

# RESUMOS DE TESES

## Estudo de Equivalência entre Azitromicina e Penicilina G Benzatina no Tratamento da Sífilis

**Aluno:** Gerson Hollweg Silveira Rodrigues - **Orientador:** Mauro Romero Leal L Passos - **Banca Examinadora:** Silvia Maria Baeta Cavalcanti, Newton Sérgio de Carvalho e Renato de Souza Bravo. **Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Ciências Médicas do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ.** Apresentada e aprovada em 16 de dezembro de 2004.

### 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 IM. 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. Grupo 3 - Recebeu azitromicina 1g V.O. por semana - total de 2 g. Grupo 4 recebeu azitromicina 1g VO por semana - total de 3 g. Diagnóstico da doença: bacterioscopia de esfregaço das lesões cutâneo-mucosas quando presentes (campo escuro ou imunofluorescência) e testes sorológicos (VDRL) e FTA-Abs para confirmação. 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%) 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

## Resistência Antimicrobiana em *Neisseria gonorrhoeae* (2002-2003): Caracterização Fenotípica e Molecular

**Aluno:** Nero Araújo Barreto - **Orientador:** Marise Dutra Asensi - **Banca Examinadora:** José Augusto da Costa Nery - Presidente, Sérgio Eduardo Longo Fracalanza e Mauro Romero Leal Passos.

**Curso de Pós-graduação (Doutorado) em Biologia Parasitária, Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Oswaldo Cruz.** Apresentada e aprovada em 20 de dezembro de 2005.

### RESUMO

Ao longo da era antimicrobiana *Neisseria gonorrhoeae* vem desenvolvendo resistência a vários agentes. Estima-se que ocorra mais de 1,5 milhão de novos casos de gonorréia por ano no Brasil e a vigilância da emergência e disseminação de cepas resistentes deve ser periodicamente monitorada. Nosso objetivo foi a avaliação da resistência, caracterização fenotípica e molecular de gonococos isolados na região metropolitana do Rio de Janeiro, no período de fevereiro de 2002 a junho de 2003. As *N. gonorrhoeae* isoladas de forma consecutiva foram testadas para penicilina, tetraciclina, azitromicina, ciprofloxacina, ceftriaxona e cloranfenicol, utilizando fita E-teste para determinação da concentração inibitória mínima. Foram realizadas a pesquisa de  $\beta$ -lactamase, análise plasmidial, sorotipagem e eletroforese em campo pulsado (PFGE). Das 115 amostras estudadas, dez (8,7%) eram resistentes

à penicilina (produtoras de  $\beta$ -lactamase), 88 (76,5%) exibiam resistência intermediária e 17 (14,8%) eram sensíveis. Para tetraciclina, 39 (33,9%) eram resistentes, 37 (32,2%) manifestavam resistência intermediária e 39 (33,9%) sensíveis. Resistência mediada por plasmídeo à tetraciclina (NGTR, CIM=16  $\mu$ g/mL) foi detectado em 22,6% dos isolados, com predomínio do plasmídeo tipo Dutch. Frente ao cloranfenicol, quatro (3,4%) foram resistentes, 14 (12,2%) com resistência intermediária e 97 (84,5%) sensíveis. Foram encontradas 23 (20%) amostras com sensibilidade diminuída a azitromicina (CIM 0,25 - 0,5  $\mu$ g/mL) e duas (1,7%) com sensibilidade diminuída a ciprofloxacina (CIM=0,5  $\mu$ g/mL). Todas as amostras foram sensíveis à ceftriaxona. Entre as NGPP, encontramos dois tipos distintos de plasmídios, o tipo África (3,2 MDa) e o tipo Toronto (3,05 MDa). O sorogrupo predominante foi o I-B em cerca de 90% das amostras, e a diversidade de perfis de PFGE confirmou a natureza não clonal dos gonococos estudados. A análise fenotípica e genotípica das cepas de *Neisseria gonorrhoeae* estudadas, produziu informações básicas úteis para instrumentalizar futuras pesquisas aplicadas.

**Palavras chaves:** *Neisseria gonorrhoeae*, resistência, plasmídios, sorotipos,  $\beta$ -lactamase.