperado da droga controle no estudo.

Considera-se que em uma abordagem “ingênua” de estudos de controle ativo, apenas comparam-se ambas as drogas; não havendo diferença significativa, ambas são declaradas “equivalentes” e a nova droga é declarada eficaz. Um problema é que ao se aumentar a variância (por exemplo, fazendo um estudo com poucos números) pode-se criar um falso sucesso.

Em um estudo de não-inferioridade especifica-se uma hipótese nula de que a droga nova é inferior à padrão por uma margem M, e isto é testado estatisticamente. Se o limite superior do intervalo de confiança de 95% da inferioridade da droga nova é menor ou igual a M, a hipótese nula da inferioridade é rejeitada.

Um estudo de não-inferioridade resolve o problema do tamanho da amostra e da variância, porém não aborda o problema da sensibilidade do ensaio.

A sensibilidade do ensaio é a capacidade de um ensaio clínico diferenciar entre drogas eficazes e ineficazes. Para tanto é preciso conhecer o efeito da droga controle. Em estudos de controle ativo existe geralmente a presunção, nem sempre declarada, de que a droga controle foi eficaz no estudo atual, ou seja, que o mesmo possui sensibilidade de ensaio. Nestes estudos, nos quais normalmente não é ético utilizar um braço placebo como padrão interno, é portanto necessário haver elementos de estudo historicamente controlado. Em um estudo de não-inferioridade, a sensibilidade do ensaio não é medida no próprio estudo, ou seja, ele mesmo não distingue terapia ativa de inativa. A sensibilidade de ensaio do estudo tem que ser, portanto, deduzida ou presumida, baseada na experiência histórica mostrando sensibilidade aos efeitos da droga. No caso do tratamento para sífilis com penicilina, seu efeito já foi comprovado historicamente de forma extensa.

A margem M é assim o grau de inferioridade da droga de teste que o estudo vai excluir estatisticamente, ou seja: o limite superior do intervalo de confiança para C-T tem que ser menor ou igual a M, no qual C-T é a diferença entre a ação das drogas controle e o teste.

M tem que ser definido como não maior do que o efeito da droga controle esperado historicamente.

Ainda de acordo com o ICH E-10, em um estudo⁵³ que pretende mostrar que não há uma diferença maior que M entre os grupos de tratamento controle (C) e teste (T), a hipótese nula é:

$$H_0 = C - T = M$$

$$H_a = C - T < M$$

Considerações Éticas

Só participaram do estudo os pacientes que após o consentimento informado concordaram com a proposta, pois, o presente estudo foi aprovado pelos CEP e CONEP.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes por grupo e sexo

GRUPO	SEXO				TOTAL	
	FEMININO		MASCULINO			
	N	%	N	%	N	%
1	19	43,19	25	56,81	44	25,73
2	18	42,85	24	57,17	42	24,56
3	13	32,5	27	67,5	40	23,39
4	21	46,66	24	53,33	45	26,31
Total	71	41,52	100	58,48	171	100

Tabela 2 - Distribuição dos grupos por fase de sífilis

Grupo	Sífilis				TOTAL	
	Latente precoce		Recente			
	N	%	N	%	N	%
1	7	15,9	37	84,09	44	25,73
			1ª. = 7	15,9		
			2ª. = 30	68,18		
2	12	28,57	30	71,42	42	24,56
			1ª. = 4	9,52		
			2ª. = 26	61,9		
3	9	22,5	31	77,5	40	23,39
			1ª. = 5	12,5		
			2ª. = 26	65		
4	7	15,56	38	84,44	45	26,31
			1ª. = 8	17,78		
			2ª. = 30	66,67		
Total	35	20,47	136	79,53	171	100
			1ª. = 24	14,03		
			2ª. = 112	65,5		

RESULTADOS

Duzentos e quatro pacientes iniciaram a pesquisa tomando a primeira dose dos medicamentos. Alguns voltaram para acompanhamento, mas não cumpriram todo o protocolo. Dos que voltaram e não terminaram o estudo, nenhum, que tinha lesão, deixou de melhorar consideravelmente ou mesmo ter as lesões desaparecidas. Todos esses 204 pacientes voltaram na semana seguinte da primeira consulta e nenhum relatou efeito colateral importante com a dose antibiótica recebida na semana anterior.

Trinta e três pacientes abandonaram a pesquisa, apesar de avisos por telefone, telegrama e até visita domiciliar, ficando assim, para o estudo completo, um total de 171 pacientes.

Todos os pacientes que apresentavam lesões genitais e/ou dermatológicas evoluíram com regressão total das mesmas em até duas semanas após o tratamento com exceção de um único paciente do grupo 1 (penicilina benzatina 2.400.000 UI IM dose única).

Nenhum paciente interrompeu o tratamento por efeitos colaterais, nem hipersensibilidade aos medicamentos usados.

Tabela 3 - Intercorrências entre os 171 pacientes avaliados

Intercorrências	N	%
HIV	9	5,26
HPV	8	4,68
Tricomoniase	6	3,5
Candidíase	5	2,92
Gonorréia	2	1,17
Vaginose bacteriana	2	1,17
Herpes genital	1	0,59
UNG	1	0,59
Cancro mole	1	0,59
Total	35	20,46

Tabela 4 – Pacientes que apresentaram reação de Jarish-Herxheimer

Grupo	N total	Casos de Jarish - Herxheimer	%
1	44	3	6,81
2	42	2	4,76
3	40	3	7,5
4	45	3	6,67
Total	171	11	6,43

Tabela 5 - Associação com infecção pelo HIV: 9 pacientes

Grupos	Sem uso de ARV	Uso de ARV	Total
Grupo 1	2 pacientes	-	2 pacientes
Grupo 2	1 paciente	1 paciente	2 pacientes
Grupo 3	3 pacientes	-	3 pacientes
Grupo 4	1 paciente	1 paciente	2 pacientes
Total	2 pacientes	2 pacientes	9 pacientes

Tabela 6 - Principais dados simplificados

Grupos	N inicial	Abandono	N completo	Cura	Falha
1-PGB du	50	6 (12%)	44 (82%)	39 (88,64%)	5 (12,82 %)
2-PGB 2d	52	11 (21,15%)	42 (80,77%)	38 (90,48%)	4 (10,53 %)
3-Azitromicina 2g	50	10 (20%)	40 (80%)	37 (92,5%)	3 (8,11 %)
4-Azitromicina 3g	51	6 (11,76%)	45 (88,24%)	43 (95,55%)	2 (4,65 %)
Total	204	33 (16,18%)	171 (83,82%)	157 (91,81%)	14 (8,19%)

Tabela 7 - Resultados Finais - Grupo 1 - Penicilina G benzatina 2.400.000 U IM em dose única.

Sexo	Idade	Tipo de sífilis	Exame da lesão genital Campo escuro / IF	VDRL			Cura clínica	Cura sorológica	Anti- HIV	Efeitos colaterais	Observação
				0d	90d	180d					
M	15	Rec. 1ª	C. escuro +	1:4	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	18	Rec. 1ª	C. escuro +	Neg.	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	46	Rec. 2ª		1:16	1:2	1:1	Sim	Sim	Neg.	Desmaio, DNV	HPV
F	32	Rec. 2ª		1:32	1:8	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	23	Rec. 2ª	C. escuro +	1:32	1:2	1:1	Sim	Sim	Pos.	Não	Sem ARV.
F	21	LP		1:8	1:4	1:4		Não	Neg.	Não	Falha
M	19	LP		1:8	1:2	1:2		Sim	Neg.	Não	Tricomoníase
F	18	Rec. 2ª	C. escuro +	1:32	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	Candidíase
M	29	Rec. 2ª		1:64	1:4	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	22	Rec. 2ª	C. escuro +	1:8	1:4	1:4	Sim	Não	Neg.	Não	Falha
F	18	Rec. 2ª	C. escuro +	1:16	1:4	1:8	Sim	Não	Neg.	Não	Falha
M	20	Rec. 2ª		1:16	1:2	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	31	Rec. 2ª		1:8	1:1	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	24	LP		1:4	1:2	1:1		Sim	Neg.	Não	Tricomoníase
F	19	Rec. 2ª		1:128	1:4	1:1	Sim	Sim	Neg.	Jarish - Herxheimer	Candidíase
M	21	Rec. 2ª		1:32	1:2	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	29	Rec. 2ª		1:16	1:2	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	HPV
M	34	LP		1:8	1:4	1:2		Sim	Neg.	Não	
F	23	Rec. 2ª		1:16	1:2	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	42	Rec. 2ª		1:16	1:2	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	19	Rec. 2ª		1:32	1:2	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	21	Rec. 1ª		Neg.	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	25	Rec. 1ª	C. escuro +	1:2	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Pos.	Não	Sem ARV
M	27	Rec. 2ª	C. escuro +	1:16	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	34	LP		1:16	1:8	1:4		Sim		Não	
M	16	Rec. 2ª	C. escuro +	1:64	1:1	1:1	Sim	Sim		Não	
M	22	Rec. 2ª		1:8	1:2	1:2	Sim	Sim		Não	
F	35	Rec. 2ª		1:64	1:8	1:4	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	28	Rec. 1ª	c. escuro +	1:32	Neg.	Neg.	Sim	Sim		Não	
F	27	Rec. 2ª		1:32	1:2	Neg.	Sim	Sim		Reações na pele	Vaginose bacteriana
M	31	Rec. 2ª	C. escuro +	1:32	1:8	1:8	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	37	Rec. 1ª		1:32	1:4	1:1	Sim	Sim		Não	
F	18	Rec. 2ª		1:64	1:8	1:1	Sim	Sim	Neg.	Febre + prurido cutâneo	
M	26	Rec. 2ª		1:128	1:2	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Febre Mal estar	Herpes genital
F	47	Rec. 2ª		1:32	1:4	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	27	Rec. 1ª		1:8	1:2	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	17	Rec. 2ª		1:64	1:64	1:64	Não	Não	Neg.	Não	Falha (Recontaminação?)
M	28	LP		1:64	1:16	1:16		Não	Neg.	Não	Falha
M	22	Rec. 2ª		1:8	1:2	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	23	Rec. 2ª		1:16		1:1	Sim	Sim	Neg.	Jarish - Herxheimer	
F	28	Rec. 2ª		1:1024	1:1	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Jarish - Herxheimer	
M	29	LP		1:64	1:4	Neg.		Sim	Neg.	Não	
F	35	Rec. 2ª		1:64		Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	22	Rec. 2ª		1:32		Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	

Tabela 8 - Resultados Finais - Grupo 2 - Penicilina G benzatina 2.400.000 U IM em duas doses com uma semana de intervalo - dose total de 4.800.00 U.

Sexo	Idade	Tipo de sífilis	Exame da lesão genital Campo escuro / IF	VDRL			Cura clínica	Cura sorológica	Anti-HIV	Efeitos colaterais	Observação
				0d	90d	180d					
M	38	LP		1:32	1:8	Neg.		Sim	Neg.	Não	
F	21	LP		1:64	1:8	1:4		Sim	Neg.	Não	Gonorréia
F	20	Rec. 2ª		1:64	1:4	1:4	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	23	Rec. 2ª		1:64		1:2	Sim	Sim		Não	
F	33	Rec. 2ª		1:256	1:2	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	49	Rec. 2ª		1:128	1:4	1:4	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	28	Rec. 2ª		1:32	1:2	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	34	Rec. 2ª		1:64	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Cefaléia Febre	
M	34	Rec. 2ª		1:128	1:128	1:16	Sim	Sim	Neg.	Febre Cefaléia	
F	25	LP		1:64	1:32	1:32		Não	Neg.		Falha
M	39	LP		1:64	1:32	1:32		Não	Neg.		Falha
F	39	Rec. 2ª		1:16	Neg.	Neg.	Sim	Sim			
F	48	Rec. 2ª		1:32	1:16	1:2	Sim	Sim	Neg.		
M	28	LP		1:32	1:2	1:2		Sim	Neg.	Não	
M	30	LP		1:128		1:2		Sim	Neg.	Jarish - Herxheimer	
F	40	LP		1:64	1:8	1:2		Sim	Neg.	Não	
M	18	Rec. 2ª		1:64		1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	21	LP		1:32	1:2	1:2		Sim		Não	
F	18	LP		1:64	1:8	1:2		Sim		Não	
M	34	Rec. 2ª	C. escuro +	1:64	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	22	Rec. 2ª		1:16	Neg.	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	Candidíase
M	28	Rec. 2ª		1:32	1:2	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Dor local tonteiras	
M	23	Rec. 1ª		Neg.	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	25	LP		1:4	1:4	1:2		Não	Pos.	Dor local	Falha Sem ARV
M	18	Rec. 1ª		1:4	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	25	Rec. 2ª		1:16	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	Tricomoniase
M	15	Rec. 2ª		1:1024	1:256	1:8	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	28	Rec. 1ª	C. escuro +	Neg.	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	25	LP		1:16	1:2	1:1		Sim	Pos.	Enjôo, vômito	Faz ARV HPV
M	37	Rec. 2ª		1:32	1:2	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	23	Rec. 2ª		1:16	1:4	1:8	Sim	Não	Neg.	Não	Falha
M	18	Rec. 2ª		1:32	1:16	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	17	Rec. 2ª		1:32	1:2	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	19	LP		1:8	1:4	1:2		Sim		Não	
M	24	Rec. 2ª		1:32	1:8	1:2		Sim		Não	
F	17	Rec. 2ª		1:4	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	27	Rec. 2ª		1:256	1:32	1:4	Sim	Sim	Neg.	Jarish - Herxheimer	
F	36	Rec. 2ª		1:16	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	17	Rec. 1ª		1:4	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	16	Rec. 2ª		1:128	1:2	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	29	Rec. 2ª		1:64	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	23	Rec. 2ª		1:8	1:2	1:1	Sim	Sim		Não	

Tabela 9 - Resultados Finais - Grupo 3 - Azitromicina 1g V.O. por semana - dose total de 2g (duas doses).

Sexo	Idade	Tipo de sífilis	Exame da lesão genital Campo escuro / IF	VDRL			Cura clínica	Cura sorológica	Anti-HIV	Efeitos colaterais	Observação
				0d	90d	180d					
M	26	Rec. 1ª	C. escuro +	Neg.	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	16	Rec. 2ª		1:32	1:4	1:4	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	34	LP		1:2	Neg.	Neg.		Sim	Neg.	Não	
F	20	Rec. 2ª		1:64	1:2	1:2	Sim	Sim		Não	
F	46	Rec. 2ª		1:16	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	39	LP		1:32	1:2	1:2		Sim	Neg.	Não	
F	28	Rec. 2ª		1:128	1:2	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Jarish - Herxheimer	
M	29	Rec. 2ª		1:32	1:2	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	Gonorréia
M	23	LP		1:16	1:8	1:8		Não	Neg.	Não	Falha
M	55	LP		1:64	1:16	1:64		Não		Não	Falha
M	58	LP		1:32	1:8	1:2		Sim	Neg.	Diarréia Leve	
M	35	LP		1:32	1:2	1:2		Sim	Neg.	Não	Herpes genital
M	31	LP		1:32	1:8	1:2		Sim	Neg.	Não	
M	41	Rec. 2ª		1:64	1:8	1:2	Sim	Sim	Neg.	Jarish - Herxheimer	
M	34	Rec. 1ª	C. escuro +	Neg.	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	39	LP		1:8	1:2	1:2		Sim	Neg.	Não	
M	21	Rec. 2ª	C. escuro +	1:16	1:4	1:8	Sim	Não	Neg.	Epigastralgia Diarréia, Enjôo	Falha
F	18	Rec. 2ª	C. escuro +	1:32	1:2	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	39	LP		1:8	1:2	1:1		Sim	Neg.	Não	
M	21	Rec. 1ª	C. escuro +	1:4	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Pos.	Não	Sem ARV
F	34	Rec. 2ª		1:64	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	19	Rec. 2ª		1:512	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	HPV
F	22	Rec. 2ª		1:32	1:2	1:1	Sim	Sim	Pos	Epigastralgia	Sem ARV
M	39	Rec. 1ª	C. escuro +	1:2	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	18	Rec. 1ª	C. escuro +	1:4	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	24	Rec. 2ª		1:64	1:16	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	Candidíase
M	19	Rec. 2ª	C. escuro +	1:128	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	26	Rec. 2ª		1:2048	1:16	1:2	Sim	Sim	Neg.	Jarish - Herxheimer	
M	33	Rec. 2ª		1:512	1:8	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	30	Rec. 2ª		1:1024	1:4	1:2	Sim	Sim	Pos.	Não	Sem ARV
F	22	Rec. 2ª		1:256	1:16	1:4	Sim	Sim	Neg.	Não	HPV
M	21	Rec. 2ª		1:64	1:2	1:2	Sim	Sim		Não	
F	22	Rec. 2ª		1:128	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	19	Rec. 2ª		1:64	1:2	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	Tricomoníase
M	28	Rec. 2ª		1:32	1:4	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Diarréia Leve	
M	18	Rec. 2ª		1:64	1:2	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	17	Rec. 2ª		1:32	1:2	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	Situação de rua
M	16	Rec. 2ª		164	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	Situação de rua
M	21	Rec. 2ª		1:128	1:4	1:4	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	24	Rec. 2ª		1:16	1:2	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Cefaléia, tonteira	

Tabela 10 – Resultados Finais – Grupo 4 – Azitromicina 1g V.O por semana – dose total de 3g.

Sexo	Idade	Tipo de sífilis	Exame da lesão genital Campo escuro / IF	VDRL			Cura clínica	Cura sorológica	Anti-HIV	Efeitos colaterais	Observação
				0d	90d	180d					
M	16	Rec.1ª	C. escuro +	Neg.	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	Corrimento uretral
F	14	Rec. 2ª		1:64	1:8	1:8	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	28	Rec. 2ª		1:256	1:16	1:8	Sim	Sim		Jarish – Herxheimer	
M	17	Rec.1ª		1:4	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	15	Rec. 2ª		1:64	1:8	1:8	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	29	LP		1:32	1:8	1:8		Sim	Neg.	Não	
M	17	Rec.1ª		1:32	1:2	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	39	Rec. 2ª		1:16	1:1	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Prurido em pele	
F	29	Rec. 2ª		1:16	1:1	1:1	Sim	Sim	Neg.		
M	49	Rec. 2ª		1:16	1:4	1:4	Sim	Sim	Neg.		Dermatite psoriiforme
M	25	Rec. 1ª	C. escuro +	1:1	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Epigastragia Leve	
F	34	Rec. 2ª		1:4	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Diarréia Leve	
F	23	LP		1:32	1:64	1:4		Sim	Neg.	Não	
F	26	Rec. 2ª		1:16	1:4	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	29	LP		1:32	1:4	1:1		Sim	Neg.	Diarréia Leve	Vaginose bacteriana
M	19	LP		1:16	1:4	1:2		Sim	Neg.	Não	
F	52	LP		1:64	1:8	1:2		Sim	Neg.	Não	
F	16	Rec. 2ª	C. escuro +	1:32		1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	22	Rec. 1ª	C. escuro +	Neg.	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	HPV
M	34	Rec. 2ª		1:64	1:8	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	45	Rec.2ª		1:32	1:2	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	22	Rec. 2ª		1:16	1:4	1:8	Sim	Não	Neg.	Não	Falha
M	22	Rec. 1ª	C. escuro + <i>H. ducreyi</i> +	Neg.	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	Cancro misto de Rollet
F	18	LP		1:16	1:2	1:2		Sim	Neg.	Não	
M	17	Rec. 2ª		1:16	1:2	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	20	Rec. 1ª	C. escuro +	1:4	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	23	LP		1:8	1:4	1:1		Sim	Neg.	Não	
F	33	Rec. 2ª	C. escuro +	1:32	1:2	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Diarréia leve Epigastralgia	
F	36	Rec. 2ª	C. escuro +	1:1	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	Tricomoniase
M	27	Rec. 2ª		1:16	1:2	1:1	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	26	Rec. 2ª		1:1024	1:16	1:4	Sim	Sim	Neg.	Enjôo, Jarish Herxheimer	
F	25	Rec. 2ª		1:16	1:4	1:8	Sim	Não	Pos.	Não	Falha Faz ARV
F	25	Rec. 2ª		1:32	1:16	1:2	Sim	Sim	Neg.	Não	HPV Candidíase
M	35	Rec. 1ª	C. escuro +	1:4	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
M	36	Rec 2ª		1:8	Neg.	Neg.	Sim	Sim	Neg.	Não	
F	19	Rec. 2ª		1:32	1:2	Neg.	Sim	Sim	Pos.	Diarréia leve	Sem ARV
M	23	Rec. 2ª		1:128	1:4	1:2	Sim	Sim	Neg.	Jarish - Herxheimer	



Fig. 1 - Paciente com quadro de sífilides papulosas (condiloma plano sifilítico) em bolsa escrotal e região perineal.



Fig. 3 - Totalmente curado após três semana do tratamento com azitromicina na dose de 1 g por semana durante duas semanas.



Fig. 2 - Notável remissão da sintomatologia uma semana após tratamento com azitromicina.

Onze sujeitos de pesquisa dos que se submeteram a testagem para anticorpos anti-HIV tiveram resultados positivos. Destes, dois estão entre os que abandonaram a pesquisa. Um, além de sífilis, apresentava também condiloma acuminado e era do grupo 2 (penicilina benzatina duas doses). O outro era do grupo 4 (azitromicina três doses).

DISCUSSÃO

Rotinas para tratamento de DST, no capítulo sífilis, dos CDC²⁹ do departamento de saúde dos Estados Unidos da América, relatam que as falhas podem ocorrer em qualquer regime terapêutico. Relatam ainda que critérios de cura ou falha não estão totalmente definidos. Pacientes em que os sinais ou sintomas persistem ou reaparecem ou apresentam aumento de quatro títulos do último teste sorológico não-treponêmico, provavelmente estão em falha terapêutica ou foram re-intefctados.

Pacientes que não apresentam queda de quatro títulos na sorologia não-treponêmica em 6 meses após a terapia, são pessoas de risco para falha terapêutica.

Citam ainda que o ótimo manejo para cada paciente não está claro. Para pacientes alérgicos à penicilina recomenda-se doxiciclina ou tetraciclina. Outra opção recai na eritromicina. Todas essas drogas não devem ser usadas por período menor do que duas semanas. Sugerem que ceftriaxone seja efetivo, todavia, faltam estudos que identifiquem ótimos padrões de dose e duração do tratamento. Relatam, ainda, que dados preliminares sugerem

que a azitromicina em dose única oral pode ser efetiva no tratamento da sífilis.

A eficácia da penicilina no tratamento da sífilis foi estabelecida por meio de experiências clínicas antes que tal valor fosse reconhecido por ensaios clínicos controlados e randomizados. Por esta razão, a maioria de todas as recomendações para tratamento de sífilis está baseada na opinião de conhecedores sobre DST e reforçada por uma série de casos, ensaio clínico e 50 anos de experiência clínica²⁹.

Encontramos trabalho randomizado, aberto³⁹ onde a azitromicina e a penicilina foram usadas em doses únicas frente a pessoas que tiveram contato com parceiro sexual com sífilis em fase infecciosa. Segundo o estudo, nenhuma das pessoas avaliadas desenvolveram evidência de sífilis, fazendo com que os autores concluíssem que a dose única de 1g VO de azitromicina e a dose única de 2,4 milhões IM de penicilina benzatina mostraram-se eficazes na prevenção de sífilis em pessoas expostas a parceiro sexual infectado com tal doença.

Já citamos na introdução algumas publicações acerca dos excelentes resultados no tratamento da sífilis em fase recente com uso de azitromicina^{3, 33, 34, 35, 37, 38, 39}.

As posologias são variadas, entretanto, nota-se uma constância na remissão rápida e completa dos sinais e sintomas, bem como declínio dos títulos na sorologia.

Nosso primeiro caso usando azitromicina no tratamento da sífilis ocorreu em 1995. Foi em uma mulher de 20 anos de idade, HIV positiva, apresentando quadro de sífilis secundária (sífilides vulvar, palmoplantar e sinal de *Fournier*) e hipersensibilidade comprovada à penicilina. A paciente apresentava ainda outra intercorrência clínica: tricomoníase vaginal. A sorologia inicial de VDRL foi de 1:512, com declínio em 6 meses para 1:4. A remissão da sintomatologia clínica em duas semanas foi total (exceto rarefação da sobrançalha)³⁶.

A posologia foi 1g VO/semana durante 4 semanas. A paciente durante o período de tratamento da sífilis não fazia uso de qualquer medicação anti-retroviral pois o diagnóstico foi feito durante o nosso atendimento.

Outros casos, após este, foram catalogados e uma série de 57 pacientes foi acompanhada³⁷.

Neste estudo encontramos 6/57 (10.5%) de sujeitos HIV positivos, sendo que todos evoluíram para cura clínica e sorológica da infecção sifilítica. Não encontramos relatos na literatura sobre o assunto para comparação e conclusões sobre rotinas em HIV infectados, todavia mereceram registro.

As co-infecções por HPV e *candida* ocorreram em 5/57 (8.8%) cada. Sobre os respectivos tratamentos concomitantes não existem relatos que influenciem na resposta do paciente quando em uso de antibiótico para sífilis.

O mesmo aconteceu na associação em 2/57 (3,5%) pacientes em tricomoníase, em que foi usado o metronidazol.

Ocorreu um caso (1,8%) de associação de sífilis com cancro mole. Neste caso foi usado apenas o esquema de azitromicina, que aliás curou as duas infecções, como era esperado.

Na série, todos os exames de VDRL pré tratamento foram positivos, variando de 1:4 até 1:2.048.

Todos os pacientes com títulos até 1:16 tiveram ao fim de 6 meses suas sorologias negatizadas.

A cura sorológica aconteceu em 55/57 pacientes, ou seja, em 96,7%.

As duas falhas ocorreram no grupo que recebeu 4 g VO de azitromicina.

A série de 57 pacientes foi, no ano seguinte, aumentada para 71 e não sofreu alterações significativas nos resultados gerais que foram: cura clínica na totalidade dos casos que apresentavam lesões genitais e/ou dermatológicas e cura sorológica de 34/35 (97,14%) no grupo azitromicina 3g e de 34/36 (94,44%) no grupo que recebeu 4 g de azitromicina⁵⁴.

Estudo piloto, randomizado, comparando azitromicina e penicilina benzatina no tratamento da sífilis recente, patrocinado pelo CDC, Departamento Estadual de Saúde de Alabama e Louisiana e a Ortho-McNeil Pharmaceuticals, nos Estados Unidos da América concluiu que a terapia oral com 2 g de azitromicina em dose única ou em duas doses com intervalo de uma semana é alternativa promissora da penicilina para tratamento da sífilis⁵⁵.

Tal conclusão está baseada nos resultados de cura sorológica em estudo envolvendo 60/74 pacientes (81%) que foram devidamente acompanhados por três ou mais meses: penicilina benzatina 2,4 milhões IM, dose única 12/14 (86%); azitromicina 2 g VO, dose única 16/17 (94%) e azitromicina 2 g, VO, repetindo a mesma dose uma semana após 24/29 (83%).

Os autores relataram que todos os pacientes com manifestações clínicas demonstraram claramente o desaparecimento das lesões após a primeira visita, uma semana depois de tratamento.⁵⁵

Quanto à fase da doença, os autores relataram que ficaram assim distribuídas: sífilis primária 30 (41%); sífilis secundária 24 (32%) e latente precoce 20 (27%).

À reação de Jarisch-Herxheimer, foram reportados 5/21 (24%) pacientes tratados com penicilina e 9/46 (17%) tratados com azitromicina

A soropositividade para anticorpos anti-HIV ocorreu em 3 pacientes (4%).

No nosso estudo, com exceção de um caso, todos os pacientes com manifestações clínicas tiveram suas lesões desaparecidas, com remissão rápida, em duas semanas após o tratamento.

O caso em que isto não ocorreu foi em um paciente no qual seu parceiro não recebeu atenção médica (diagnóstico e tratamento). Assim, mesmo acreditando que possa ter havido recontaminação, optamos por classificar como falha terapêutica, uma vez que, embora com melhora das lesões, estas não desapareceram e a sorologia não decresceu o suficiente. Foi um sujeito de pesquisa do grupo 1 (penicilina benzatina 2.400.00 UI IM, dose única).

A maioria absoluta dos casos de sífilis no mundo como um todo, acometem pessoas de baixo poder socioeconômico e cultural. Assim, muitas dessas pessoas são atendidas em serviços médicos também com dificuldades de pessoal e material. Muitos desses serviços não dispõem de estrutura para aplicação de injeções no momento do atendimento clínico. Os profissionais diagnosticam, prescrevem e muitos pacientes não compram a medicação e a seringa para aplicação. Em inúmeras situações, as unidades básicas de saúde encaminham o paciente para receber a injeção de penicilina num pronto-socorro. Tal atitude sobrecarrega o serviço de emergência e cria oportunidades para que o paciente postergue, ou mesmo não receba, a medicação prescrita.

Em geral, os tratamentos com medicações via oral são mais bem aceitos do que os injetáveis.

Com o objetivo de avaliar o custo-efetividade da administração oral supervisionada de 1 g VO de azitromicina, como uma alternativa do tratamento com penicilina benzatina para parceiros que tiraram contato com pessoas com lesões infectantes de sífilis recente, Blandford *et al* 2003⁵⁶ concluíram que azitromicina é um custo-efetivo alternativo para tratamento da sífilis incubada em locais em que o padrão de terapia intramuscular não é uma prática.

A província de British Columbia, Canadá, experimentou uma explosão de casos de sífilis transmitidas por via heterossexual desde 1997, focada numa área de dez quarteirões no centro de Vancouver, onde drogas, prostituição, HIV, Aids e hepatite são comuns. Casos novos de sífilis por ano aumentaram de 10 para 17 durante o período de 1992 para 1996 e para 126 em 1999. A taxa de casos por 100.000 aumentou de menos de 0,5 para mais de 3,0. Assim, o controle desta explosão de casos de sífilis foi uma intervenção com tratamento em massa no início de 2000. Uma dose oral de 1,8 g de azitromicina foi usada porque este regime provou ser efetivo como a penicilina benzatina no tratamento de sífilis incubada⁸.

Na presente investigação, o número de casos em cada grupo avaliado é igual ou maior que o necessário para demonstrar a não-inferioridade da azitromicina com relação à penicilina benzatina considerando uma eficácia histórica da última de pelo menos 90%.

Estima-se o número de novos casos de sífilis por ano, no Brasil em 900.000¹.

Baseando-se nas estimativas por estados, somando-se os números de novos casos de sífilis dos estados abrangidos por este estudo, chega-se a 350.000 casos¹.

As áreas de abrangências deste estudo são capitais de estados ou importantes cidades dos respectivos estados.

Utilizando-se cálculo de intervalo de confiança⁵⁷, para um nível de confiança de 95%, para as amostras obtidas, levando-se em conta a população estimada de novos casos de sífilis, obtemos para o grupo 1 (n = 44) um intervalo de confiança de 14,8%; para o grupo 2 (n = 42), um IC de 15,1%; para o grupo 3 (n = 40), um IC de 15,5% e para o grupo 4 (n = 45), um IC de 14,6%.

Considerando uma taxa de eficácia histórica da penicilina benzatina na sífilis de pelo menos 90%, ao comparar as taxas de cura obtidas nos grupos tratados com penicilina benzatina em dose única (grupo 1) com o grupo da azitromicina dose de 2g (grupo 3), obtemos um valor C-T de -3,86; considerando o limite superior de intervalo de confiança de 11,64% (IC de 15,5%, o maior do estudo), este valor ainda será muito inferior a M (90%).

Ao comparar as taxas de cura obtidas nos grupos tratados com penicilina benzatina em duas doses (grupo 2) com aquelas tratadas com azitromicina dose de 3 g (grupo 4), obtemos um valor C-T de -5,07; considerando o limite superior de intervalo de confiança de 10,43% (IC de 15,5%) este mostra-se muito inferior ao M (90%)⁵⁸.

Fica assim, em ambos os casos, rejeitada por ampla margem a hipótese nula de inferioridade da azitromicina, ou seja, demonstrada equivalência desta à penicilina benzatina, nos esquemas terapêuticos avaliados.

Nossa investigação, que não envolveu mulheres grávidas, foi a de maior número de sujeitos de pesquisa em estudo randomizado, multicêntrico, comparativo entre penicilina e azitromicina que encontramos na literatura médica até agora. Os resultados são similares a outros estudos internacionais, fazendo crer que a

azitromicina é eficaz, segura e tem custo-efetividade para ser uma opção no tratamento por via oral de casos de sífilis recente.

Não descartamos a necessidade de mais estudos, principalmente envolvendo pessoas HIV infectadas.

CONCLUSÃO

- A azitromicina mostrou-se equivalente à penicilina nos esquemas avaliados.
- Azitromicina e penicilina nos esquemas estudados são eficazes e seguras para o tratamento de sífilis recente ou latente precoce.
- As drogas e as doses foram bem toleradas, não ocorrendo efeitos colaterais de média ou grave intensidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE/SPS/PN DST e Aids. Estimativas de incidência das DST no Brasil. *Cadernos de DST* 1, 2004. (Prelo)
2. MASHKILLEYSON, AL. Azithromycin in the treatment of syphilis. *Antibiot Khimioter* (Russia), 39 (6), p. 36-38, Jun 1994.
3. MASHKILLEYSON AL, GOMBER MA, MASHKILLEYSON N, *et al*. Treatment of syphilis with azithromycin. *Int J STD Aids* (England) 7 Suppl 1, p 13-5. 1996.
4. REKART M, PATRICK D, JOLLY A, *et al*. Mass treatment/prophylaxis during an outbreak of infectious syphilis in Vancouver, British Columbia. *Can Commun Dis Rep* (Canada), 26 (12), p. 101-5. Jun 15, 2000.
5. HILTUNEN-BACK E, HAIKALA O, KOSKELA P, VAALASTI A, REUNALA T. Epidemic due to imported syphilis in Finland. *STD* (Unites States).29(12): 746-751, 2002.
6. LABBÉ AC, MENDONÇA AP, ALVES AC, JAFFAR S, *et al*. The impact of syphilis, HIV-1, and HIV-2 on pregnancy outcome in Bissau, Guinea-Bissau. *STD* (Unites States).29(3):157-167, 2002.
7. POURBOHLOUL B, REKART ML, BRUNHAM RC. Impact of mass treatment on syphilis transmission, a mathematical modeling approach. *STD* (United States).30(4): 297-305, 2003.
8. REKART ML, PATRICK DM, CHAKRABORTY B, *et al*. Targeted mass treatment for syphilis with oral azithromycin. *The Lancet* (United States).361, jan 25(9354):313-314, 2003.
9. D'SOUZA G, LEE JH, PAFFEL JM. Outbreak of syphilis among men who have sex with men in Houston, Texas. *STD* (Unites States).30(12): 872-873, 2003.
10. SALAKHOV E, TIKHONOVA L, SOUTHWICK K. *et al*. Congenital syphilis in Russia, The value of counting epidemiologic cases and clinical cases. *STD* (United States).31(2): 127-132, 2004.
11. HUANG J, ROGERS WB, BAILEY SBC. Primary and secondary syphilis in the metropolitan area of Nashville and Davidson County, Tennessee: 1996 to 1998. *STD* (Unites States). 27(3):168-174, 2000.
12. KOPLAN J. National syphilis elimination launch: Nashville, Tennessee, October 7, 1999. *STD* (Unites States).27(2): 63-67, 2000.
13. SATCHER D. National Syphilis Elimination on Launch: Nashville, Tennessee, October 7, 1999. Syphilis Elimination: History in the Making-closing remarks. *STD* 27(2): 66-67, 2000.
14. WASSERHEIT J. SYPHILIS, a barometer of community health. *STD* (Unites States).27(6):311-312, 2000.
15. FARLEY TA, KAHN RH, JOHSON G *et al*. Strategies for syphilis prevention, Findings from suveys in a high-incidence area. *STD* (Unites States).27(6):305-310, 2000.
16. FINELLI L, FARLEY TP, GIBSON JJ. *et al*. Prevalence monitoring in syphilis surveillance: results from a multicenter research program. *STD* (Unites States).29(12): 769-774, 2002.
17. FLEMING DT, LEVINE WC, TREES DL. *et al*. Syphilis in Atlanta during an era of declining incidence. *STD* (Unites States).27(2): 68-73, 2000.
18. SILBERSTEIN GS, COLES FB, GREENBERG A. *et al*. Effectiveness and cost-benefit of enhancements to a syphilis screening and treatment program at a county jail. *STD* (Unites States).27(9): 508-517, 2000.
19. KOUMANS EH, FARLEY TA, GIBSON JJ. *et al*. Characteristics of persons with syphilis in areas of persisting syphilis in the Unites States: sustain-

- ned transmission associated with concurrent partnerships. *STD* (United States).28(9): 497-503, 2001.
20. CAMPOS-OUTCALT D, HURWITZ S. Female-to-female transmission of syphilis. *STD* (United States).29(2): 119-120, 2002.
 21. CAMPOS-OUTCALT D, HURWITZ S, MICKEY T. Use of directly observed azithromycin treatment for syphilis in a homeless woman. *STD* (United States).29(6):372, 2002.
 22. CHEN JN, KODAGODA D, LAWRENCE M, KERNDT PR. Rapid public health interventions in response to an outbreak of syphilis in Los Angeles. *STD* (United States).29(5): 277-284, 2002.
 23. KAHN RH, SCHOLL DT, SHANE SM, LEMOINE AL. *et al*. Screening for syphilis in arrestees: usefulness for community-wide syphilis surveillance and control. *STD* (United States).29(3): 150-156, 2002.
 24. MICHAUD JM, ELLEN J, JOHNSON SM *et al*. Responding to a community outbreak of syphilis by targeting sex partner meeting location: An example of a risk-space intervention. *STD* (United States).30(7): 533-538, 2003.
 25. FARLEY TA, COHEN DA, KAHN RH *et al*. The acceptability and behavioral effects of antibiotic prophylaxis for syphilis prevention. *STD* (United States).30(11): 844-849, 2003.
 26. PAZ-BAILEY G, TERAN S, LEVINE W *et al*. Syphilis outbreak among hispanic immigrants in Decatur, Alabama: association with commercial sex. *STD* (United States).31(1): 20-25, 2004.
 27. LARSEN SA, STEINER BM, RUDOLPH AH. Laboratory diagnosis and interpretation of test for syphilis. *Clin Microbiol Rev* (United States).8(1):1-21, 1995.
 28. CENTER DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Guidelines for treatment of STD. *MMWR*, vol. 47, n° RR1, Syphilis, p. 28-40. 1998.
 29. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR* 2002;51 (No. RR-6) 2002.
 30. PASSOS MRL, NAHN JR EP. SÍFILIS. In: TAVARES W, MARINHO LAC. *Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infeciosas e Parasitárias*. Atheneu, Rio de Janeiro, 2004 (Prelo).
 31. RAWSTRON SA, MEHTA S, BROMBERG K. Evaluation of Treponema pallidum—specific IgM enzyme immunoassay in the diagnosis of maternal and congenital syphilis. *STD* (United States).31(2): 123-126, 2004.
 32. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE/SPS/CN DST/Aids. *Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis*. 3ª ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde. 1999.
 33. LUKEHART SA, FOHN MJ, BAKER-ZANDER SA. Efficacy of azithromycin for therapy of active syphilis in the rabbit model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 25 (Suppl A): 91-99, 1990.
 34. STAMM LV, PARRISH EA. In vitro activity of azithromycin and CP-63956 against *Treponema pallidum*. *J Antimicrob Chemother*, Jan; 25 (suppl) A:11-4, 1990.
 35. VERDON MS, HANDSFIELD HH, JHONSON RB. Pilot study of azithromycin for treatment of primary and secondary syphilis. *Clin Infect Dis* (United States). 19(3), p. 486-8. Sep 1994.
 36. PASSOS, MRL; BARRETO, NA; GOULART FILHO, RA. *et al*. Azitromicina no tratamento da sífilis em paciente HIV positivo. *DST – J bras Doenças Sex Transm*, 7(3): 27-27, 1995.
 37. PASSOS MRL, GOULART FILHO RA, CARVALHO AVV, *et al*. Tratamento de sífilis adquirida com azitromicina. *DST. J bras Doenças Sex Transm*.13(3): 27-32, 2001.
 38. PASSOS MRL, BRAVO RS, BARRETO NA *et al*. Azitromicina no tratamento de sífilis recente na gravidez. *J bras Doenças Sex Transm* 13 (3): 33-38, 2001.
 39. HOOK III EW, STEPHENS J, ENNIS DM. Azithromycin compared with penicillin G benzathine for treatment of incubating syphilis. *Ann Intern Med* (United States), 131(6), p. 434-7. Sep 21 1999.
 40. GRUBER F, KASTELAN M, CABRIJAN L, *et al*. Treatment of early syphilis with azithromycin *J Chemother* (Italy) 12 (3): 240-243, Jun 2000.
 41. FOULDS G. *et al*. The pharmacokinetics of azithromycin in serum and tissues. *J Antimicrob. Chemother*, 25 (Suppl A): 73-82, 1990.
 42. TAVARES, W. *Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos*. 2ª ed. São Paulo: Atenas, 1996.
 43. RETSENA JA. *et al*. Relationship of high tissue concentrations of azithromycin to bactericidal activity and efficacy *in vivo*. *J Antimicrob Chemother*; 25 (Suppl-A): 83-89, 1990.
 44. KROHN K. Gynaecological tissue levels of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Disease*. 10,10:864-868, 1991.
 45. HARRISON JD *et al*. Azithromycin levels in plasma and gastric tissue, juice and mucus. *Euro J Clin Infect Disease*, 10,10:862-864, 1991.
 46. GLAUDE RPI, SINDER ME. Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts published erratum appears in *Antimicrob Agents Chemother* 1990 Oct; 34(10):2041. *Antimicrob. Agents Chemother*; 34,6: 1056-1060,1990.
 47. MC DONALD, PJI PRUL, H. Phagocyte uptake and transport of azithromycin. *Eur. J. Clin. Microbiol Infect Dis*; 10, 10:828-833, 1991.
 48. MORRIS DL *et al*. High and prolonged pulmonary tissue concentration of azithromycin following a single oral dose. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 10, (10):859-861. 1991
 49. Foulds G *et al*. Concentration of azithromycin in human prostatic tissue. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 10, 10:-868-871,1991.
 50. SCHENTAG JJ, BALLOW, CH. Tissue-directed pharmacokinetics. *AM J Med*: 91 (Suppl 3-A): 5S-11-S, 1991.
 51. HOPKINS S. Clinical toleration and safety of azithromycin. *Am J Med*: 91 (Suppl. 3-A): 40-45, 1991.
 52. ICH (International Committee of Harmonization) Documento E-10 ICH, 2001.
 53. TEMPLE, RJ. Active control non inferiority studies: theory, assay sensitivity, choice of margin (www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/slides/3837s1_02_Temple.ppt), 2002.
 54. PASSOS MRL, GOULART FILHO RA, CARVALHO AVV *et al*. Treatment of acquired syphilis with azithromycin. *Infect Dis Obstet Gynecol*.10: 116-117, 2002.
 55. HOOK III EW, MARTIN DH, STEPHENS J *et al*. randomized, comparative pilot study of azithromycin versus benzathine penicillin G for treatment of early syphilis. *STD*. 29(8): 486-490, 2001.
 56. BLANDFORD JM, GIFT TL. The cost-effectiveness of single-dose azithromycin for treatment of incubating syphilis. *STD*.30(6): 502-508, 2003.
 57. NCS Sample Size and Confidence Interval Calculator – (http://www.pearsonncs.com/research-notes/sample-calc.htm), 2001.
 58. LIN, D. Statistical studies in the definition of delta. (www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/slides/3837s1_03_lin-rittain/tsld001.htm), 2001.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Farmoquímica S/A pelo financiamento deste estudo.

Endereço para Correspondência: MAURO ROMERO LEAL PASSOS

Setor de DST, Universidade Federal Fluminense
Campus do Valonguinho, Centro, Niterói, RJ, Brasil.
CEP: 24210-150
E-mail: maurodst@vm.uff.br

Recebido em: 09/02/04

Aprovado em: 25/03/04

VISITE

www.uff.br/dst

www.hpvquebichoesse.com.br