
SUMÁRIO

EDITORIAL

SÍFILIS CONGÊNITA, AINDA UM DESAFIO3
Mauro Cunha Ramos

ARTIGOS

FREQÜÊNCIA DE *CHLAMYDIA TRACHOIMATIS*, *UREAPLASMA UREALYTICUM* E *MYCOPLASMA HOMINIS* NA ENDOCÉRVICE DE MULHERES NO MENACME5
Frequency of Chlamydia trachomatis, ureaplasma and mycoplasma hominis in endocervix of women during menacme
Márcia CAA Frias, Cláudio FA Pereira, Vandira MS Pinheiro, Marcia S Pinheiro, Carolina F Rocha

TRATAMENTO DE *SÍFILIS ADQUIRIDA* COM AZITROMICINA27
Treatment of the acquired syphilis with azithromycin
Mauro RL Passos, Rubem A Goulart Filho, Altamiro, VV Carvalho, Nero A Barreto, Auri VS Nascimento, Renata Q Varella, Vandira MS Pinheiro, Rogério R Tavares, Cláudio CC Santos, Patrícia MC Azevedo

AZITROMICINA NO TRATAMENTO DE *SIFILIS RECENTE* NA GRAVIDEZ33
Azithromycin in the treatment of the early syphilis during pregnancy
Mauro RL Passos, Renato S Bravo, Nero A Barreto, Renata Q Varella, Cláudio CC Santos, Auri VS Nascimento, Maurício H Morelli

SUGESTÕES PARA LEITURA: RESUMOS SELECIONADOS SOBRE AZITROMICINA39

DST 4 IN MANAUS, 200247

ASSINE DST47

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO48

Editorial

Sífilis congênita, ainda um desafio

“A tragédia da sífilis congênita e que é uma doença completamente prevenível cujos aspectos socioeconômicos permitem que continue sem detecção e tratamento” (Stoll D, 1994)

Mais de meio século se passou desde quando, em 14 de outubro de 1944, Lentz e colaboradores publicaram o uso de penicilina no tratamento da sífilis na gestante e do recém-nascido com sífilis. Em que pese haver modificação na dose proposta para estas situações, a penicilina continua sendo a droga de escolha, não havendo relatos de resistência do *Treponema pallidum* a esta droga (Martin *et al*, 2001)

Assim sendo, era de se esperar que a sífilis congênita não mais fosse um grave problema de saúde pública. Dispomos de ferramentas diagnósticas confiáveis, baratas e de execução relativamente fácil. Dispomos de tratamento seguro e eficaz. A eliminação da Sífilis Congênita, fez parte do plano *Saúde para todos no ano 2000* da Organização Mundial da Saúde e Organização Pan-Americana da Saúde, acolhida pela e pelo fórum de Ministros de Saúde das Américas e, posteriormente, pela Coordenação Nacional de DST/Aids do Ministério de Saúde. Apesar da existência de esforços para o controle da doença, a eliminação não ocorreu no Brasil, assim como em outros países não-industrializados de nosso continente (Zenker *et al*, 1991).

A definição de caso adotada pelo Ministério de Saúde (1998) não depende de sofisticados instrumentos, a legislação faz obrigatória a notificação dos casos de sífilis congênita e existem esforços para o controle da doença. Sabemos, no entanto, que a subnotificação é antes a regra que a exceção. Outro fato que faz que a magnitude da doença pareça ainda menor é o de que os casos de morte intra-útero por sífilis jamais são notificados - sabe-se que até 40% das gravidezes em mulheres com sífilis não tratada terminam em morte perinatal. Inúmeras séries foram publicadas no Brasil com relação a prevalência de sorologia reagente para sífilis em gestantes. O Ministério de Saúde estima, no último Boletim Epidemiológico de DST disponível, em 3,5 a 4,0% a prevalência no Brasil (Duarte, 1994)

Mesmo em países *industrializados*, encontram-se bolsões onde a doença associa-se com pobreza, uso de drogas (especialmente cocaína *crack*), dificuldade de acesso aos serviços de saúde pré-natal e outras situações sociais de risco, identificando uma vez mais a relação entre a doença e a iniquidade (Brasil, 1994).

No entanto, sem que precisemos nos afastar dos grandes centros, vemos pacientes terminarem a gravidez, passando ou não pelos serviços de saúde, sem que realizem um único teste sorológico para sífilis. Quando os exames são solicitados, no mais das vezes, vemos as pacientes enfrentarem verdadeira

via crucis. Muitas visitas são necessárias para que, ao final, a paciente obtenha o resultado do exame. Não raro, um resultado positivo para um estudo não-treponêmico, mais freqüentemente o VDRL em nosso meio, é de forma errônea considerado como absolutamente inespecífico. Os elementos clínicos e epidemiológicos não são muitas vezes considerados. Existem em geral grandes dificuldades para obter-se um exame confirmatório e, frente ao longo tempo para a obtenção de seu resultado, tem-se uma vez mais oportunidades perdidas para reduzir a incidência do agravo em nosso meio. Esta demora em obter os resultados já fora apontada em 1994, por Duarte e colaboradores. Vencida a etapa de diagnóstico, apenas excepcionalmente tem-se acesso a medicação no momento da consulta. Esta é mais uma perda na cadeia de eventos que leva a perpetuação do problema. Ainda raros são os serviços que, no mesmo local e de forma facilitada, acolham os parceiros das gestantes com sífilis para avaliação e tratamento. Os serviços de visita domiciliar, se existentes, são muito raros.

Mesmo se nos isentarmos de analisar a questão do ponto de vista do sofrimento humano, haveremos de encontrar razões para o investimento no combate ao problema. Uma análise conduzida pelos Centros de Controle de Doenças de Atlanta, nos Estados Unidos, revelou que o custo médio de tratamento de uma criança com sífilis congênita foi US\$ 11.031 maior do que uma criança sem sífilis. Mesmo ajustando este custo para outras condições de risco maternas e relativas aos recém nascidos – como uso de drogas injetáveis ou prematuridade, o custo ainda foi US\$ 4.690 maior. A partir destes dados, estimou-se que o custo anual ajustado do tratamento para sífilis congênita nos Estados Unidos foi de US\$ 18.4 milhões (Bateman, 1977).

Considerando o elevado custo da sífilis congênita, torna-se fácil compreender porque a relação custo/benefício da prevenção da sífilis congênita é tão favorável. Estudos desta natureza foram realizados por Timmerman e colaboradores (1997) que calcularam que o custo da prevenção de um caso de sífilis congênita ficou em torno de US\$ 12 em uma prevalência de 10%. Ainda que a prevalência abaixo de 1/1000 a realização de testes para sífilis se demonstrou compensadora.

A relação da sífilis com a carência e/ou disparidade de recursos, nos faz pensar em outras doenças como tuberculose e hanseníase. Os países que tiveram sucesso no controle foram aqueles que, além de eficientes medidas de saúde pública,

tiveram melhoria nas condições gerais de vida da população e no exercício da cidadania. Esperamos que estas mudanças também ocorram em nosso país. Enquanto estas não ocorrem, como profissionais de saúde, devemos aumentar nossos esforços para que nossos serviços se tornem mais eficientes e organizados, aumentando as opções de acesso. Pequenos avanços que nos aproximarão de nosso objetivo maior que é a saúde de nossa gente.

Esperamos assim ver o dia em que a ocorrência da sífilis congênita não mais nos envergonhe. Esperamos, ainda, não levemos outro meio século para apagar de nosso mapa esta doença cuja presença é uma evidência da falência do sistema de saúde.

MAURO CUNHA RAMOS

Secretaria de Estado de Saúde de Porto Alegre,RS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bateman, D., *et al.*, The hospital cost of congenital syphilis. **J Pediatr**, **130**(5): p. 752-8. 1997
- Brasil. Ministério de Saúde. SPS/CN DST/Aids. **Boletim Epidemiológico de DST**. Brasília,DF: Ministério da Saúde. 1998
- Duarte, G., *et al.*, Fethal death from syphilis: an epidemiologic evaluation in Ribeirão Preto, Brazil. **Bull Pan Am Health Organ**, **28**(1): p. 42-9. 1994 1997
- Zenker, P. and S. Berman, Congenital Syphilis: trends and recommendation and management. **Ped Infect Dis J**, **10**: p. 516-22. 1991

FREQÜÊNCIA DE *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*, *UREAPLASMA UREALYTICUM* E *MYCOPLASMA HOMINIS* NA ENDOCÉRVICE DE MULHERES NO MENACME

FREQUENCY OF CHLAMYDIA TRACHOMATIS UREAPLASMA UREALYTICUM AND MYCOPLASMA HOMINIS IN ENDOCERVIX OF WOMEN DURING MENACME

Márcia CAA Frias¹, Cláudio FA Pereira², Vandira MS Pinheiro³,
Marcia S Pinheiro⁴, Carolina F Rocha⁵

RESUMO

A *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis*, são bactérias potencialmente sexualmente transmissíveis, causadoras de endocervicite e outras infecções genitais. As complicações por estes patógenos podem culminar em endometrites, doença inflamatória pélvica, bartholinites, uretrites posteriores, esterilidade e até infecções graves no neonato transmitidas de modo vertical (de mãe para o feto). Mesmo sendo infecções altamente prevalentes, permanecem desconhecidas devido à sua pequena ou ausência de sintomatologia, prosseguindo assim, sem tratamento. Carecem estudos em nosso meio, que revelem a verdadeira incidência destas infecções. **Objetivos:** Determinar a frequência de *C. trachomatis*, *U. urealyticum* e *M. hominis* na endocérvice de mulheres atendidas em clínica privada de ginecologia do Município de Teresópolis – RJ. **Metodologia:** Foi realizado um estudo prospectivo com mulheres sexualmente ativas com idade entre 13 e 49 anos que procuraram atendimento ginecológico por motivos diversos, não tendo usado medicação antibiótica oral ou vaginal até 15 dias antes. O estudo envolveu dados como: anamnese, exame ginecológico, coleta de material para colpocitologia oncótica e de material endocervical para detecção das bactérias já citadas. A metodologia de detecção foi realizada através de imuno-ensaio enzimático (Elisa) – Sistema Automatizado Mini-Vidas para *C. trachomatis* e cultura para *M. hominis* e *U. urealyticum* (Bio-Merieux). **Resultados:** A amostra constituiu-se de 100 pacientes. Detectaram-se antígenos clamidiais em 5 mulheres (5%). Para *U. urealyticum* a positividade foi de 33% e para *M. hominis* foi de 4%. Os casos de positividade para *C. trachomatis* e *M. hominis* foram totalmente curados com 1 grama de azitromicina via oral em dose única, enquanto que para *U. urealyticum* obtivemos 81,8% de cura. **Conclusões:** A maior frequência encontrada foi para *U. urealyticum* (33%). Os principais motivos da consulta médica foram leucorréia e rotina. Obtivemos excelentes índices de cura com o uso da azitromicina 1 grama via oral em dose única.

Palavras-chave: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, DST, Endocervicite

ABSTRACT

Bacteria with potential to be sexually transmitted, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis*, cause endocervicitis, and other types of infection of the urogenital tract. Complications, include endometritis, pelvic inflammatory diseases, bartholinitis, posterior urethritis, sterility and severe infection of newborns (neonates) through vertical transmission (from mother to fetus). Although highly prevalent, poor or absent symptomatology make these types of infection unfamiliar and consequently lacking treatment during their course. Their exact incidence remain unknown in our environment, due to scarcity of surveys. **Purposes:** Determine the frequency of *C. Trachomatis*, *U. urealyticum* and *M. hominis* in endocervix of private gynecological clinics in the country of Teresópolis (State of Rio de Janeiro). **Methodology:** A prospective study of sexually active women between ages 13 and 49, searching gynecological treatment for diverse reasons was carried out, and none of them made use of oral or vaginal antimicrobials during the fifteen days that preceding consultation. The survey included anamnesis (story), gynecological examination, oncotic colpocytologic studies and endocervical detection of bacteria formerly named. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)- “Mini-Vidas” automatized system for *C. Trachomatis* and Biomerieux for *M. hominis* and *U. urealyticum* were used as detection methodology. **Results:** In a sample of 100 patients clamydial antigens were detected in 5 women (5%). The positivity for *M. urealyticum* was 33% and for *M. hominis* 4%. **Conclusions:** The higher incidence of *U. Urealyticum* (33%). The main reasons for medical consultation were routine visit and leucorrhoea.

Keywords: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, STD, Endocervicitis

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 13(2):5-22, 2001

¹ Médica Ginecologista, Especialista em DST pela Universidade Federal Fluminense

² Docente, Departamento de Microbiologia e Parasitologia/CMB/CCM/UFF

³ Professora colaboradora, Programa de Pós-Graduação em DST-Setor DST-MIP/CMB/CCM-UFF

⁴ Docente, Departamento de Microbiologia e Parasitologia/CMB/CCM/UFF

⁵ Monitora, Setor DST/MIP/CMB/CCM-UFF

INTRODUÇÃO

A *Chlamydia trachomatis* é uma bactéria Gram negativa que tem seu crescimento obrigatório no meio intracelular da célula hospedeira parasitada. De início foi confundida com vírus, porém a partir dos anos 60, foram observadas características bacterianas tais como a parede celular, ribossomos, DNA, RNA e funções metabólicas (Barnes, 1997, p. 65). Apesar de possuir um sistema metabólico, ela não produz ATP, necessitando, então, parasitar compostos ricos em energia da célula hospedeira para que possa desenvolver sua atividade de biossíntese.

O período de latência desta infecção é longo (acima de 30 dias). Seu ciclo de desenvolvimento é complexo e dura em torno de 48 a 72 horas (De Palo, 1996).

A presença de *C. trachomatis* no trato genital pode causar doença inflamatória pélvica, linfogranuloma venéreo, uretrites não gonocócicas, cervicites, salpingites, bartholinites e endometrites. Quando sintomática, pode cursar com dor no hipogastro, febre, disúria e endocervicite friável (sinusiorragia), com muco purulento, sendo a infecção primária a nível do epitélio cilíndrico endocervical ou ectrópio. Aí permanece como reservatório de infecção (Barnes, 1997, p. 66; De Palo, 1996 p. 107).

A uretrite é de igual frequência tanto nas mulheres quanto nos homens, com disúria, polaciúria e urgência urinária. Pode haver propagação da infecção por via ascendente comprometendo endométrio e trompas, com conseqüente esterilidade. Segundo Passos (1995, p. 374), serve isto como fator de risco para a gravidez ectópica.

Em gestantes portadoras de *C. trachomatis* os recém-nascidos podem infectar-se no momento da passagem pelo canal do parto, ocorrendo principalmente conjuntivite purulenta e pneumonia pós-natal, sendo então a *C. trachomatis* a causa mais comum de pneumonia até o 6º mês de vida. Esta transmissão vertical está comprovada em vários estudos (Barnes, 1997; Passos, 1995; De Palo, 1996).

O diagnóstico através da colposcopia não é patognomônico.

Na histopatologia encontramos lesões inflamatórias crônicas e fibrinóticas com granações.

As citologias para coloração por *Giemsa* ou *Papanicolaou* apresentam células cilíndricas infectadas grandes, multinucleadas com citoplasma rarefeito. A cultura e a sorologia (identifica anticorpos anti-clamídia) também são utilizadas no diagnóstico, porém o melhor método é a imunofluorescência (De Palo, 1996, p. 108). Atualmente podemos fazer também o diagnóstico através de PCR e captura híbrida.

O *M. hominis* foi o primeiro *Mycoplasma* de origem humana a ser isolado. Parece comportar-se como um comensal, porém pode estar concomitante com certas infecções genitais, como as decorrentes da *sífilis*, *gonorréia* e *tricomoníase* (Camano, 1988, p. 369).

Nas mulheres os *Mycoplasmas* podem penetrar no canal cervical e dali ascender, provocando endometrite subclínica. Esta cria um ambiente hostil para a nidificação do ovo fecundado causando, portanto, infertilidade, esterilidade e conseqüente gravidez ectópica ou aborto habitual. Podem ser identificados

em abscessos das glândulas de *Bartholin*, em vulvovaginites e anexites.

O *M. hominis* presente nos casos de abortamento, trabalho de parto prolongado e amniorrex prematura, aumenta a possibilidade de infecção pós-aborto e pós-parto, incluindo a corioamniotite (Camano, 1998, P.370).

O diagnóstico por meio de cultura é delicado por serem os *Mycoplasmas* frágeis, sendo necessário a inoculação direta do material colhido da paciente, no meio de cultura mantendo a temperatura ambiente. O diagnóstico sorológico é feito para identificação dos anticorpos, incluindo testes de inibição metabólica, reação de fixação de complemento e hemoaglutinação indireta (Camano, 1988, p. 370).

Podemos então, observar que a importância clínica desses patógenos é muito evidente no trato genital feminino. Como estamos vivenciando o aumento da prevalência dessas infecções em vários países, achamos oportuno maiores estudos de frequência no nosso país, fato este que nos motivou na realização dessa pesquisa.

OBJETIVOS

Geral

- Determinar a frequência de endocervicite por *C. trachomatis*, *M. hominis* e *U. urealyticum* em mulheres atendidas em clínica privada de ginecologia no município de Teresópolis – RJ.

Específicos

- Testar a eficácia da azitromicina em dose única oral de 1 grama, no tratamento da endocervicite por *C. trachomatis*, *M. hominis* e *U. urealyticum*.

Benefícios esperados

Evitar a transmissão destas bactérias para os parceiros sexuais nas pacientes positivas e adequadamente tratadas.

Havendo diagnóstico precoce e completo tratamento poderá ser possível atenuar as complicações no trato genital feminino principalmente as salpingites que são causas importantes de esterilidade.

METODOLOGIA

A pesquisa se propôs a estudar 100 (cem) mulheres não grávidas com idade entre 13 e 49 anos, sem uso de quaisquer medicações vaginais e antibióticos ou corticóides por via sistêmica nos últimos 15 dias, que procuraram a clínica privada de ginecologia localizada no município de Teresópolis – RJ, durante o período de 01/junho/99 a 15/fevereiro/00.

As pacientes foram informadas sobre a sua inserção na pesquisa, fato que somente ocorreu após o consentimento informado das mesmas.

O estudo compreendeu coleta de dados para anamnese em ficha de atendimento padrão, exame ginecológico e coleta de material. Nos dados da anamnese constaram, idades, cor, estado civil, sexarca, número de parceiros sexuais, paridade, uso rotineiro de camisinha, hábitos na relação sexual, passado de DST e queixa principal. O local da coleta de materiais foi a endocérvice, iniciando com a introdução de um espéculo vaginal estéril, sem o uso de lubrificantes. O muco cervical quando presente e em excesso, foi removido com algodão estéril sustentado com uma pinça de *Cherron* também estéril. Uma zaragatoa estéril foi introduzida no canal cervical, para coleta de material para pesquisa de *C. trachomatis*, por 5 a 10 segundos para assegurar maior coleta de células epiteliais com movimentos rotatórios e retirada sem tocar a parede vaginal. Uma segunda zaragatoa também estéril foi usada para *M. hominis* e *U. urealyticum*, sendo introduzida da mesma forma que o anterior.

A metodologia de detecção foi realizada através de imunoenensaio enzimático (Elisa) – Sistema Automatizado Elfa-Vidas (*Enzyme Liked Fluorescent Immuno Assay*) para *C. trachomatis* e conjunto para cultura *Bio Merriex* para *M. hominis* e *U. urealyticum* . Os materiais foram processados no Laboratório Roseli seguindo as normas dos fabricantes.

Além da pesquisa destas bactérias, foi coletado material para colpocitologia oncótica triplíce (fundo-de-saco-látero-posterior, ectocérvice e endocérvice), de acordo com as rotinas clássicas e enviada para análise ao mesmo laboratório.

Todas pacientes cujos resultados foram positivos para *C. trachomatis* e/ou *M. hominis* e/ou *U. urealyticum*, foram orientadas com prescrição de 1 grama via oral de azitromicina em dose única com marcas do mercado e foram reexaminadas com coleta de material ginecológico, idêntica à efetuada na primeira consulta, pelo menos 15 dias após o término do tratamento. Fomos enfáticos para que nesse período fosse evitado o coito vaginal. Todavia se tal atitude ocorresse todas foram instruídas para uso do preservativo durante todas as relações sexuais até a data da 2ª colheita, visando minimizar uma possível reinfecção. Todas as pacientes confirmaram que fizeram uso correto da medicação prescrita. Os parceiros das mulheres positivas para as bactérias pesquisadas foram encaminhados através de suas parceiras para um urologista com a finalidade de proceder-se exame urológico diagnóstico, acompanhamento e conduta. Contudo estes dados não foram analisados neste estudo. As pacientes com múltiplos parceiros também foram orientadas para encaminhar todos os seus parceiros a um urologista. Como trata-se de clínica privada de ginecologia, não foi fornecida a camisinha (masculina ou feminina), apenas as pacientes foram orientadas para o uso correto dessa, sendo orientadas também em assuntos de educação sexual. Em virtude de tratar-se de patógenos potencialmente sexualmente transmissíveis as pacientes foram orientadas para a realização de testes de VDRL e anti-HIV, porém esses dados também não foram relacionados à pesquisa, pois muitas pacientes não

realizaram o exame ou demoraram a realizá-los, não sendo possível desta forma analisar os mesmos.

Os dados socioeconômicos, microbiológicos e citológicos obtidos foram tabulados e analisados descritivamente.

REVISÃO DA LITERATURA

Agente etiológico

Chlamydia trachomatis

A *C. trachomatis* foi considerada por muitos anos um vírus, porém a partir dos anos 60, foram observadas características bacterianas como parede celular característica, ribossomos, DNA, RNA e funções metabólicas (Barnes, 1997, p. 65). É uma bactéria Gram negativa que tem seu crescimento obrigatório no meio intracelular do hospedeiro parasitado. É de crescimento restrito à espécie humana, sendo representada por vários sorotipos (total de 18). Os sorotipos A, B, Ba e C, revelam o tracoma endêmico. A infecção óculo-genital não tracomatosa demonstra sorotipos B e D-K, enquanto que o linfogranuloma venéreo acusa sorotipos L1, L2 e L3.

O desenvolvimento intracelular da *Chlamydia* mostra que essa bactéria é dimórfica. O corpo elementar, sua forma infecciosa, é metabolicamente inativo e contém uma membrana externa, penetra na célula através de endocitose e se aloja no fagossoma, que o protege da ação dos lisossomos da célula agredida. Após determinado período (12 horas) o corpo elementar adquire forma vegetativa e se multiplica no interior do fagossoma dando origem ao corpo reticular, que é a forma replicadora. Cada fagossoma vai conter centenas de corpos reticulares, que se condensam em corpos elementares e saem da célula com lise sem morte imediata da célula hospedeira, (Porto, 1999,). Os corpos reticulados terminam de dividir-se 18 a 24 horas depois da infecção e amadurecem até formarem novos corpos elementares que infectarão outras células. Esses corpos elementares contêm um plasmídeo com tamanho aproximado de 7.500 pares de bases e várias molduras de leituras abertas capazes de codificar síntese de polipeptídeos. Não se conhece qualquer função atribuível a este plasmídeo.

As *Chlamydias* têm proteínas antigênicas na membrana que induzem à ativação dos mecanismos imunológicos humorais e celulares, inclusive a produção de imunoglobulinas específicas das classes IgA, IgM e IgG bem como cromocitocinas, interleucinas, interferons e o fator de necrose tumoral. Com ataques antigênicos repetidos ou prolongados, as interações entre os antígenos clamidiais e a defesa imunológica celular do hospedeiro geram a formação de cicatrizes por *C. trachomatis* (Weström, 1999. p.5).

Mycoplasmas

Os *Mycoplasmas* são os menores microorganismos conhecidos de vida livre, filogeneticamente relacionados às bactérias Gram positivas, medindo entre 0,3 e 0,5 µm. São conside-

radas bactérias verdadeiras, mas a ausência de parede celular e o pequeno genoma os diferenciam destas (Cunha, 1999). São importantes, segundo Grathard as colonizações por *M. hominis* e *U. urealyticum*. Gale refere que são componentes importantes. São constituídos apenas por membrana citoplasmática, ribossomos e DNA.

Dentre as mais de 150 espécies de *Mycoplasmas*, cerca de 16 podem contaminar o homem. O *M. hominis* foi o primeiro micoplasma de origem humana a ser isolado. Parece comportar-se como um comensal, porém pode estar concomitante com certas infecções genitais, como as decorrentes da *sífilis*, *gonorréia* e *tricomoniase* (Camano, 1998, p. 369).

O *U. urealyticum* possui 14 sorotipos divididos em dois grupos genéticos, A e B, aos quais são atribuídos diferentes graus de patogenicidade (Barile, 1986). Constatou-se experimentalmente que, além de efeitos citopáticos sobre as células, o *U. urealyticum* foi capaz de induzir significativas alterações cromossômicas *in vitro*, as quais variaram com a concentração de microrganismo inoculado e com o sorotipo testado (Cunha e cols, 1997).

EPIDEMIOLOGIA

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, estima-se que ocorram aproximadamente 89 milhões de novas infecções de *C. trachomatis* por ano, no mundo (Linhares, 1997, p. 1). Só nos Estados Unidos da América são 4 milhões de casos novos por ano. Tornou-se, então, um dos maiores problemas de saúde pública, sendo a sua incidência a mais comum entre as DST (Cattapan, 1995, p.5).

Isto se deve ao progressivo aumento da promiscuidade sexual na população em geral, principalmente entre os mais jovens, sem a devida precaução, aumentando também a incidência de *Mycoplasmas*. Mesmo sendo infecções altamente prevalentes, permanecem desconhecidas devido à sua pequena ou ausência de sintomatologia prosseguindo assim, sem tratamento.

A carência de recursos financeiros e técnicos para realizar um bom diagnóstico laboratorial, dificultou e retardou as suas pesquisas epidemiológicas e terapêuticas no Brasil. É impossível portanto, continuar desconsiderando em nossos dias, a importância que essas infecções do trato genital desempenham no contexto do equilíbrio da mulher, principalmente no envolvimento significativo das suas complicações e no período gestacional onde suas consequências podem ser notadamente marcadas por comprometer o bem estar materno-fetal.

Simões relata que essas infecções também podem resultar em esterilidade na mulher e predispor à gravidez ectópica, que é responsável por 10% das mortes maternas em todo mundo. São mais freqüentes em mulheres com outras DST, em jovens, mulheres promíscuas e em recém-natos de mães infectadas.

A maioria dos estudos revisados, não revela incidência da *C. trachomatis*. Segundo Simões, as taxas encontradas variam entre 2,1 a 31,5%, no nosso país. A taxa em outros países incide entre 2 a 47% para endocervicite na gravidez por *Chlamydia*. Passos, refere incidência em gestantes de 4 a 76%.

Os *Mycoplasmas* são altamente prevalentes, podem ser assintomáticos e estão presentes em até 80% das mulheres com vaginose bacteriana. Mulheres saudáveis também podem ser colonizadas por *U. urealyticum* (Grattard, 1995; Hill, 1993). Segundo Robinson, esta taxa encontra-se em 10%. Camano refere que quanto maior a promiscuidade, maior chance de contaminação destes organismos.

Têm sido demonstradas taxas de colonização vaginal de até 30% para o *M. hominis* e de até 70% para *U. urealyticum*, dependendo da idade, raça, atividade sexual e nível socioeconômico das mulheres. São mais comuns nas mulheres grávidas do que nas não grávidas, e ainda menos freqüentes nas menopausadas, reforçando a possível influência dos hormônios sexuais na colonização do aparelho genital feminino. São mais freqüentes nas mulheres da raça negra, e menos freqüentes nas usuárias de métodos de barreiras (Simões).

Com relação ao *U. urealyticum*, Mc Cormack relata que o número de parceiros sexuais é um fator implicado no aumento das taxas de identificação do agente, isolando o germe em 6% das mulheres sem atividade sexual, passando para 75% naquelas com três ou mais parceiros.

PATOGENIA

Chlamydia trachomatis

As alterações patológicas da infecção por *C. trachomatis* no hospedeiro resultam reação inflamatória inicial com infiltrado de polimorfonucleares, particularmente nas superfícies epiteliais. Formação de pseudomembrana com reações celulares com depósitos de fibrina são observadas em caso de reação inflamatória intensa. Precocemente, a reação inflamatória é alterada para resposta celular predominantemente de mononucleares. Essa reação inflamatória pode persistir por longo tempo em pequena intensidade (caráter silencioso).

Fatores de virulência da *C. trachomatis* se apresentam como: capacidade de reconhecer nas células do hospedeiro sítios específicos para a ligação, a habilidade para induzir fagocitose e a capacidade de inibir a fusão com lisossomas celulares, dificultando a destruição intracelular do parasita (Washington, 1987).

C. trachomatis, mediante contato com uma célula do hospedeiro, tem o seu C. E. que parece induzir sua própria entrada por um processo de endocitose mediado por receptor. O C. E. ingerido se aloja em um fagossoma limitado por membrana que, por mecanismos desconhecidos, é capaz de evitar a fusão e a destruição por lisossomos primários da célula parasitada. Várias horas após a invasão da célula hospedeira, o C.E. se converte na forma vegetativa, o corpo reticular (C.R.). O C.R. é metabolicamente ativo e compete com a célula do hospedeiro pelos precursores metabólicos. É menos elétron-denso, e tem diâmetro de 500 – 900 nm.

Aproximadamente 12 horas após a invasão da célula hospedeira, o C.R. começa a se replicar por fusão binária. Após 24 horas os C.Rs formam “inclusões” visíveis dentro do fagossoma, limitado por membrana, cada uma contendo até

centenas de microrganismos. Durante as próximas 24-36 horas os C.R.s condensam em C.E.s, de modo que entre 60 a 72 horas a inclusão contém primariamente C.E.s. O processo pelo qual os C.E.s saem da célula hospedeira não é bem conhecido e pode incluir lise da célula hospedeira e extrusão de inclusões intactas sem que haja morte imediata da célula hospedeira (Barnes, 1997).

Mycoplasmas e Vírus da Imunodeficiência Humana

Em termos de *Mycoplasma*, foram isolados três espécies destes (*M. fermentans*, *M. penetrans* e *M. pirum*) em indivíduos com infecção pelo HIV. Esses *Mycoplasmas* têm sido implicados como supostos co-fatores na progressão para aids, através dos seguintes mecanismos: ativação dos sistema imune, produção de super antígenos que estimulam a liberação de citocinas, ou produção de radicais livres oxidativos. Esses três *Mycoplasmas* também são capazes de hidrolisar a arginina, causando uma depleção da mesma nos macrófagos e linfócitos e, portanto, diminuindo a citotoxicidade destas importantes células de defesa. Todavia, o exato papel destes *Mycoplasmas* na patogênese da infecção pelo HIV ainda não está bem esclarecido e vem sendo objeto de muitos estudos atualmente (Simões, 1999, p. 34).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Chlamydia trachomatis

A *C. trachomatis* no trato genital pode causar *doença inflamatória pélvica*, *linfogranuloma venéreo*, *uretrites não-gonocócicas*, *cervicites*, *salpingites*, *bartholinites* e *endometrites*, sendo a *uretrite*, a manifestação de infecção mais comumente observada em seres humanos (30 a 50% das uretrites não gonocócicas).

A *uretrite* se manifesta com prurido uretral associado com eritema do meato e aparecimento de gota viscosa matinal à compressão do pênis. Torna-se mais espessa, e amarelada, apresentando prurido uretral. No homem pode causar *epididimite* aguda, por infecção ascendente.

Em pacientes com relação anal, pode causar inflamação de mucosa retal resultando em *proctocolite* grave.

Nas mulheres cerca de 70% dos casos de infecção genital são assintomáticos. Quando sintomáticos cursam com disúria, polaciúria, urgência urinária e corrimento vaginal. No exame ginecológico, a cervicite apresenta-se com muco purulento e/ou colo friável, podendo aparecer sinusiorragia, sendo a infecção primária a nível de epitélio cilíndrico endocervical, ou ectrópio. Aí permanece como reservatório de infecção.

A *C. trachomatis* é responsável pela “*Síndrome uretral aguda*” que cursa com piúria abacteriúrica em mulheres jovens, sexualmente ativas (Barnes, 1997, p. 66; De Palo, 1996, p. 107).

A ascensão desta bactéria a partir do trato genital baixo ao endométrio e trompas, constituiu-se na complicação mais

grave e importante para mulheres em idade fértil, devido à possibilidade de evoluir para infertilidade e/ou esterilidade. Os sintomas são: febre, dor no baixo ventre, dor à palpação de útero e anexos e prostração. Pode evoluir para doença inflamatória pélvica, envolvendo o peritônio. A *síndrome de Firt-Hugh-Curtis*, causa dor, aumento de sensibilidade no quadrante superior direito do abdômen e ocasionalmente atrito hepático à ausculta, isto devido à inflamação peritonial com adesão capsular hepática. A *síndrome de Reiter* consiste em *conjuntivite*, *uretrite* e *artrite*.

Em gestantes portadoras de *C. trachomatis* os recém-nascidos podem infectar-se no momento da passagem pelo canal do parto, ocorrendo principalmente *conjuntivite* purulenta e *pneumonia* pós-natal, sendo então a causa mais comum de *pneumonia* até o 6º mês de vida. Esta transmissão vertical está comprovada em vários estudos (Barnes, 1997; Passos, 1995; De Palo, 1996).

Nas infecções oculares é responsável pelo *tracoma*, uma *cerato-conjuntivite* crônica que progride à cegueira quase sempre acompanhada por uma infecção bacteriana. Acredita-se que existam 400 milhões de pessoas com *tracoma* no mundo todo e 20 milhões estejam cegos por esta causa.

Mycoplasmas

Já os *Mycoplasmas* nas mulheres penetram no canal cervical e dali ascendem, provocando endometrite subclínica. Esta cria um ambiente hostil para a nidacção do ovo fecundado, causando portanto, esterilidade e conseqüente gravidez ectópica ou aborto habitual. É provável que eles sejam transportados pelos espermatozoides através de aderências, não interferindo, segundo De Palo (1996, p. 107), na motilidade e na sobrevivência dos mesmos. Porém não se tem certeza de que os *Mycoplasmas* sejam capazes de determinar modificações tubáreas e Camano (1998, p. 370) concorda com isto. É controverso, portanto, na literatura a infertilidade por estes organismos.

Estudos com laparoscopia têm isolado *M. hominis* das trompas de 11% das mulheres com salpingite e de apenas 3% das mulheres sem esta doença. Já o *U. urealyticum*, apesar de ter sido isolado de trompas acometidas, geralmente ocorre apenas na presença de outros patógenos conhecidos (Simões, 1999, p. 34).

Embora os *M. hominis* e *U. urealyticum* sejam freqüentemente isolados em vagina de mulheres com vaginose bacteriana, o papel exato dos mesmos não está claro. A vaginose bacteriana é caracterizada por um corrimento de odor fétido, resultante da substituição da flora vaginal normal por uma flora mista e complexa de germes, que inclui a *Gardnerella vaginalis*, várias bactérias anaeróbias e também o *M. hominis*. Parece que a ação dos *Mycoplasmas* na vaginose bacteriana seria decorrente da sua relação simbiótica com os outros microrganismos envolvidos (Simões, 1999, p. 32).

Na vagina o *M. hominis* atinge crescimento ótimo em pH alcalino, em condições areólicas, enquanto os *Ureaplasmas* preferem meio ácido (pH acima de 6,5) e ambiente anaeróbio

(Camano, 1998, p. 370). Podem ser identificados em abscessos das *glândulas* de *Bartholin*, em *vulvovaginites* e *anexites*.

Hector López (1995, p. 97), determina que dentre os fatores patológicos mais freqüentes da esterilidade estão as infecções cérvico-vaginais por *Chlamydias* e *Mycoplasmas* e propõe a inclusão de novos critérios diagnósticos, como o estudo e determinação destes agentes microbianos de rotina.

Os *Mycoplasmas* também acarretam no evolover da gravidez, maior morbidade materna e perinatal, e às vezes até morbidade neonatal (Camano, 1988, p. 370). Os *Ureaplasmas* têm sido isolados mais freqüentemente por fetos espontaneamente abortados e por bebês prematuros e natimortos, que por fetos obtidos por aborto induzido ou por bebês saudáveis (Robinson, 1998, p. 12).

O *Mycoplasma* nos casos de abortamento, trabalho de parto prolongado e amniorrex prematura, aumenta a possibilidade de infecção pós-aborto e pós-parto, incluindo a corioamniotite. Há correlação com quadros febris da parturição (Camano, 1988, p. 370).

No trabalho de Grathard (1995), foram analisadas 208 gestantes para colonização de *M. hominis* e *U. urealyticum* na cérvico-vagina. 100 mulheres no parto apresentaram positividade (48,1%). Destas, 38% de neonatos apresentaram secreção gástrica positiva para *Mycoplasma* e *Ureaplasma*. As linhagens eram semelhantes em mães e filhos, demonstrando, desta forma, a importância da transmissão vertical. A rotura prematura de membranas ovulares foi significativamente associada à colonização de mulheres para *U. urealyticum*.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Chlamydia trachomatis

A carência de recursos financeiros e técnicos para realizar um bom diagnóstico laboratorial dificultou a sua pesquisa no Brasil. O emprego de anticorpos monoclonais e da imunofluorescência direta na década de 80 veio facilitar a realização de trabalhos, sendo um método rápido, sensível, específico e de menor custo. Somente a partir de 1986, no Brasil identificou-se a *C. trachomatis* mediante cultura em células vivas [células de *Mc Coy*] (Cattapan, 1995, p.12).

O diagnóstico baseia-se na identificação da própria bactéria ou de algum indício da sua presença. A citologia em esfregaços corados por *Giemsa* tem sensibilidade diagnóstica muito baixa, ao redor de 20%, portanto uma citologia negativa não pode afastar o diagnóstico de uma infecção clamidiana. A sorologia é altamente sensível, porém muito pouco específica.

A cultura é o método diagnóstico mais preciso, considerado o padrão-ouro para identificação da *C. trachomatis*. Entretanto, seu custo extremamente elevado e a necessidade de utilização de técnicas sofisticadas, com meios de cultura em células vivas, tornam este método impraticável dentro da realidade brasileira.

As técnicas de detecção antigênica por amplificação do DNA da *C. trachomatis* (P.C.R. e L.C.R.), têm assumido importante papel diagnóstico na rotina clínica dos países

desenvolvidos, apresentando sensibilidade e especificidade superiores às culturas em células de *Mc Coy*, estando contudo, o seu emprego muito restrito para a nossa realidade.

Na prática, o método diagnóstico mais factível, e com resultados aceitáveis é a pesquisa através da imunofluorescência direta. Este método consiste na identificação dos corpúsculos elementares em material endocervical, através de anticorpos monoclonais fluorescentes, visibilizados com auxílio de microscópio ótico.

Coleta de amostras

Utiliza-se geralmente uma zaragatoa. A haste deve ser de material inerte (metal ou plástico). Também podem ser usadas escovas de biópsias. A zaragatoa é inserida no canal endocervical e/ou uretral a 1,5 cm com movimentos circulares. Antes o muco cervical é retirado com um *swab* alginatado de dracon ou tamponado.

O meio de transporte de material para cultura pode conter soluções salinas tamponadas, sucrose e antibióticos que não inibam o crescimento de *C. trachomatis* como vancomicina, gentamicina e nistatina. Muitos laboratórios acrescentam soro bovino fetal para aumentar o rendimento das amostras. A *C. trachomatis* em amostras clínicas tem viabilidade limitada em temperaturas acima de -70°C .

Uma vez coletadas, as amostras devem ser refrigeradas com gelo ou 4°C e inoculadas na cultura de células dentro de 48 horas. Se tiverem que ser armazenadas por longos períodos, devem ser congeladas a temperaturas abaixo de -70°C (Barnes, 1997, p.78).

Cultura de células

As amostras congeladas devem ser aquecidas a 37°C e homogeneizadas. Elas são inoculadas sobre a superfície de fileiras confluentes de camadas de células susceptíveis. Habitualmente se utilizam linhagens de células *Mc Coy*. As camadas de células inoculadas são centrifugadas a $30 - 35^{\circ}\text{C}$ e a 2.000 – 3.000 g para aumentar a sensibilidade da cultura.

Após a inoculação e centrifugação a camada de célula é coberta com meio de crescimento. A cicloeximida adicionada, aumenta o número e tamanho das inclusões clamídicas. As inclusões características podem ser observadas após incubação das células inoculadas durante 48 a 72 horas. As inclusões podem ser visualizadas pela coloração com iodo *Geimsa*, laranja acridina, conjugado monoclonal com fluoresceína, anticorpos monoclonais anticlamídia conjugado com enzimas. Estudos sugerem que um único raspado do canal cervical pode detectar 70% dos casos de infecção por *C. trachomatis*. A sensibilidade é aumentada com material da uretra (Barnes, 1997, p. 78).

Detecção por Imunofluorescência Direta

Esta técnica utiliza um ou mais anticorpos monoclonais conjugados com moléculas fluorescentes contra a principal proteína da membrana externa da *C. trachomatis*. A sua sensibilidade atinge 95% e a especificidade é de 100%. O teste é considerado positivo na presença de pelo menos 10 corpos elementares extracelulares que aparecem como pontinhos pequenos de coloração verde-maçã fluorescente, de média a brilhante, com margens lisas e formas de disco (Barnes, 1997, p. 81).

Ensaio Imunoenzimático

Detecta os componentes clamidianos utilizando um segundo anticorpo específico, marcado com uma enzima. Após a incubação deste preparado, adiciona-se um substrato enzimático para gerar um produto corado, que pode ser detectado visualmente ou fotometricamente. Os E.I.A, como a I.F.D, são menos sensíveis que os métodos de cultura; são também, um pouco menos específicos que a I.F.D. As vantagens do E.I.A incluem a possibilidade de rastreamento de um grande número de pacientes, dispensando pessoal altamente qualificado para a interpretação do exame. Os testes são limitados a amostras locais potencialmente sem contaminação com a flora gastrointestinal, pois as bactérias deste sítio contêm polissacarídes com os mesmos determinantes antigênicos clamidianos. Aceita-se o resultado positivo inicial se o E.I.A for adequadamente bloqueado por presença de anticorpos que inibem a reação clamídica específica. Todos os resultados positivos são considerados presuntivos e devem ser confirmados.

Sorologia

O anticorpo contra *C. trachomatis* aparece geralmente após a infecção e persiste por anos.

O teste de fixação do complemento utiliza antígenos do grupo clamídiano para detecção de anticorpos séricos de qualquer membro desse gênero, tendo então, pequena sensibilidade e baixa especificidade para o gênero.

A microimunofluorescência demonstra a *Clamidia* diretamente no soro da paciente. Baseia-se na detecção da reação antígeno-anticorpo evidenciada pela formação de cor em substituto cromogênico. O diagnóstico é rapidamente realizado, porém requer técnica especializada e aparelhos específicos. Disponível temos o teste de ELISA (*Enzym Linked Immunosorbent Assay*), que apresenta sensibilidade de 86 a 96 %.

Esfregaço de Papanicolaou

Nesta técnica é realizado esfregaço de material cervical, que então é corado pelo método de Papanicolaou. É pouco sensível, pois as alterações citológicas da infecção por *C. trachomatis* são inespecíficas. O achado de células inflamatórias

pode indicar a necessidade de exame específico para *Chlamydia*.

Sonda de ácido nucléico e testes de amplificação

Os testes de DNA amplificado (P.C.R. e L.C.R.) são mais sensíveis que a cultura para as cervicites e uretrites. Esses métodos envolvem a detecção de seqüências específicas de nucleotídeos clamídicos e o uso de tecnologias diferentes amplifica a seqüência detectada. São capazes de detectar até uma única partícula plasmídica de *C. trachomatis*.

Embora caros, aumentam a capacidade de diagnóstico desta infecção, com sensibilidade de 98,0 a 99,0%.

Atualmente a captura híbrida é um dos exames mais sensíveis no diagnóstico da *C. trachomatis*. Por meio de técnica genética, consegue-se detectar a presença de pequena quantidade dessa bactéria no início da infecção. A coleta de amostras se faz através da colocação de um espelho vaginal, seguido de remoção do excesso de muco cervical com *swab* de algodão. É inserida uma escova estéril endocervical com movimentos rotatórios, sendo retirada e colocada em um tubo que contém um líquido para o transporte de agentes etiológicos. Desse modo podem permanecer até duas semanas até serem analisados no laboratório.

Outros materiais para diagnóstico

Pesquisas com sedimento urinário, têm sido realizadas nos últimos anos. Em mulheres, este exame é menos sensível que o exame ginecológico com esfregaços de endocérvice e uretra. A vantagem consiste em ser não invasivo para coleta de amostras. Espera-se deste que se torne o material de escolha para exames iniciais de rastreio (Barnes, 1997, p. 85).

Mycoplasmas

O diagnóstico clínico é praticamente impossível de ser reconhecido, pois não existem características específicas e também porque estes microorganismo estão envolvidos com patologias multicausais. Não são visíveis pela coloração de Gram (pois são muito pequenos), não crescem adequadamente nos meios de cultura convencionais.

A coleta de material deve ser adequada, devidamente transportada e armazenada, sendo o laboratório bastante experiente (Simões, 1999, p. 37).

Como os *Mycoplasmas* possuem baixa atividade biossintética, eles necessitam de meios de cultura complexos, com soros ricos em ácidos graxos e colesterol. A uréia constitui fator de crescimento fundamental para *U. urealyticum*. O material coletado na vagina, cérvice, uretra ou sedimento urinário, deve permanecer por no máximo três dias em meio de sucrosserofosfato a 4° C. Após este período pode ser estocado em nitrogênio líquido. No momento do uso deve ser descongelado em banho-maria.

No instante da realização da cultura retira-se 0,2 ml da amostra, que é então diluída em série, até o título de 10^3 ucc/ml (*Unit Color Changing*). O meio de cultura deve ser líquido e enriquecido com 0,1% de uréia, para se determinar cepa T de *U. urealyticum*, e 0,5% de arginina, para *M. hominis* (Hara, 1999).

As colônias são bem pequenas, com tamanho variando entre 0,01 e 0,06 ml, transparentes, de superfície granulosa, com a forma característica de “ovo frito”, sendo a parte periférica bem menos densa.

A identificação das espécies de micoplasma pode ser realizada através de séries bioquímicas e emprego de anti-soros contendo anticorpos específicos. O *U. urealyticum* pode ser identificado bioquimicamente por sua capacidade de hidrolisar uréia, com produção de amônia. Já o *M. hominis* pode ser caracterizado por imuno-difusão dupla e inibição de crescimento. Os *Mycoplasmas* são os únicos organismos entre as bactérias que não crescem em presença de anticorpos específicos. Podem ser feitas também reação de fixação de complemento e hemaglutinação indireta, sendo esta última mais sensível e específica que a reação de fixação de complemento (Hara, 1999).

TRATAMENTO

Chlamydia trachomatis

De acordo com as normas do Central for Disease Control and Prevention (C.D.C) dos Estados Unidos, os antibióticos de primeira escolha para o tratamento de infecções por *Chlamydia* são a azitromicina e a doxiciclina. Porém diversos antimicrobianos possuem ação eficaz contra a *C. trachomatis* como a tetraciclina, eritromicina, sulfonamida e a rifampicina, contudo já foi demonstrado resistência a esses antibióticos. O quadro abaixo demonstra os esquemas terapêuticos mais usados atualmente:

A azitromicina acrescenta a vantagem prática da comodidade posológica, pois é administrada em dose única, com resultado de cura de até 98% (Varela,2000).

Um dos tratamentos de escolha na gravidez é o estearato de eritromicina, uma vez que a tetraciclina e seus derivados estão contra-indicados nesse período. Outra alternativa seria o uso da amoxicilina, especialmente para aquelas mulheres com

maior intolerância gástrica (Simões, 1998, p. 20). A desvantagem do uso da eritromicina consiste na possível presença de efeitos colaterais no trato gastro-intestinal tais como náuseas, vômitos e epigastralgia que contribuem em muitos casos para a interrupção do tratamento. Estudos recentes de Brush e Rosa revelam que não há diferença nos riscos na mãe e no feto, entre azitromicina e eritromicina como participantes da mesma categoria B para uso na gravidez. É fundamental que seja(m) também tratado(s) o(s) parceiro(s) sexual(is) da paciente.

Mycoplasmas

Todos os *Mycoplasmas humanos* são sensíveis às tetraciclinas. Recomenda-se que os parceiros sejam tratados com tetraciclina 1 a 2 g ao dia por 7 a 15 dias. A atividade sexual deve ser interrompida durante a terapia, e os parceiros investigados. Deve-se lembrar que na gravidez utiliza-se eritromicina 250 a 500 mg de 6/6 horas por 10 dias a 3 semanas.

A lincomicina e provavelmente a clindamicina são eficazes para o *M. hominis*, mas não em relação ao *U. urealyticum*. Inversamente, a eritromicina é ativa para *U. urealyticum* e de pouco valor nas infecções devidas ao *M. hominis*.

A doxiciclina consiste em bom tratamento para os *Mycoplasmas*, nas doses de 100 mg V.O de 12/12 horas por 7 a 10 dias.

Rylander e Hallander demonstraram que *U. urealyticum* e *M. hominis* são sensíveis a azitromicina, sendo os *M. hominis* menos sensíveis que os *U. urealyticum*. Steigrimsson obteve 81% de cura em homens infectados por *U. urealyticum* com 1 grama de azitromicina via oral.

PREVENÇÃO E CONTROLE

A grande incidência, discreta sintomatologia, sérias complicações com seus altos custos e seqüelas, são poderosos argumentos no combate à infecção por estes agentes etiológicos.

A educação, a disponibilidade de pessoal e de material para a realização dos exames, podem motivar ações pessoais preventivas, incluindo uso do preservativo, já que a forma de transmissão é sexual. Segundo Simões (1999) o uso regular do

Quadro 1- Esquema de antibioticoterapia na *C. trachomatis*

ANTIBIÓTICO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	POSOLOGIA
Azitromicina	V.O.	1 g dose única, fora das refeições
Doxiciclina	V.O.	100 mg de 12/12 horas por 10 dias
Ofloxacina	V.O.	300 mg de 12/12 horas por 10 dias
Tetraciclina	V.O.	500 mg de 6/6 horas por 10 dias

Fonte: Linhares- Atualidades Terapêuticas em DST, 1997

preservativo retarda a colonização genital, dificultando desta forma, as possíveis infecções causadas por *C. trachomatis*, *M. hominis* e *U. urealyticum*.

Na suspeita clínica da infecção por *C. trachomatis*, mesmo sem disponibilidade de exames laboratoriais, devemos fazer o tratamento no intuito de prevenir as suas complicações e seqüelas, sendo esta a abordagem sindrômica preconizada pelo Ministério da Saúde no Brasil.

RESULTADOS

A amostra constituiu-se de 100 pacientes de clínica privada da cidade de Teresópolis-RJ.

A positividade para *U. urealyticum* isoladamente foi de 27 pacientes (27%), e para *M. hominis* também isoladamente foi de 2 pacientes (2%). Não foi encontrada nenhuma paciente apenas com *C. trachomatis* (0%). Uma paciente possuía associação de *U. urealyticum* e *M. hominis* (1%), 4 pacientes possuíam associação de *C. trachomatis* com *U. urealyticum* (4%) e em 1 paciente estavam presentes as 3 bactérias pesquisadas (1%). Assim a positividade envolvendo a *C. trachomatis* foi 5/100 (5%). A endocérvice de 65 pacientes encontrava-se negativa para as bactérias referidas (65%). A maior frequência, então foi para *U. urealyticum* (33%).

Das 4 pacientes com *M. hominis* positivo, todas apresentavam leucorréia como queixa principal da consulta, negavam passado de DST e referiam parceiro sexual único e fixo, tinham idade entre 19 e 30 anos, eram da cor branca e apresentavam citologia com padrão inflamatório. Três pacientes (75%) deste grupo, utilizavam anticoncepcional oral como método contraceptivo, enquanto uma paciente (25%) era usuária de DIU. No exame ginecológico 2 (50%) apresentavam mácula rubra com muco turvo e 2 (50%) apresentavam muco transparente. Todas obtiveram excelente resposta com uso de 1 g V.O de azitromicina, sendo encontrados resultados negativos na coleta de controle.

As pacientes com *C. trachomatis* positiva, foram 5 (5%). Todas de cor branca, não utilizavam preservativos e não tinham passado de DST. A idade variou entre 17 e 35 anos. Três pacientes (60%) apresentavam mácula rubra e sensibilidade dolorosa ao toque com queixa de leucorréia e 2 (40%) mantinham colo uterino de aspecto clínico normal e toque bimanual indolor, sendo o motivo de consulta a rotina. Todas também responderam excelentemente ao uso de 1 g V.O de azitromicina, sendo constatados exames negativos no retorno. A citologia de 4 pacientes (80%) era padrão inflamatório, enquanto que uma (20%) diagnosticou ASCUS (alteração de significado não determinada em células escamosas) que foi repetida e após tratamento apresentou normalidade no laudo citológico. Duas pacientes (40%) utilizavam anticoncepcional oral, 1 (20%) coito interrompido e 2 (40%) não utilizavam métodos contraceptivos.

A paciente com associação das 3 bactérias tinha 23 anos, era solteira, branca, não tinha hábito do uso do preservativo, negava passado de DST, tinha como motivo principal de consulta, a presença de leucorréia. No seu exame ginecológico

apresentava colo com mácula rubra, muco turvo e sensibilidade dolorosa ao toque. Foi tratada com a medicação proposta, sendo que no controle o *U. urealyticum* permanecia positivo e foi, então, medicada com doxiciclina na dose de 100 mg V.O. de 12/12 horas por 10 dias com resposta satisfatória ou seja negatificação após controle do segundo tratamento.

Passaremos a analisar em seguida a pesquisa de *U. urealyticum* na qual obtivemos maior prevalência.

A maioria das mulheres se encontrava na faixa etária de 20 a 29 anos (45,4% do total das positivas).

Quanto ao estado civil 60% dos casos positivos eram mulheres solteiras e 40% eram casadas.

Quanto à cor da pele das pacientes, 97% eram brancas, sendo positivas ou não.

No item salários, a maioria absoluta das pacientes tinha remuneração acima de 6 salários mínimos (76% do total de positivos e negativos).

Observamos que quanto ao uso do preservativo 83% das pacientes totais não faziam uso; destas, 36,1% foram positivas, 90% de todas as pacientes não referiram passado de DST.

O corrimento vaginal foi o maior responsável pela procura da consulta nos dois grupos de pacientes (51,4% das positivas e 56,6% das negativas). Seguiu-se a consulta de rotina, em 31,4% das positivas e 33,8% das negativas. Sessenta e seis por cento das positivas e 75,4% das negativas apresentavam colo uterino normal ao exame clínico.

O muco cervical em 82,9% das pacientes positivas encontrava-se transparente e o toque bimanual não era doloroso em 77,1 % do grupo positivo.

No resultado da colpocitologia corada, não foi encontrado padrão específico para *U. urealyticum*, porém 54,3% das positivas acusaram padrão inflamatório inespecífico ou bacteriano, seguidas de 14,3% com cervicite e 14,3% só com presença de *clue cells*.

A vulva de 94% das pacientes totais, encontrava-se normal. O corrimento vaginal de 60% das positivas era de cor branca e não bolhoso, e a sexarca de 80% das positivas iniciou-se até os 19 anos.

Em 39,4% das pacientes positivas, o método contraceptivo utilizado era o anticoncepcional hormonal oral e 27,3% não usavam nenhum método contraceptivo.

Todas as pacientes positivas para quaisquer uma das bactérias objetos deste estudo, receberam prescrição de 1 g de azitromicina via oral em dose única, com orientação para ingerir uma hora antes ou duas horas depois da alimentação e foram também orientadas para que seus parceiros procurassem atendimento médico específico. Em 6 (15,2%) pacientes com *U. urealyticum* positivo, a coleta de controle demonstrou positividade para esse microrganismo, sendo então as pacientes medicadas com doxiciclina 100 mg via oral a cada 12 horas por 10 dias seguidos, tendo a coleta sido realizada em período de no mínimo 15 dias e sob normas de relação vaginal com preservativo ou sem coito vaginal, obtendo todas elas controle negativo.

Uma vez que os microrganismos são similares em sua transmissão e patogenia optaremos por apresentar daqui por diante os resultados positivos conjuntamente em tabelas, para melhor entendimento.

Tabela 1 – Distribuição da amostra segundo faixa etária para os microrganismos pesquisados. Teresópolis, RJ. 2000

Faixa Etária	Positivo		Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
15-19	4	11,5	2	3,1	6	6,0
20-24	8	22,8	17	26,2	25	25,0
25-29	8	22,8	13	20,0	21	21,0
30-34	3	8,6	13	20,0	16	16,0
35-39	3	8,6	9	13,8	12	12,0
40-44	6	17,1	8	12,3	14	14,0
45-49	3	8,6	3	4,6	6	6,0
Total	35	100,0	65	100,0	100	100,0

Fonte: Dados do questionário tabulados pela autora

Tabela 2 – Distribuição da amostra segundo a cor da pele para os microrganismos pesquisados.. Teresópolis, RJ. 2000

Cor	Positivo		Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Branca	35	100,0	62	95,4	97	97,0
Preta	-	-	1	1,5	1	1,0
Parda	-	-	2	3,1	2	2,0
Total	35	100,0	65	100,0	100	100,0

Fonte: Dados do questionário tabulados pela autora

Tabela 3 – Distribuição da amostra segundo estado civil para os microrganismos pesquisados. Teresópolis, RJ. 2000

Estado civil	Positivo		Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Solteira	21	60,0	29	44,6	50	50,0
Casada	14	40,0	35	53,9	49	49,0
Viúva	-	-	1	1,5	1	1,0
Total	35	100,0	65	100,0	100	100,0

Fonte: Dados do questionário tabulados pela autora

Tabela 4 – Distribuição da amostra segundo renda familiar para os microrganismos pesquisados. Teresópolis, RJ. 2000

Salários ¹	Positivo		Negativo		Total		
	n	%	n	%	n	%	
1-2	2	5,7	1	1,5	3	3,0	
3-5	4	11,4	17	26,2	21	21,0	
6-10		18	51,4	14	21,5	32	32,0
>10		11	31,5	33	50,8	44	44,0
Total		35	100,0	65	100,0	100	100,0

Fonte: Dados do questionário tabulados pela autora. ¹ Salário mínimo na época do estudo=R\$ 136,00 (cento e trinta e seis reais)

Tabela 5 - Distribuição da amostra segundo a sexarca para os microrganismos pesquisados. Teresópolis, RJ. 2000

Sexarca	Positivo		Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
10 – 14	2	5,7	3	4,6	5	5,0
15 – 19	26	74,3	36	55,4	62	62,0
20 – 24	7	20,0	22	33,8	29	29,0
25 – 30	-	-	4	6,2	4	4,0
Total	35	100,0	65	100,0	100	100,0

Fonte: Dados do questionário tabulados pela autora

Tabela 6 - Distribuição dos resultados segundo o método contraceptivo utilizado para os microrganismos pesquisados. Teresópolis, RJ. 2000

Método contraceptivo	Positivo		Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Anticoncepcional	15	42,9	26	40,0	41	41,0
Preservativo	3	8,6	6	9,2	9	9,0
Coito interrompido	1	2,8	1	1,5	2	2,0
D.I.U.	2	5,7	1	1,5	3	3,0
Vasectomia parceiro	-	-	2	3,0	2	2,0
Laqueadura tubárea	5	14,3	7	10,8	12	12,0
Histerectomia sub-total	-	-	1	1,5	1	1,0
Sem método	9	25,7	21	32,5	30	30,0
Total	35	100,0	65	100,0	100	100,0

Fonte: Dados do questionário tabulados pela autora

Tabela 7 – Distribuição da amostra segundo uso de preservativos nas relações sexuais para os microrganismos pesquisados. Teresópolis, RJ. 2000

Uso de preserv.	Positivo		Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Rotineiramente	5	14,3	12	18,5	17	17,0
Não	30	85,7	53	81,5	83	83,0
Total	35	100,0	65	100,0	100	100,0

Fonte: Dados do questionário tabulados pela autora

Tabela 8 – Distribuição da amostra segundo relato de passado de DST . Teresópolis, RJ. 2000

Passado DST	Positivo		Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Sim	3	8,6	7	10,8	10	10,0
Não	32	91,4	58	89,2	90	90,0
Total	35	100,0	65	100,0	100	100,0

Fonte: Dados do questionário tabulados pela autora

Tabela 9 - Distribuição da amostra segundo motivo principal de consulta para os microrganismos pesquisados. Teresópolis, RJ. 2000

Queixa principal	Positivo		Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Rotina	11	31,4	22	33,8	33	33,0
Corrimento vaginal	18	51,4	37	56,9	55	55,0
Dor pélvica	3	8,6	4	6,2	7	7,0
Prurido vulvovag.	3	8,6	2	3,1	5	5,0
Total	35	100,0	65	100,0	100	100,0

Fonte: Dados do questionário tabulados pela autora

Tabela 10 - Distribuição da amostra segundo aparência da vulva ao exame físico clínico para os microrganismos pesquisados. Teresópolis, RJ. 2000

Aparência da Vulva	Positivo		Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Normal	32	91,4	62	95,4	94	94,0
Hiperemiada	3	8,6	3	4,6	6	6,0
Total	35	100,0	65	100,0	100	100,0

Fonte: Dados do questionário tabulados pela autora

Tabela 11- Distribuição da amostra segundo aparência do conteúdo vaginal ao exame físico clínico para os microrganismos pesquisados. Teresópolis, RJ. 2000

Aparência do conteúdo vaginal	Positivo		Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Normal	10	28,5	27	41,5	37	37,0
Corrimento branco	21	60,0	32	49,2	53	53,0
Corrimento bolhoso	3	8,6	4	6,2	7	7,0
Corrimento amarelado	1	2,9	2	3,1	3	3,0
Total	35	100,0	65	100,0	100	100,0

Fonte: Dados do questionário tabulados pela autora

Tabela 12 - Distribuição da amostra segundo aparência do colo ao exame físico clínico para os microrganismos pesquisados. Teresópolis, RJ. 2000

Aparência do colo	Positivo		Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Normal	23	65,7	49	75,4	72	72,0
Mácula rubra	11	31,4	15	23,1	26	26,0
Friável	1	2,9	1	1,5	2	2,0
Total	35	100,0	65	100,0	100	100,0

Fonte: Dados do questionário tabulados pela autora

Tabela 13 -Distribuição da amostra segundo aparência do muco cervical para os microrganismos pesquisados. Teresópolis, RJ. 2000

Aparência do muco	Positivo		Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Transparente	29	82,9	63	96,9	92	92,0
Turvo	6	17,1	2	3,1	8	8,0
Total	35	100,0	65	100,0	100	100,0

Fonte: Dados do questionário tabulados pela autora

Tabela 14 - Distribuição da amostra segundo sensibilidade ao toque bimanual para os microrganismos pesquisados. Teresópolis, RJ. 2000

Sensibilidade	Positivo		Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Doloroso	8	22,9	3	4,6	11	11,0
Não doloroso	27	77,1	62	95,4	89	89,0
Total	35	100,0	65	100,0	100	100,0

Fonte: Dados do questionário tabulados pela autora

Tabela 15 - Distribuição dos resultados da colpocitologia corada para os microrganismos pesquisados. Teresópolis, RJ. 2000

Resultados	Positivo		Negativo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Inflamatório bacteriano	5	14,3	5	7,7	59	10,0
Inflamatório inespecífico	14	40,0	37	56,9	51	51,0
Clue cells	5	14,3	5	7,7	10	10,0
Cervicite	5	14,3	15	23,1	20	20,0
Ascus	1	2,9	2	3,1	3	3,0
Cogumelos	4	11,3	1	1,5	4	4,0
Cogumelos + clue cells	1	2,9	-	-	1	1,0
Total	35	100,0	65	100,0	100	100,0

Fonte: Dados do questionário tabulados pela autora

Tabela 16 - Distribuição da amostra segundo freqüência dos microrganismos pesquisados na endocérvice. Teresópolis, RJ. 2000

Microorganismo	Positivo	%
<i>U. urealyticum</i>	27	27,0
<i>M. hominis</i>	2	2,0
<i>C. trachomatis</i>	0	0
<i>U. urealyticum</i> + <i>M. hominis</i>	1	1,0
<i>U. urealyticum</i> + <i>C. trachomatis</i>	4	4,0
<i>U. urealyticum</i> + <i>C. trachomatis</i> + <i>M. hominis</i>	1	1,0
Total	35	35,0

Fonte: Dados do questionário tabulados pela autora

DISCUSSÃO

O trabalho foi motivado pela carência de dados na literatura que indiquem a frequência no nosso país de *C. trachomatis*, *U. urealyticum* e *M. hominis*, na endocérvice de mulheres no menacme. Como são microrganismos potencialmente sexualmente transmissíveis e que podem evoluir para complicações com seqüelas importantes e já referidas anteriormente, consideramos oportuna a discussão dos nossos resultados comparativamente aos de outros autores, mesmo que estrangeiros. Não encontramos dados de frequência fora do período de menacme.

A clínica privada onde foi realizado o estudo está localizada no município de Teresópolis-RJ. Com uma população de aproximadamente 150.000 habitantes, Teresópolis é uma cidade serrana com altitude de 871 metros, distante 91 Km do município do Rio de Janeiro e que tem como atividades principais agricultura, indústria e turismo. Possui Faculdades de Medicina e de Enfermagem ligadas a um Hospital Universitário. Vários outros cursos universitários também estão presentes na cidade.

Discutindo os nossos resultados, a frequência para *U. urealyticum* isoladamente foi de 27 pacientes (27%) e para *M. hominis* foi de 2 pacientes (2%). Não foi encontrada nenhuma paciente apenas com *C. trachomatis* (0%). Uma paciente possuía associação de *U. urealyticum* com *M. hominis* (1%), 4 pacientes possuíam associação de *C. trachomatis* com *U. urealyticum* (4%) e em 1 paciente estavam presentes os 3 microrganismos pesquisados (1%). A endocérvice de 65 pacientes encontrava-se negativa para as bactérias referidas (65%). A maior frequência, então, foi para *U. urealyticum* (33%).

Em termos de titulação das pacientes detectadas positivas para *U. urealyticum*, 24 (73%) tinham acima de 10.000 colônias e 9 (27%) estavam abaixo de 10.000 colônias. Para *M. hominis*, 2 (50%) pacientes apresentavam titulação acima de 10.000 colônias e 2 (50%) pacientes permaneceram abaixo de 10.000 colônias.

Ross (1988) relata grávidas com *U. urealyticum* em 34,6 a 42,7% e *M. hominis* em 6,5 a 11,5%. Reid (1993) refere taxas para *U. urealyticum* em 61% e para *M. hominis* em 18% das pacientes pesquisadas. Linhares e outros (1996) identificaram 12% de frequência de *C. trachomatis* em mulheres assintomáticas, atendidas no Hospital Universitário de São Paulo. Rodrigues e outros, em trabalho realizado no setor de ginecologia do Instituto Fernandes Figueira, encontraram 33% de positividade por teste de imunofluorescência direta para *C. trachomatis*. Simões e Giraldo (1998) em São Paulo diagnosticaram *C. trachomatis* em 2,1% das gestantes pesquisadas. Em outro estudo evidenciaram taxa de colonização vaginal de até 30% para *M. hominis* e 70% para *U. urealyticum*. Linhares pesquisando *C. trachomatis*, também em São Paulo detectou presença em 12% de mulheres assintomáticas. Hara refere frequência de 2,3% para *M. hominis* e *U. urealyticum* em mulheres sexualmente ativas assintomáticas. Lowe e outros em trabalho com gestantes apresentaram frequência de 13 e 19% para *U. urealyticum* e *M. hominis* respectivamente. Varella e

outros (2000) encontraram positividade para *C. trachomatis* em 18,8% de mulheres de um serviço público no município de Pirai – RJ e 18% em clínica privada deste mesmo município. Bastos (2000) em amostra de 123 pacientes, sendo 58 gestantes e 65 não gestantes em clínica privada no Rio de Janeiro, detectou positividade para *C. trachomatis* em 3,4% das gestantes e 3% em não gestantes. Para *M. hominis* e *U. urealyticum*, as gestantes tiveram positividade de 18,96% e as não gestantes 16,9% neste último estudo.

Como pode ser facilmente observado os resultados são bem diferentes, segundo os diversos autores citados, variando de 2,1% a 33% a frequência para *C. trachomatis*, 12% a 70,6% para *U. urealyticum*, e 2,3% a 30% para *M. hominis*. Talvez as populações também sejam bem diferentes.

Em relação à faixa etária, observamos maior frequência entre 20 e 29 anos (45,6%) do total das positivas, coincidindo com a idade da maioria das pacientes pesquisadas (46%). Se compararmos com o número de pacientes positivas e negativas da mesma faixa etária, a maior frequência esteve entre 15 a 19 anos (66%). Miranda e outros encontraram 8% de positividade para *C. trachomatis* na endocérvice de adolescentes de 15 a 19 anos no Espírito Santo. Em outra pesquisa, este mesmo autor revela maior frequência de positividade para *C. trachomatis* (10 a 15%) em mulheres com menos de 20 anos. De acordo com pesquisas (Weström, Miranda), a prevalência deste microrganismo em jovens estudantes nos EUA é de 9 a 23%. Na Europa este índice é em torno de 3,9 a 20%, sendo especificamente na Suécia 1,3 a 2,4%. Varella e outros (2000) identificaram maior positividade para *C. trachomatis* entre pacientes de 24 a 29 anos (30% do total das positivas). Bastos evidenciou maior percentual de positividade de pacientes não grávidas entre 25 a 39 anos e grávidas entre 20 a 29 anos.

Quanto à cor da pele das pacientes, somente 3% das inseridas na nossa pesquisa não eram brancas. Gostaríamos de comentar que as pacientes dessa clínica privada são predominantemente de cor branca. Todas as positivas (35%), eram brancas. Acreditamos que em relação a este tópico, estes dados não traduzam a realidade, pois trabalhos de Monif e Mc Cormack evidenciaram, em pesquisas distintas, uma maior frequência de *M. hominis* em pacientes de cor preta. Simões também encontrou maior prevalência de *U. urealyticum* e *M. hominis* em mulheres pretas.

Ao analisarmos o estado civil, 60% das pacientes positivas eram solteiras e 40% casadas. No grupo das mulheres negativas 44,6% eram solteiras, 53,9% casadas e 1,5% viúvas. É possível imaginar que as pacientes solteiras tenham positividade maior devido à maior possibilidade para atividade sexual e variação de parceiros, ficando mais expostas a riscos de contaminação sexual. Todavia em nosso estudo devido talvez ao pequeno número de pacientes não foi significativa essa diferença.

Quanto à distribuição da amostra segundo a renda familiar, encontramos 76% das pacientes totais com salários superiores a 6 salários mínimos, sendo a positividade neste grupo de 38,2%. Gostaríamos de lembrar que a pesquisa foi realizada em clínica privada, sendo as pacientes conveniadas ou particulares. Apenas 24% das pacientes na amostra geral ganhavam

menos de 5 salários mínimos e a positividade neste grupo foi de 25%.

Analisando o início da atividade sexual, 74,3% das pacientes positivas encontravam-se entre 15 e 19 anos, 20% entre 20 e 24 anos e 5,7% abaixo dos 14 anos. Tibúrcio (1997) e Varella e outros (2000) apontam em seus trabalhos que a sexarca mais freqüente também ficou entre 15 e 19 anos.

Segundo o método contraceptivo utilizado, 25,7% das mulheres do grupo positivo não utilizavam quaisquer métodos. O mais freqüente neste grupo foi o anticoncepcional hormonal oral perfazendo 42,9%. Somente 8,6% das positivas utilizavam a camisinha de modo rotineiro, o que não quer dizer que sempre as utilizavam. Observamos que das usuárias destas, 29,4% eram positivas e 70,6% eram negativas, estando em conformidade com estudos de Simões que refere que mulheres usuárias de métodos de barreira são menos atingidas por estes microrganismos. Nenhuma mulher referiu uso do diafragma. Em 14,3% das positivas havia relato de laqueadura tubária e 5,7% eram usuárias de DIU. Podemos concluir que as usuárias de anticoncepcional oral geralmente não utilizam a camisinha estando mais sujeitas as DST. Rodrigues e outros em suas pesquisas evidenciaram que 64% das pacientes positivas negavam uso de métodos contraceptivos, 19% usavam anovulatórios, 3% laqueadura tubária, 3% métodos comportamentais, 1% DIU e 1% preservativo masculino.

Ao analisarmos a amostra segundo relato de passado de DST, 90% de todas as pacientes negavam DST prévia. Do grupo das positivas, 91,4% negavam passado de DST e somente 8,6% referiram DST prévia. Destas, 2 pacientes referiram passado de HPV e 1 paciente era portadora de herpes genital. No grupo das negativas, 7 pacientes (10,8%) tinham passado de DST (2 pacientes referiram HPV, 2 relataram candidíase vaginal transmitidas pelo marido (SIC), 1 caso de herpes genital, 1 caso de gonorréia e 1 caso tinha passado de herpes associado ao HPV). As infecções genitais mais encontradas no grupo das positivas na pesquisa de Rodrigues para *U. urealyticum* e *M. hominis* foram *Cândida* 15%, *Vaginose bacteriana* 8%, *HPV* 7%, *Sífilis* 2%, *Trichomoníase* 2% e infecção por *Chlamydia* 2%. Mc Cormack refere aumento de duas a três vezes em associação de *M. hominis* e *U. urealyticum* com certas infecções genitais como *Sífilis*, *Gonorréia* e *Trichomoníase*. Assim podemos afirmar que o relato de passado de DST/ infecção genital não diferiu, foi aproximadamente igual em ambos grupos (positivo/negativo).

Não sabemos se em nossa pesquisa estes dados refletem a realidade, pois algumas pacientes podem ter omitido passado de DST por constrangimento.

Na análise quanto ao uso de preservativos nas relações sexuais, a grande maioria no grupo de positivos e negativos não eram usuárias: (85,7 e 81,5%). Porém das pacientes que utilizavam rotineiramente o preservativo, 29,4% foram positivas e 70,6% foram negativas, estando estes dados, em conformidade com a literatura, que refere que os preservativos protegem contra a DST. Talvez a pergunta de nossa pesquisa não tenha sido bem formulada, pois constava o uso rotineiro do preservativo, o que não quer dizer que a paciente o usasse sempre, tampouco foi em nossa pesquisa enfocado desde

quando a paciente fazia uso desta, dando margem a dúvidas sobre relações sexuais desprotegidas. Pensamos que este dado é sempre um grande viés, na maioria das pesquisas.

Os principais motivos da consulta foram leucorréia (51,4%) e exame de rotina (31,4%) nas positivas, em conformidade com o grupo negativo. Não observamos outras queixas comuns em consultório de ginecologia como sangramento, atraso menstrual ou queixas de patologia mamária. Esta última talvez porque em nossa clínica contamos com o atendimento à especialidade de mastologia, sendo as pacientes indicadas para este consultório. Estes mesmos motivos da queixa principal também foram relatados na pesquisa de Varella e outros. Obtivemos 8,6% das pacientes positivas e 6,2% das pacientes negativas com relato de dor pélvica. Esta queixa portanto em nossa pesquisa não teve diferença entre o grupo positivo e negativo. Prurido vulvovaginal foi relatado por 8,6% das pacientes positivas.

Ao iniciarmos a inspeção da genitália externa, 91,4% das pacientes positivas não apresentavam quaisquer alterações. Neste grupo detectamos 8,6% com hiperemia vulvar, portanto este tópico não nos orienta para a presença dos microrganismos pesquisados.

Quando observamos a aparência do conteúdo vaginal antes da coleta de material, em 60% das positivas evidenciamos secreção branca, 28,5% conteúdo vaginal normal, 8,6% corrimento bolhoso e 2,9% secreção de coloração amarelada. No grupo das negativas 49,2% apresentou corrimento branco e 41,5% conteúdo vaginal normal. Linhares detectou presença de corrimento em 9% das mulheres positivas e 12% nas assintomáticas, mostrando, que muitas vezes, estes microrganismos comprometem o trato genital sem que o médico e a própria paciente percebam.

Ao observarmos a distribuição da amostra segunda à aparência do colo ao exame especular, 65,7% permanecia normal no grupo das positivas. Em 31,4% foi visualizada mácula rubra e em 2,9% o colo uterino apresentava-se friável. O muco cervical em 82,9% das pacientes positivas estava transparente e somente em 17,1% encontrava-se turvo. Nas pacientes negativas 96,9% do muco estava transparente e 3,1% turvo. Ressaltamos mais uma vez que o exame ginecológico da paciente portadora destes microrganismos geralmente não nos orientou para a presença dos mesmos, pois não evidenciamos nada específico.

Em relação à sensibilidade do toque vaginal combinado, 77,1% do grupo dos positivos não referenciaram sensação dolorosa, enquanto 22,9% referiram toque vaginal doloroso. No grupo das negativas, a grande maioria 95,4% não referiu dor ao toque vaginal e somente 4,6% referiram queixa algica ao mesmo. Se analisarmos que das 11 pacientes com toque vaginal doloroso 72% (8) foram positivas, este pode ser um dado a nos fazer pensar na presença destes microrganismos uma vez que foi estatisticamente significativo. Rodrigues refere pesquisa na qual as pacientes positivas tinham dismenorréia em 44%, dispareunia 29% e dor pélvica em 7%.

Os resultados da colpocitologia corada colhida no mesmo momento da coleta para os 3 microrganismos pesquisados revelaram padrão inflamatório inespecífico em 40% dos posi-

tivos, inflamação bacteriana em 14,4%, cervicite em 14,3%, *clue cells* em 14,3%, fungo em 11,3% e ASCUS em 2,9%. Em uma paciente (2,9%) foi associado fungo a *clue cells*. Nenhuma citologia sugeriu a presença de *C. trachomatis*, *U. urealyticum* ou *M. hominis*. Não foi evidenciado nenhum caso de *Trichomonas vaginalis*, em conformidade com o que temos observado em clínica privada.

Hill em 93 encontrou presença de *M. hominis* em 58 a 76% de mulheres com *Vaginose bacteriana* e *U. urealyticum* em 62 a 92%. Rodrigues encontrou 19% de cervicite em mulheres com *C. trachomatis*.

Destacamos então que a presença destes microrganismos na endocérvice geralmente cursam com mulheres assintomáticas ou com queixa de leucorréia. O exame ginecológico (vulva, colo uterino, muco cervical e secreção vaginal) não nos orientou para o diagnóstico destes patógenos, pois a maioria das pacientes não apresentou quadro clínico e nem exame físico específicos. Pensamos que com números bem maiores as reais diferenças possam surgir.

Seria então interessante a pesquisa de rotina destas bactérias em mulheres sexualmente ativas, principalmente aquelas que não utilizam o benefício da camisinha, visando o bem-estar de vida reprodutiva da mulher e evitando suas possíveis complicações e seqüelas. O diagnóstico por meio de testes específicos ficaria com certeza menos oneroso do que tratamentos e internações de pacientes em estágios mais avançados dessas infecções e possivelmente já comprometendo a vida reprodutiva de muitas mulheres.

É necessário, portanto o interesse do médico em realmente pesquisar e tratar esses agentes.

Quanto ao tratamento, todas as pacientes positivas para quaisquer umas das bactérias estudadas, foram orientadas para utilizar 1g de azitromicina via oral em dose única com marcas do mercado, tendo todas garantido o seu uso conforme orientações.

Os casos de positividade para *C. trachomatis* e *M. hominis* foram totalmente curados, ficando os exames negativos por ocasião da segunda coleta de controle.

Quanto ao *U. urealyticum*, 18,2% continuaram positivas após o controle, todas com titulação acima de 10.000 colônias nesta segunda coleta. Não sabemos, se por resistência ao antibiótico utilizado, ou se a paciente não fez uso correto da dosagem posológica ou se houve interferência com alimentação (as pacientes foram orientadas para uso de azitromicina fora da refeição), ou mesmo se realmente elas não fizeram uso ou se reinfectaram. Nesses casos de insucesso terapêutico, foram prescritos 100 mg de doxiciclina via oral de 12/12 horas por 10 dias. No controle, todas as pacientes estavam negativas.

Sabemos que o mecanismo de ação da azitromicina baseia-se na paralisação da atividade de síntese protéica em nível bacteriano, e sua conseqüente inibição. Ela é derivada da eritromicina, com maior sensibilidade para Gram negativo. Tem sido detectada em altas concentrações intracelulares nos órgãos ginecológicos, sendo largamente usada no tratamento de infecções para *C. trachomatis*. Pesquisas demonstram também (Rylander e Hallander) que *U. urealyticum* e *M. hominis*

são sensíveis a azitromicina, sendo os *M. hominis* menos sensíveis que os *U. urealyticum*.

Martin et al desenvolveram estudo multicêntrico, aberto, comparativo entre pacientes com uretrite e cervicite não complicada e com teste antigênico positivo para *C. trachomatis*. Entre os pacientes que puderam ser avaliados, cinco das 141 (4%) tratados com azitromicina 1 g via oral dose única, não responderam ao tratamento. Steingrimsson e outros testaram a eficácia de 1 g azitromicina em dose única em 31 homens infectados para *U. urealyticum*. O patógeno foi erradicado em 81% dos pacientes. Simões (1999) refere que as drogas de escolha são as tetraciclina, sendo preferível a doxiciclina. A azitromicina tem atividade *in vitro* contra *U. urealyticum* mas não contra *M. hominis* refere este autor. O CDC dos Estados Unidos preconiza como antibioticoterapia de primeira escolha para *C. trachomatis* a azitromicina 1 g via oral dose única e doxiciclina 100 mg via oral 12/12 horas por 7 dias e como alternativa a eritromicina 500 mg via oral 6/6 horas por 7 dias ou ofloxacina 300 mg via oral 12/12 horas por 7 dias.

Em nossa pesquisa foi realizada coleta de cultura e antibiograma para *U. urealyticum* e *M. hominis*. Em pacientes com *U. urealyticum* positivo, 3 apresentavam resistência para eritromicina (responderam excelentemente ao tratamento com azitromicina), 2 pacientes para eritromicina e ofloxacina (uma respondeu e outra não), 2 para tetraciclina (uma respondeu e outra não). Resistência intermediária, 1 para eritromicina e 3 para ofloxacina, que não responderam ao tratamento com azitromicina. Furr e outros (1998) citam que pelo menos 10% das cepas de *Ureaplasmas* são resistentes a tetraciclina e indica neste caso o uso de eritromicina para qual a maioria dos *Ureaplasmas* resistentes à tetraciclina são sensíveis. Relata que a proporção de *M. hominis* que são resistentes à tetraciclina, podem ser positivos mais de 20%. Afirma que a azitromicina é também ativa contra cepas de *Mycoplasma*, embora a erradicação de *Ureaplasmas* após tratamento possa ser inferior.

Os parceiros sexuais das nossas pacientes pesquisadas não ficaram sob nosso controle, o que aliás é o mais freqüente em clínica de ginecologia e obstetrícia. Foi enfatizado o encaminhamento ao urologista para diagnóstico e tratamento. Não foi possível o acesso a estes dados dos parceiros no período da pesquisa.

Temos absoluta convicção que se faz necessário ampliar os números dessa pesquisa a fim de obter-se dados mais fidedignos. Todavia invocamos o valor de nosso esforço no sentido de que foi possível detectar que 35% das mulheres em nosso estudo eram portadoras de um ou mais dos patógenos pesquisados, e que a grande maioria teve excelente resposta ao uso da azitromicina conforme prescrição.

CONCLUSÕES

- A freqüência de *C. trachomatis* na população estudada foi de 5%, a de *U. urealyticum* foi de 33% e a de *M. hominis* foi de 4%.
- Os achados clínicos e colpocitológicos não foram específicos para o diagnóstico destas bactérias. Em 72% das

pacientes com toque bimanual doloroso, foi detectado positividade para um ou mais dos microrganismos pesquisados. Em 77,1% das pacientes positivas foi referido toque bimanual indolor.

- A maioria dos casos positivos para uma ou mais bactérias foi: idade entre 20 e 29 anos, cor branca, renda familiar acima de 6 salários mínimos, sem uso rotineiro de preservativo ou passado de DST.
- A azitromicina curou 100% de *C. trachomatis*, 100% de *M. hominis* e 81,8% de *U. urealyticum*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abreu, Estela dos Santos *et al.* **Apresentação de trabalhos monográficos de conclusão de curso**. 3ª ed. Niterói: EDUFF, 1998. 69 p.
- Andrews, W. W.; Hauth, J. C.; Goldenberg, R. L.; Gomes, R.; Romero, R.; Cassel, G. H. Amniotic fluid interleukin-6; Correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 173, n.2, p. 606-12, aug. 1995.
- Barnes, R. Schachter, J. Infecções causadas por *Chlamydia trachomatis*. In: Morse, S.A. Moreland A. A. Holmes, K. K. **Atlas de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids**. 2ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997, capítulo 4, p.65-86.
- Bastos, C. A. Pesquisa de *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* em gestantes e não gestantes de uma clínica privada no bairro de Ramos, município do Rio de Janeiro. **Monografia** Especialização em DST) Setor DST/UFF. novembro 2000.
- Belda, W.J. **Doenças Sexualmente Transmissíveis**. Editora Atheneu São Paulo 2000.
- Blanchard, A., Hentschel, J., Duffy, L., Baldus, K.; Cassel, G. H. Detection of *Ureaplasma Urealyticum* by polymerase chain reaction in the urogenital tract of adults, in amniotic fluid, and in the respiratory tract of newborns. **Clinical Infectious Diseases**, 17 (Suppl 1); p. 148-53, sep. 1993.
- Brush, M. R.; Rosa, C. Azythromycin and erythromycin in the treatment of cervical chlamydial infection during pregnancy. **Obstetrics & Gynecology** . v. 84, n.1, p. 61-63, July, 1994.
- Camano, L., Santos, J. F. K., Bertini, A. M. *Mycoplasma*. **J. Bras. Ginec.** São Paulo, v. 98, n. 7, p. 369-71, jul. 1988.
- Carroll, S. G.; Papaioannous, S.; Ntumazah, I. L.; Howard, J. P. ; Nicolaides, K. H. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. **British. Journal of Obstetrics and Gynecology**, London, v. 103, n.1. p. 54-58, jan. 1996.
- Cattapan, Altino. Tianfenicol no tratamento das DST no Brasil. **J. Bras. Doenças Sex. Transm.** 7 (4): 4-22,1995.
- CDC- Centers for diseses controland prevention – Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. **MMWR**, 47(RR-1): 49-51, 1998.
- Cunha, R. A. F.; Takimoto, S. C.; Curry, M. Pesquisa de *Ureaplasma urealyticum* em gestantes e sua correlação com a presença de *trichomonas sp.* **Revista Farmacêutica Bioquímica** Universidade de São Paulo, São Paulo , v.24, n. 1, p. 71-75, jan/jun. 1998.
- Font, G.E.; Gauthier, D. W.; Meyer, W. J.; Myles, T. D.; Janda, W.; Bieniarz, A. Catalase activity as a predictor of amniotic fluid culture results in preterm labor or premature rupture of membranes. **Obstetrics Gynecology**, Chicago, vol.85, n. 5, part 1, may 1995.
- Giraldo, P.C.; Simões, J. A. Doenças Sexualmente Transmissíveis. In: Neme, B. **Obstetrícia Básica**. São Paulo, Savier, p.329-37, 1994.
- Grattard, F.; Soleihac, B.; Barbeyrac, B.; Berbear, C.; Seffert, P.; Pozzetto, B. Epidemiologic and molecular investigations of genital *mycoplasmas* from women and neonates at delivery. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 14, n.10, p. 853-8, oct. 1995.
- Groseclose, S.L.; Zaidi, A. A.; Delisle, S. J.; Levine, W.C.; Louis, M. E. S. Estimated incidence and revalence of genital *Chlamydia trachomatis* infections in the United States, 1996. **Sexually Transmitted Diseases**. v. 26, n. 6, p. 339-344, jul. 1999.
- Hara, M; Rodrigues, A. O.; Pereira, R. P. Micoplasma e trato genital feminino. **J.B.M.**, v.77, n.2, p.40-3, agosto, 1999.
- Hill, Gale B. The microbiology of bacterial vaginosis. **Am. J. Obstet Gynecol**, v. 169, n. 2p2, p. 450-4, aug. 1993.
- Horowitz, S.; Mazor, M.; Horowitz, J.; Porath, A.; Glezerman, M. Antibodies to *Ureaplasma urealyticum* in women with intraamniotic infection and adverse pregnancy outcome. **Acta Obstetrícia et Gynecologica Scandinavica**, v. 74, n. 2, p. 132-6, apr. 1995.
- Horowitz, S. Mazor, M.; Romero, R.; Horowitz, J.; Glezerman, M. Infection of the amniotic cavity with ureaplasma urealyticum in the midtrimester of pregnancy. **Journal of Reproductive Medicine**, v. 40 n.5, p.375-9, may 1995.
- Horowitz, S.; Horowitz, J.; Mazor, M.; Porath, A.; Glezerman, M. *Ureaplasma urealyticum* cervical colonisation as a marker for pregnancy complications. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**. v. 48, n. 1, p. 15-19, jan, 1995.
- Kundsins, R. B.; Leviton, A.; Allred, E. N.; Poulin, S. A. *Ureaplasma urealyticum* infection of the placenta in pregnancies that ended prematurely. **Obstetrics and Gynecology**, v.87 n.1, p.122-7, jan. 1996.
- Linhares, Iara. Como conduzir casos de cervicites por gonococos e clamídia. **Atualidades Terapêuticas em DST. 9º Congresso Sul Brasileiro e 2º Congresso do Mercosul de Ginecologia e Obstetrícia**. Foz do Iguaçu - PR, p.1-7. 1997.
- López, H. H. B.; Vallejo, J. B.; Malváez, B.G.; Ambe, A. K.; Zelaya, H.C. Aplicación de un algoritmo diagnóstico prospectivo para pacientes con pérdida fetal recurrente. **Ginecología y Obstetrícia de Mexico**, v. 63, p. 96-101, fev. 1995.
- Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis**. Brasília, 3ª edição, 1999.
- Martin, D.H; Mroczkows, TF; Dalu, ZA; Mccary, I. *et al.* A controlled trial of a single dose azythromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. **The New England Journal of Medicine**. Sep. 24, v. 327, n. 13, p. 921-25. 1992
- Mc Cormack, W.M.; Rosner, B. Vaginal colonization with *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. **Sex. Transm. Dis.**, 13: 67-70,1986.
- Miranda, Luis C. De M.; Gusmão, Heloísa R. **Apresentação e elaboração de projetos e monografia**. 2ª ed. Niterói: EDUFF, 1998.
- Monif, G.R.G. **Doenças Infeciosas em Obstetrícia e Ginecologia**. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1978.
- Montuclard, B.; Güibert, M.; Ville, Y.; Frydman, R.; Fernandez, H. L'infection amniotique asymptotique au deuxième trimestre existe-t-elle-réellement ? **Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction**. v.25, n.2, p. 186-191, 1996.

- Nisula, L. K. Em, P.; Katila, M.L.; Ollikainen, M.; Suonio, S.; Saarikoski, S. Amniotic fluid *U. urealyticum* colonization: significance for maternal peripartur infections at term. **American Journal of Perinatology**, v. 14, n.3, p. 151-157, mar. 1997.
- Palo, G. De. **Colposcopia e patologia do trato genital inferior**. 2ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 1996.
- Passos, M. R. L. **Doenças Sexualmente Transmissíveis**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1995.
- Perota, Maria L. L. R., Cruz, Anamaria C. **Referências bibliográficas (NBR 6023): notas explicativas**. 3ª ed. Niterói,RJ: EDUFF, 1997.
- Quinn, P. A.; Li, H.C.S.; Th'ng, C.; Dunn, M.; Butany, J. Serological response to *Ureaplasma urealyticum* in the neonate. **CID**, 1993: 17(Suppl) 36-43.
- Reid, I.; Martinez, M. A.; Birón, M.; Aceituno, R. *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* en embarazadas e infértiles. Diferencias en patologia tubaria. **Revista Chilena de Obstetricia y Ginecologia**, v.58n.5, p. 349-354, sep. 1993.
- Rodrigues, E. B.B.; Sá, R. A. M.; Rodrigues, S.S.O. ; Passos, M. R. L.; Barreto, N.A.; Pinheiro, V.M.S. Análise da Pesquisa de *Chlamydia trachomatis* no Setor de Ginecologia do Instituto Fernandes Figueira. **J. Bras. Doenças Sex. Transm.** 12 (Suppl): 16-22,2000.
- Romero, R.; Nores, J.; Mazor, M.; Sepulveda, W.; Oyarzun, E.; et al. *Microbial invasion of the amniotic cavity during term labor-prevalence and clinical significance*. **The Journal of Reproductive Medicine**, v. 38, n.7, p. 543-548, jul. 1993.
- Rylander, M.; Hallander, H.O. In vitro comparison of the activity of *Doxycyline*, *Tetracycline*, *Erythromycin* and a new macrolide, CP62993, against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. **Scand I Infect Dis**, Suppl 5, p. 12-17, 1998
- Saxén, H. et al. Chronic lung disease of preterm infants in Finland is not associated with *Ureaplasma urealyticum* colonization. **Acta Paediatr**, v. 82, n.s, p. 198-201, 1993.
- Simões, J.A. O papel dos Micoplasmas nas infecções genitais femininas. **G. O. Atual**, ano VIII, n.9, p. 30- 7 setembro,1999.
- Simões, J. A.; Giraldo, P.C. O corrimento vaginal durante a gravidez. **J. Bras. Doenças Sex. Transm.** 10(5): 20-30, 1998.
- Smyth, A. R.; Shaw, N.J.; Pratt, B.C.; Weindling, A.M. *Ureaplasma urealyticum* and chronic lung disease. **Sexually Transmitted Diseases**. v. 152, n. 11, p. 931-2, feb. 1993.
- Smith, R. M.; O'Leary, J.M.S.; Mc Glynn,E.A. Health and Cost-Benefits of *Chlamydia* Screening in Young Women, **Sexually Transmitted Diseases** v. 26, n. 6, p. 309-325, jul. 1999.
- Steingrimsson, O; Olafsson, IH; Thorarinsson, M; Ryan, RW. et al. Azitromycin in the treatment of sexually transmitted disease. **Journal of antimicrobial chemotherapy** . Suppl A , 1990, p. 109-114.
- Robinson, D. T., Furr, P. M.. Update on sexually transmitted *mycoplasmas*. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 351, p. 12-15. 1998.
- Tibúrcio, A. S. **Perfil epidemiológico dos pacientes atendidos no Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense em 1995**. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) Universidade Federal Fluminense,1997.
- Varella, R. Q.; Passos, M.R.L.; Pinheiro, V.M.S.; Lopes, H.R., Santos, S.B.; Guimarães, C.C.; DEAngelis, F. Pesquisa de *Chlamydia trachomatis* em mulheres do município de Pirai-Rio de Janeiro, **J. Bras. Doenças Sex. Transm.** v.12(Supl): p.27-44, 2000.
- Washington, A. E.; Katz, P.; Cost of and payment source for pelvic inflammatory disease: trends and projections, 1983 through 2000. **JAMA**, 266, 2.565,1991.
- Weström, L. V. Combatendo a clamídia. **ORGYN**, 1.4, p. 3-6. 1999.

Endereço para correspondência:

MÁRCIA CAA FRIAS

e-mail: mipmaur@vm.uff.br

TRATAMENTO DE SÍFILIS ADQUIRIDA COM AZITROMICINA

TREATMENT OF THE ACQUIRED SYPHILIS WITH AZITHROMYCIN

Mauro RL Passos¹, Rubem A Goulart Filho², Altamiro, VV Carvalho³,
Nero A Barreto⁴, Auri VS Nascimento⁵, Renata Q Varella⁶, Vandira MS Pinheiro⁷,
Rogério R Tavares⁸, Cláudio CC Santos⁹, Patrícia MC Azevedo¹⁰

RESUMO

Introdução: A sífilis é uma DST altamente prevalente em todo o mundo, acometendo principalmente populações e países com problemas socioeconômicos e culturais. Todavia, desafiando a medicina, também é problema em países desenvolvidos. Os estudos comparativos sobre terapêuticas são poucos. Nos últimos anos, mesmo em número pequeno, vários estudos envolvendo azitromicina apresentaram excelentes taxas de cura. **Objetivo:** Avaliar a eficácia da azitromicina no tratamento de sífilis adquirida em pacientes na qual a utilização de penicilina G benzatina teve alguma impossibilidade. **Metodologia:** Estudo aberto, num único centro, o Setor de DST-UFF, Niterói, Rio de Janeiro, período de 1997 a 2000, 57 pacientes com sífilis recente (primária/secundária) e latente precoce foram acompanhados. O diagnóstico foi por bacterioscopia em campo escuro e/ou sorologia de VDRL. O seguimento sorológico foi bimensal. Os pacientes foram divididos em dois grupos: A- 1g de azitromicina / semana por 3 semanas ; B- 1 g de azitromicina / semana por 4 semanas. Critério de cura: remissão da sintomatologia e declínio de quatro títulos da sorologia pré tratamento ou sua negatificação. **Resultados:** Todos os pacientes que apresentavam lesões genitais e/ou dermatológicas , 50/57 evoluíram com regressão das mesmas em duas semanas. Não ocorreram efeitos colaterais importantes nem hipersensibilidade ao medicamento. No grupo A (3 doses) a taxa de cura foi 27/27 (100 %) e no B (4 doses) foi 28/30 (93,4 %) com um total de 55/57 (96,7 %), não apresentando diferença significativa entre os grupos. As intercorrências clínicas foram: 6/57 (10,5 %) HIV positivo, 5/57 (8,8 %) com HPV , 5/57 (8,8 %) com candidíase, 2/57 (3,5 %) com tricomoníase e 1/57 (1,8%) com cancro mole. A reação de *Jarish-Herxheimer* ocorreu em três pacientes. **Conclusão:** Com a experiência trazida pela rotina do Setor de DST-UFF, conclui-se que a azitromicina pode ser adotada como um tratamento prático, seguro e eficaz da sífilis adquirida em pacientes nas fases recente e latente precoce.

Palavras-chave: Azitromicina, sífilis, tratamento

ABSTRACT

Introduction: Syphilis is a highly prevalent STD throughout the world, specially affecting countries with socioeconomic problems. The disease defies medicine, being a problem even in developed countries. There are few studies comparing different therapies. In the last years, many studies about the use of azithromycin in syphilis have shown excellent cure rates. **Objective:** To evaluate the efficacy of azithromycin in the treatment of acquired syphilis in patients with any impediments to the use of penicillin G benzathine. **Methods:** An open study, in one center, the STD Sector of the Universidade Federal Fluminense in Niteroi, Rio de Janeiro, from 1997 to 2000. 57 patients with early syphilis (primary/second ary and with early latent syphilis) were followed the syphilis diagnostic was made with dark-field bacterioscopy and/or V.D.R.L. serology. The serological follow-up was made bimonthly. The patients were assigned to two groups: A. 1g of azithromycin/week for 3 weeks; B. 1g of azithromycin/week for 4 weeks. The criteria for cure were the remission of the symptoms and signs of the disease and a fourt gold decline in the serology titers after treatment relative to the pre-treatment values or serological negatification. **Results:** All patients presented genital and/or dermatological lesion, and 50 out of 57 evolved with clearance of the lesion in two weeks. No important secondary effects or hipersensitivity reactions to the drug were seen. Cure rate for group A (3 doses) was 27/27 (100%); for group B (4 doses) was 28/30 (93,4%), a total of 55/57 (96,7%), with no statistically significant difference between the two groups. Associated illnesses were 6/57 (10,5%) HIV positivity, 5/57 (8,8%) HPV lesions, 5/57 (8,8%) candidiasis, 2/57 (3,5%) trichomoniasis and 1/5 (1,8%) canchroid. The Jarisch-Herxheimer reaction occurred in 3 patients. **Conclusion:** The experience gathered at the STD Sector of the UFF allows one to conclude that azithromycin may be used as a practical, safe and efficacious treatment for acquired syphilis for patients in early recent and early latent phases.

Keywords: Azithromycin, syphilis, treatment

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 13(2):27-32, 2001

¹ Prof. Doutor, Adjunto do Departamento de Microbiologia e Parasitologia/MIP/CMB/CCM-UFF – Setor de DST

² Enfermeiro, Especialista e Mestre em DST pela Universidade Federal Fluminense

³ Médico Pediatra, Mestre em DST pela Universidade Federal Fluminense

⁴ Prof. Mestre, Departamento de Microbiologia e Parasitologia/MIP/CMB/CCM-UFF Departamento de Microbiologia e Parasitologia/MIP/CMB/CCM-UFF

⁵ Enfermeira, Especialista em DST pela Universidade Federal Fluminense

⁶ Médica Ginecologista e Obstetra, Especialista em DST pela Universidade Federal Fluminense

⁷ Prof^o Mestre – Programa de Pós-Graduação em DST/Setor DST/MIP/CMB/CCM-UFF

⁸ Médico Dermatologista, Mestre em DST pela Universidade Federal Fluminense

⁹ Biólogo, Mestrando em Neurobiologia do Instituto de Biologia da Universidade Federal Fluminense

¹⁰ Graduanda em Medicina, Monitora DST/Setor DST/MIP/CMB/CCM-UFF

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde chega estimar que ocorreu no mundo 333 milhões de casos de DST por ano apenas envolvendo gonorréia, sífilis, *chlamydia* e tricomoníase.

No Brasil estima-se a prevalência de 1 milhão de casos de sífilis. Admite-se que no país, a média da prevalência da sífilis na gestação varie entre 3,5 a 4%.

Parafraçando eméritos professores brasileiros de dermatosifilografia “qualquer lesão genital tem mais de 90% de chance de ser sífilis, precisamos pensar sifiliticamente”, 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 em relação a 2001, todavia, “pensar sifiliticamente” faz com que nossa equipe tenha um volume de diagnóstico da doença mais evidente que autoriza-nos a afirmar ainda é a sífilis o maior desafio nas questões de DST. Isso porque o diagnóstico e tratamento são simples, baratos com relação custo-benefício-eficácia das melhores em toda a história da medicina.

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) onde 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/primária) e fases 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 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 alterado. Todavia, hoje ainda é o campo escuro a técnica mais citada.

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

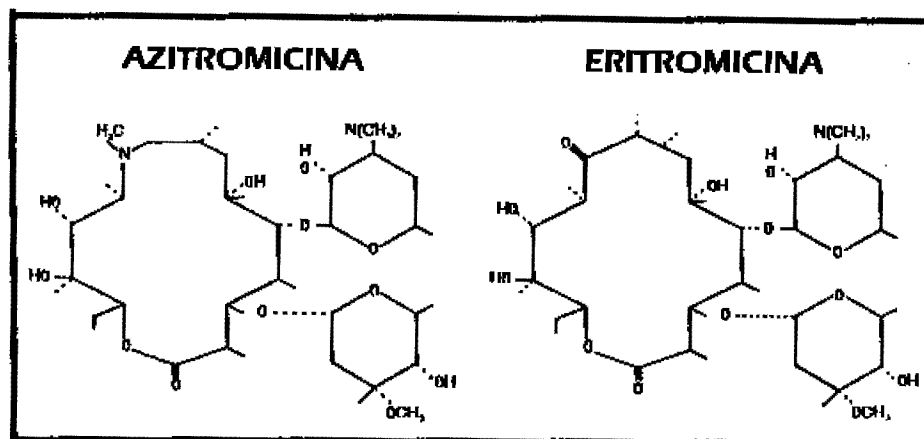
Existe ainda a possibilidade para detecção de anticorpos IgM (qualitativo e quantitativo) na classe de sorologia treponêmica. Essa reação tem por base indicar se a infecção é recente/aguda ou melhor/crônica.

Infelizmente, muitos pacientes podem permanecer positivos, mesmo nas reações de IgM, apesar de devidamente tratados. Contudo, é aceito como cura quando o título da sorologia decresce quatro diluições. 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 efetuada.

Assim, o controle de cura deve ser feito observando o desaparecimento da sintomatologia em 1 a 2 semanas e sorologia (em geral VDRL) quantitativo 3, 6 e 12 meses após o tratamento. É esperada a diminuição de um título a cada mês. Em gestantes o acompanhamento sorológico pode ser mensal.

Embora o CDC indique que a cura é considerada com decréscimo de quatro títulos, há estudo que considera cura a diminuição de dois títulos em três meses e três títulos em seis meses (Verdon, 1994). Essas variações, com certeza são devidas à extrema dificuldade de estabelecer-se, com vários estudos controlados, uma posição concreta. Se for procurado na literatura trabalhos com tal finalidade, será decepcionante reconhecer a sua escassez.

Fórmula estrutural da AZITROMICINA (anel lactônico de 15 componentes) comparada à da ERITROMICINA macrolídeo com anel lactônico de 14 componentes)



Mundialmente é aceito como primeira escolha terapêutica medicamentosa a penicilina G benzatina. Como outras opções secundárias são citadas, eritromicina, tetracinas, doxiciclina, ceftriaxone e mais recentemente azitromicina.

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

O único estudo comparativo que tivemos acesso, envolvendo penicilina G benzatina com outra droga (azitromicina) na sífilis, concluiu que as duas foram 100% eficazes (Hook EW, 1999).

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

Em dois estudos conduzidos em 1990, esta droga demonstrou atividade treponêmica *in vitro* (Luheart-Stamm).

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 lactônico (Foulds-Schentag, 1991).

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, betalactâmicos e quinolomas.

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

A azitromicina possui ainda tropismo em relação a tecidos infectados (Retsena, 1990,1991). A droga deve ser ingerida 1 hora antes ou 2 horas depois das refeições.

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 (Glade, 1990; Mc Donald, 1991).

Quanto à distribuição, a azitromicina atinge níveis elevados em quase todos os tecidos, entre os quais as vias respiratórias e o trato urinário. Sua eliminação é principalmente biliar (Schentag, 1990). A droga não apresenta ação mutagênica.

Nos poucos trabalhos internacionais já realizados também no tratamento de sífilis primária e secundária, a azitromicina mostrou ser eficaz, com os pacientes tratados, alcançando cura clínica e sorológica em 100% (Mashkilleyson, *et al.*, 1996; Gruber *et al.*,2000), embora em estudos com reduzido número de pacientes.

Trabalhos similares já foram realizados em vários países, desde 1994, ano de um estudo piloto americano (Verdon, *et al.*, 1994) com poucos pacientes e de um outro estudo russo com 100 pacientes, comparativo entre azitromicina, eritromicina e penicilina G benzatina, que mostrou alta eficácia para a azitromicina com mais rápida resolução da clínica nestes

pacientes e negatificação sorológica em 4 meses na maioria dos pacientes deste grupo.

Este nosso trabalho objetivou avaliar a eficácia de azitromicina no tratamento da sífilis adquirida em pacientes na qual a utilização de penicilina G benzatina teve alguma impossibilidade.

METODOLOGIA

Estudo aberto num único centro (Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense, Niterói-RJ, Brasil) que representa um Centro de Treinamento Nacional para a Coordenação Nacional de DST/Aids, Ministério da Saúde, realizado no período de dezembro de 1995 a fevereiro de 2000, foram medicados com azitromicina cinquenta e sete pacientes com sífilis adquirida em fase recente (primária e secundária) e na fase latente recente.

A comprovação diagnóstica microbiológica foi com positividade para *T. pallidum* por bacterioscopia direta em microscopia de campo escuro e/ou imunofluorescência. Associado a esses exames, nos pacientes que apresentaram lesões genitais, foram também efetuados sorologia de VDRL. O acompanhamento sorológico foi bimestral. Utilizou-se azitromicina de amostra grátis de laboratórios farmacêuticos brasileiros nos pacientes que tinha impossibilidade para o uso de penicilina G benzatina. As impossibilidades principais foram: ausência de disponibilidade do Setor em prover o tratamento da sífilis com penicilina; impossibilidade pelo paciente de adquirir em farmácias uma receita de penicilina G benzatina ou história fundamentada ou comprovada de hipersensibilidade à penicilina.

Após o diagnóstico de sífilis e a definição de que o paciente receberia azitromicina os pacientes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: grupo A – que recebeu azitromicina 1g V.O em dose única semanal, durante 3 semanas; grupo B – que recebeu 1g V.O de azitromicina em dose única semanal, durante 4 semanas.

Foi usado como critério de cura nos pacientes com lesões, o desaparecimento total das mesmas e a diminuição no prazo de até 6 meses, de 4 títulos no VDRL ou sua negatificação. Em fase latente precoce, o critério foi somente a diminuição no prazo de até 6 meses, de 4 títulos no VDRL ou sua negatificação.

Além da sífilis os pacientes foram examinados para outras DST incluindo infecção pelo HIV.

A primeira dose das medicações foram administradas no próprio Setor, sendo considerada terapia supervisionada. As instruções sobre o intervalo para a alimentação antes e depois da ingestão da medicação, foram fornecidas a cada paciente.

Só participaram do estudo àqueles pacientes que após consentimento informado concordaram com a proposta.

RESULTADOS

Todos os pacientes que apresentavam lesões genitais e/ou dermatológicas evoluíram com regressão total das mesmas em aproximadamente 2 semanas.

A reação de *Jarish-Herxheimer* ocorreu, de forma leve, em três pacientes (5,3%).

Não ocorreram efeitos colaterais importantes nem hipersensibilidade ao medicamento usado.

Os principais resultados foram:

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes por grupo e sexo

Grupo	Sexo				Total	
	Feminino		Masculino		n	%
	n	%	n	%		
A (3 doses)	10	17.5	17	29.8	27	47.7
B (4 doses)	12	21.0	18	31.6	30	52.6
Total	22	38.5	35	61.4	57	100.0

Tabela 2 – Distribuição dos grupos por fase da sífilis

Grupo	Sífilis				Total	
	Recente		Latente		n	%
	n	%	n	%		
A (3 doses)	24	42.0	3	5.5	27	47.4
B (4 doses)	26	45.6	4	7.0	30	52.6
Total	50	87.7	7	12.3	57	100.0

Tabela 3 – Distribuição dos grupos por percentual de cura

Grupo	N	Cura	%
A (3 doses)	27	27	100
B (4 doses)	30	28	93.4
Total	57	55	96.7

Tabela 4 – Intercorrências

Intercorrências	n	%
HIV	6/57	10.5
HPV	5/57	8.8
Candidíase	5/57	8.8
Tricomoníase	2/57	3.5
Cancro Mole	1/57	3.5
Total	6/57	28.0

DISCUSSÃO

Rotinas para tratamento de DST dos CDC do departamento de saúde dos Estados Unidos da América relatam que 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

mo teste sorológico não treponêmico, provavelmente está em falha terapêutica ou foi re-infectado.

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 no período menor do que duas semanas. Sugerem que ceftriaxone seja efetivo, todavia, faltam estudos que identifiquem ótimos padrões de dose e duração do tratamento.

Embora tudo isso seja clássico, recuperar estudo comparativo de penicilina com outras drogas no tratamento da sífilis é tarefa das mais difíceis. Encontramos trabalho randomizado, aberto (Hook *et al*, 1999) 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 V.O de azitromicina mostrou ser eficaz na prevenção de sífilis em pessoas expostas a parceiro sexual infectado.

Já citamos na introdução algumas publicações acerca dos excelentes resultados no tratamento da sífilis em fase recente com uso de azitromicina.

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.

Nossa primeira experiência com azitromicina no tratamento da sífilis ocorreu em 1995. Foi o caso de uma mulher de 20 anos de idade, HIV positivo, 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 sobrançela).

A posologia foi 1g V.O/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 até que o número, que apresentamos nessa série de casos, ficasse maior.

No presente estudo encontramos 6/57 (10.5%) de sujeitos HIV positivos, sendo que todos evoluíram para cura clínica e sorológica da infecção sífilítica. Não encontramos relatos na literatura sobre o assunto para comparação. Como nossos números são pequenos, ainda é cedo para conclusões sobre rotinas, todavia merece registro.

As co-infecções por HPV e *Candida* ocorreram em 5/57 (8.8%) cada e 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.

Na nossa série, todos os exames de VDRL pré tratamento foram positivos, variando de 1:4 até 1:2048. Todos os pacientes com títulos até 1:16 tiveram ao fim de 6 meses suas sorologias negativadas.

Houve redução nos títulos de VDRL de pelo menos 4 diluições entre as sorologias pré tratamento e as últimas sorologias em 55/57 pacientes.

Os dois casos que consideramos falha terapêutica eram pacientes HIV negativos e a sorologia estabilizou após declínio de três títulos da sorologia inicial. Ambos eram do grupo 4 doses, apresentavam sífilis secundária (sífilides papulosas) cujas lesões desapareceram completamente em aproximadamente duas semanas.

Os critérios dos CDC – EUA, citam que embora não seja claro sobre o ótimo acompanhamento, o declínio deve ser de quatro títulos.

Todavia, Verdon *et al* utilizaram o declínio de três títulos como critério de cura.

Uma vez que os critérios não estão plenamente definidos optamos por considerar queda de três títulos como falha, até análise mais substanciada, e aceitar as normas do CDC, que também são as mesmas da Coordenação Nacional de DST/Aids do Ministério da Saúde do Brasil.

Um paciente soropositivo para o HIV, que mesmo após aconselhamento e tratamento para sífilis em nosso serviço, relatou que não usava preservativo de rotina, que continuava com múltiplos parceiros, embora bem menos do que antes do diagnóstico, apresentou após nove meses do tratamento novas lesões genitais. No Centro que recebia atenção para HIV/Aids foi medicado com antibiótico do grupo tetraciclina para “sífilis”, uma vez que a sorologia subiu dois títulos após queda estabilizada de quatro diluições. Não foi feito exame bacteriológico das lesões naquele serviço, apenas abordagem sintômica. Este paciente, em nosso julgamento, permaneceu no grupo de sucesso terapêutico, sendo considerado reinfecção por sífilis devido sua história clínica. Era do grupo 3 doses.

Não houve diferença significativa entre os grupos de 3 doses (3 semanas) e o de 4 doses (4 semanas) de tratamento.

Considerando-se o número de casos e trabalhos citados na literatura em relação aos números de casos de sífilis que existem no mundo, pode ser muito cedo propor qualquer modificação nos clássicos padrões terapêuticos.

Entretanto, a maioria absoluta dos casos de sífilis no mundo como um todo, acometem pessoas de baixo poder socioeconômico e cultural. Assim, essas pessoas, em geral, são atendidas em serviços médicos também com dificuldades de pessoal e material. Muitos desses serviços não dispõem de estrutura para aplicação de injeções. Os profissionais diagnosticam, prescrevem e muitos pacientes não compram a medicação e a seringa para aplicação.

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

Serão necessários estudos comparativos, onde também sejam analisados todos os custos (diretos e indiretos) envolvidos em cada protocolo terapêutico, para que conheça-se os vários aspectos de cada tratamento. Quando isso acontecer, será possível delimitar que tratamento é mais eficiente para os diferentes grupos de pacientes e de unidade de saúde.

CONCLUSÃO

O presente trabalho não teve a finalidade de apresentar a azitromicina como primeira escolha no tratamento da sífilis adquirida, mas sim de encontrar uma opção terapêutica para pacientes que tenham, por algum motivo, impossibilidade de usar a penicilina G benzatina.

Concluiu-se com a experiência trazida pela rotina do Setor de DST-UFF, que a azitromicina pode ser adotada como um tratamento prático, seguro e eficaz da sífilis adquirida em fase recente e latente precoce, uma vez que o estudo mostrou remissão total da sintomatologia clínica em 100% dos casos, bem como redução de quatro títulos dos níveis de anticorpos séricos em 27/27 (100%) no grupo 3 doses e 28/30 (93.4%) no grupo 4 doses, com um total de 55/57 (96.7%), dos pacientes investigados.

Não houve diferença significativa entre os grupos com o número de sujeitos analisados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Foulds G. *et al.* The pharmacokinetics of azithromycin in serum and tissues. **J Antimicrob. Chemother**, 25 (Suppl A): 73-82, 1990
- Foulds G *et al.* Concentration of azithromycin in human prostatic tissue. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. 10, 10:-868-871,1991
- Baldwin DR *et al.* **Eur Resp J**: 3:886-890, 1990
- Center Disease Control and Prevention Guidelines for treatment of STD. **MMWR**, vol. 47, nº RR1, Syphilis, p. 28-40. 1998
- Coats P, *et al.* . **Eur. J. Clin. Microbiol Infect Dis**: 10, 10:850-852, 1991
- Tavares, W. **Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos**. 2ª ed. São Paulo: Atenas, 1996
- Brasil. Ministério da Saúde/SPS/CN DST/Aids. **Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis**. 3ª ed. Brasília,DF: Ministério da Saúde . 1999
- 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
- Gruber F, Kastelan M, Cabrijan L, *et al.* Treatment of early syphilis with azithromycin **J Chemother** (Italy) 12 (3), Jun 2000, p. 240-3
- Harrison JD *et al.* Azithromycin levels in plasma and gastric tissue, juice and mucus. **Euro J Clin Infect Disease**, 10,10:862-864, 1991.
- Hook 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
- Hopkins S. Clinical toleration and safety of azithromycin. **Am J Med**: 91 (Suppl. 3-A): 40-45, 1991.
- Krohn K. Gynaecological tissue levels of azithromycin. **Eur J Clin Microbiol Infect Disease**. 10,10:864-868, 1991
- Mc Donald, PJI Prul, H. Phagocyte uptake and transport of azithromycin. **Eur. J. Clin. Microbiol Infect Dis**; 10, 10:828-833, 1991.
- Mashkilleyson AL, Gomber MA, Mashkilleyson N, *et al.* Treatment of syphilis with azithromycin. **Int J STD Aids** (England) 1996; 7 Suppl 1, p 13-5
- Mashkilleyson, AL . Azithromycin in the treatment of syphilis. **Antibiot Khimioter** (Russia). 39 (6), p. 36-38, Jun 1994.
- Morris DL *et al.* High and prolonged pulmonary tissue concentration of azithromycin following a single oral dose. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**; 1991 10, (10):859-861.
- 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
- 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
- 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.
- Retsena JA *et al.* The American Society for Microbiology Meeting, 1991, Abstract nº A-63.
- Schentag JJ, Ballow, CH. Tissue-directed pharmacokinetics. **AM J Med**: 91 (Suppl 3-A): 5S-11-S, 1991.
- Shepard RMI, FALKNER, FC. **J Antimicrob Chemother**; (Suppl-A): 49-61, 1990
- Stamm LV, Parrish EA. In vitro activity of azithromycin and CP-63956 against *Treponema pallidum*. **J antimicrob Chemother**, 1990-Jan; 25(suppl)A:11-4.
- 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

Endereço para correspondência:

Mauro RL Passos

Setor de DST-UFF

Outeiro São João Batista, s/nº Campus do Valonguinho, Centro

Niterói – RJ – 24210-150

e-mail: mipmaur@vm.uff.br

AZITROMICINA NO TRATAMENTO DE SÍFILIS RECENTE NA GRAVIDEZ

AZITHROMYCIN IN THE TREATMENT OF THE EARLY SYPHILIS DURING PREGNANCY

Mauro RL Passos¹, Renato S Bravo², Nero A Barreto³, Renata Q Varella⁴,
Cláudio CC Santos⁵, Auri VS Nascimento⁶, Maurício H Morelli⁷

RESUMO

Os autores apresentam alguns casos, em que três gestantes portadoras de sífilis recente (sífilides papulosas) que apresentavam impossibilidade para o uso de penicilina G benzatina e foram tratadas com azitromicina 1g/semana por 3 semanas. Duas delas apresentavam fenômeno prozona na sorologia VDRL. Todas evoluíram para cura clínica e sorológica. Nenhum recém-nato apresentou sinais clínicos nem sorológicos de infecção sífilítica ou outro distúrbio até pelo menos três meses após o nascimento. Não ocorreram efeitos colaterais importantes.

Palavras-chave: sífilis, gravidez, azitromicina, tratamento

ABSTRACT

The authors present some cases in which pregnant patients with early syphilis (papular syphilides) presented impediments to the use of penicillin G benzathine and were treated with azithromycin 1g/week for 3 weeks. Two patients showed the prozone phenomenon at V.D.R.L serology. All evolved to clinical and serological cure. No showed clinical or serological signs of syphilitic infection or other abnormalities after birth. No important secondary effects were noted.

Key-words: Syphilis, pregnancy, azithromycin, treatment

ISSN: 0103-0465

DST – *J bras Doenças Sex Transm* 13(2):33-38, 2001

INTRODUÇÃO

As primeiras notícias sobre a sífilis ocorreram ao final do século XV, na Europa. No início dos anos 1600 foi reconhecida a sífilis congênita, como uma síndrome distinta, relacionada à infecção do adulto. A transmissão placentária foi reconhecida no início dos anos 1900 quando testes sorológicos confirmaram que as mães, mesmo assintomáticas eram a fonte de infecção destas crianças.

Ao final da II Guerra Mundial houve uma disseminação da doença. No ano de 1947, houveram 106.000 casos nos Estados Unidos e declinando à seguir, com o tratamento de penicilina. Nos anos 60 houve também um recrudescimento da doença, atribuído a revolução sexual e também a uma redução nos fundos para programas já estabelecidos para o controle da DST.

Na década de 70 houve um declínio da doença e muitos casos ocorriam em homossexuais masculinos. Em 1980 há um dramático aumento de casos, principalmente em grandes centros urbanos e entre as minorias raciais. Mesmo em países desenvolvidos, a doença tem experimentado um importante aumento em sua frequência. Em 1988, nos EUA mais casos de

sífilis congênita foram, reportados aos Centers for Disease Control (CDC), do que em quaisquer dos 15 anos precedentes.

Nos anos de 1996/97, Baltimore, Maryland, apresentou as maiores taxas de sífilis primária e secundária entre as cidades americanas (CDC, 1990;1993).

Nos Estados Unidos, os relatórios sobre a doença, a análise do CDC, 1998 indica que a doença sofreu um declínio de 78,2% de 1992 a 1998 e estes números permanecem desproporcionalmente elevados no seu sudeste, nas minorias raciais (CDC, 1998; 1999).

No Brasil, a sífilis congênita passou a ser de notificação compulsória em 1986. O Ministério da Saúde, em 1993, baseando-se em estudos epidemiológicos, encontrou que 153.462 mulheres deveriam ser positivas ao exame do VDRL, e, assim, poderia dar à luz a 130.443 crianças com sífilis congênita, embora menos de 400 casos tenham sido notificados do mesmo período (Brasil, 1993; São Paulo, 1993).

No Hospital Santa Marcelina, São Paulo foi feito estudo para a determinação de sífilis materna e congênita, tendo como metodologia a resposta aos testes treponêmicos e não treponêmicos de 1.000 parturientes e seus respectivos conceptos. As amostras do sangue venoso da mãe, do recém-nato e do cordão umbilical foram testadas pelo método de VDRL. Os testes TPHA e ELISA (IgG, IgM) foram utilizadas para confirmar os resultados positivos: entre mães VDRL positiva foi feita a pesquisa de anticorpos anti-HIV. Foram encontrados 24 (2.4%) mães VDRL reativas, todas HIV negativas e, entre seus recém-nascidos 18 (1.8%) sangue de cordão umbilical e 19

¹ Prof. Doutor, Adjunto do Departamento de Microbiologia e Parasitologia/MIP/CMB/CCM-UFF – Setor de DST

² Prof. Doutor, Adjunto do Departamento Materno-Infantil/Faculdade de Medicina/CCM-UFF

³ Prof. Mestre, Departamento de Microbiologia e Parasitologia/CMB/CCM-UFF

⁴ Médica Ginecologista Obstetra Especialista em DST pela UFF

⁵ Biólogo/Mestrando em Neurobiologia, Instituto de Biologia/UFF

⁶ Enfermeira, Especialista em DST pela UFF

⁷ Médico especializado em DST pela UFF

(1.9%) sangue venoso positivos. Não houve caso de reatividade nos recém-natos sem correspondente positividade materna.

Neste material, concluem os autores, o teste de VDRL pode ser utilizado na seleção dos casos de sífilis gestacional e congênita, um vez que neste estudo não houve maior sensibilidade diagnóstica através da utilização dos testes treponêmicos, que comparados entre si, mostraram-se semelhantes (Barsanti *et al.*, 1999).

Em estudo da Universidade Federal do Rio Grande do norte, com projeto intitulado Pró-natal, o levantamento da mortalidade infantil de perinatal, envolvendo 40.000 crianças, em um período de 2 anos, numa série de 39 necropsias de óbitos com idade inferior a 1 ano, viu-se que dos óbitos de causa específica (22%) eram por infecções, dentre as quais inculca-se um caso de sífilis congênita (Ramos *et al.*, 2000).

Por outro lado, a associação da sífilis à síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), pode conduzir a uma evolução agressiva e, por vezes, fulminante das duas moléstias, trazendo grande preocupação à comunidade médica (Antonio *et al.* 1989; Ginsburg, 1993; São Paulo, 1993).

Embora tenhamos acentuado desenvolvimento da imunologia e do aparecimento de inúmeros exames específicos para a detecção de infecção pelo *T. pallidum*, o diagnóstico de sífilis (adquirida e congênita) continua fortemente alicerçado no teste VDRL. Isto é, devido à alta sensibilidade (70% na sífilis primária, 99-100% na sífilis secundária e 70-80% na terciária) alta especificidade na sífilis congênita (até 98%) (Camargo, 1988; Bitencourt apud Camargo, 1995; Farhat apud Guinsburg, 1995). Este exame ainda apresenta uma facilidade de execução, menor custo e, têm sido indicado por vários organismos mundiais de saúde, como excelente opção como triagem.

Ainda oferece a possibilidade de ser usado como acompanhamento dos casos tratados, avaliando a cura (Picherting, 1985; Starling, 1994).

Os testes treponêmicos são confiáveis na determinação de uma infecção sífilítica, presente ou passada, visto que, eles, normalmente, não se negativam, mesmo após a total cura da infecção, permanecendo positivos por toda a vida do paciente (Stoll *et al.*, 1993; Stoll, 1994). Entretanto, o tratamento precoce pode prevenir a soropositividade e também negatizar reações já positivas (Hart, 1986), não servem para o acompanhamento de cura dos pacientes, mas para a confirmação de infecção inespecífica positiva ou ainda, quando se suspeitar de resultado negativo falso em exame não treponêmico (Starling, 1994). De simples realização e de baixo custo, TPHA não necessita de leitura em microscópio fluorescente, tem alta sensibilidade e especificidade. A técnica ELISA é de fácil realização e de possível automatização, diminuindo assim, as chances de erros, tem por vantagem a determinação de anticorpos da classe IgG e IgM (Jaffe, 1975; Alpert, 1986; Feigin apud Gutman, 1986; Stoll, 1994; Obiseasa e Ahmed, 1999).

No Reino Unido o rastreio pré-natal para a sífilis é uma rotina. A prevalência da sífilis, atualmente é muito baixa e questionou-se então da real necessidade deste tipo de procedimento, comparando-se custos e benefícios. Epidemiologicamente, foi detectado 40 gestantes/ano que necessitam de tratamento de sífilis, ou seja, de cada 18.602 mulheres rastreadas apenas uma necessita de tratamento. Concluem os autores pela necessidade de manutenção do programa de rastreio pré-natal (Connor e Robert, 2000).

Em outro estudo epidemiológico no Reino Unido, de 1994-7, medindo a incidência de sífilis detectada na gravidez e sífilis congênita, os autores concluem que a transmissão congênita

ainda está ocorrendo e que há de necessidade ainda da manutenção de rígido controle pré-natal (Hurtig *et al.*, 1998).

Infecção sífilítica na grávida usualmente resulta em aborto, parto prematuro ou em um feto infectado congenitamente (Schwartz *et al.*, 1995). O risco de transmissão diminui com o avançar da sífilis materna, mas na fase latente (assintomática), o risco vertical está em torno de 30 a 60% (London, s.d).

A doença manifesta-se como infecção em múltiplos órgãos, podendo acarretar alterações neurológicas, músculo-esquelética e mesmo a morte quando o feto não é adequadamente tratado. Entre as manifestações clínicas da sífilis congênita, a obstrução intestinal e sangramento retal são fatos incomuns. Aqui, os autores apresentam um caso de uma criança com VDRL positivo que desenvolveu obstrução intestinal incompleta e sangramento retal. Na laparotomia via-se reação inflamatória de íleo terminal, cujo estudo histopatológico demonstrou alterações compatíveis com ileíte sífilítica (Ajayi *et al.*, 1999). Os sinais clínicos da doença são manifestados até 2 anos após o nascimento, sendo que na maioria das vezes, revendo-se a literatura nos últimos 30 anos, apresentam-se em torno de 3-4 meses de vida. Na Universidade de Witwatersrand, Johannesburg, há relato de um caso de sífilis congênita cujos sinais só estiveram presentes aos 8 meses de vida, o que levou a um retardo do diagnóstico (Simmank e Pittifor, 2000).

Apesar da subnotificação, a taxa conhecida de mortalidade por sífilis congênita no Brasil variou de 70 a 100 por milhão de nascidos vivos, no período de 1979 a 1990, e estima-se em 40% a mortalidade perinatal.

A infecção do feto estaria na dependência do estado da doença na gestante, ou seja, quanto mais recente a infecção materna, mais treponemas estão circulantes e, portanto, mais grave será o comprometimento fetal. O risco de acometimento fetal varia de 70% a 100%, dependendo da fase de infecção na gestante e do trimestre da gestação. Essas considerações justificam a necessidade de testar, sistematicamente, no mínimo, duas vezes na gestação (início do pré-natal e na 30 semana), e no momento de sua internação hospitalar (parto ou curetagem pós-aborto). A realização do teste para sífilis (VDRL, RPR) no início do terceiro trimestre permite o tratamento materno até 30 dias antes do parto, intervalo mínimo necessário para que o recém-nascido seja considerado tratado intra-útero.

Quanto ao diagnóstico, na gestação, alguns dados clínicos sugerem a possibilidade de sífilis: abortamento tardio (após o quarto mês), natimortos, hidropisia fetal e parto prematuro. O diagnóstico laboratorial é realizado pelo VDRL, RPR e FTA-Abs.

No que se refere à conduta, em nosso meio, o Ministério da Saúde recomenda o seguinte:

- gestantes tratadas requerem o surgimento sorológico quantitativo mensal durante a gestação, devendo ser novamente tratadas, mesmo na ausência de sintomas, se não houver resposta ou se houver aumento de pelo menos duas diluições na titulação do último título de VDRL (Ex.: 1:2 para 1:8);
- as gestantes com história comprovada de alergia à penicilina (evento raro no caso da penicilina benzatina) devem ser tratadas com eritromicina na forma de estearato, 500mg V.O de 6/6 horas, por 15 dias para sífilis recente, e por 30 dias para a sífilis tardia;
- notificação da sífilis pelo SINAM;

- considerar a associação entre as DST e a infecção pelo HIV. Fazer o aconselhamento pré-teste e oferecer a realização de sorologia anti-HIV;
- orientar a abstenção das relações sexuais até a conclusão do tratamento e o desaparecimento dos sintomas (quando presentes); não sendo possível, orientar o uso do preservativo, que deve ser mantido após o tratamento, em todas as relações sexuais (Brasil,2000).

As recomendações do CDC são 2.4 milhões de unidades IM de penicilina G benzatina para a sífilis primária, secundária e latente precoce (< 1 ano). Mulheres com sífilis latente tardia (dúvida quanto ao tempo ou > 1 ano) deverão ser tratadas com 7.2 milhões de unidades IM de penicilina G benzatina no período de 3 semanas. Embora seja um esquema efetivo, nas pacientes com sífilis secundária há um alto risco de falha do tratamento fetal (Alexander *et al*, 1999)

Derivada da classe dos macrolídeos da inserção de um átomo de nitrogênio no anel lactônico da eritromicina A, a azitromicina é o primeiro antibiótico da classe denominada de "azalídeos". Quimicamente constitui a 9 - deoxo - 9^a - metil - homoeritromicina. Foi descoberta por pesquisadores na croácia e posteriormente desenvolvida nos Estados Unidos da América. A azitromicina é um antibiótico com ação bacteriostática, podendo exercer ação bactericida sobre microrganismos de alta sensibilidade. De mecanismo similar ao da eritromicina, inibe a síntese de proteínas por ligar-se à fração 50s do ribossoma, impedindo a fixação do RNA transportador, bloqueando o aporte de aminoácidos componentes das proteínas.

Apresenta estabilidade em meio ácido, permitindo administração por via oral, com biodisponibilidade aproximada de 37-40%, ampla distribuição pelo corpo, com tempo necessário para alcançar os picos de concentração plasmática de 2-3 horas. Sua meia vida sérica é de 14-20 horas, enquanto nos tecidos mantêm-se por até 60 horas, o que permite sua utilização em dose única diária. Quando administrada juntamente com refeições reduz sua biodisponibilidade em no mínimo 50%. Portanto, é indicado seu uso 1 hora antes ou 2 horas após as refeições. É pouco metabolizada, eliminando-se em 72% sob forma natural, ativa; principalmente pela via intestinal (50% da dose absorvida).

A azitromicina é ativa contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, *Chlamydia sp.*, *Mycoplasma sp.*, *Treponema sp.* e *Mycobacteria sp.* Em comparação à eritromicina, tem ação menos potente contra cocos e bacilos Gram-positivos e mostra-se mais eficaz contra vários microrganismos Gram-negativos, indicada no tratamento de infecções respiratórias causadas por *Haemophilus influenzae* e *Bordetella pertussis*, infecções dermatológicas onde estão envolvidos *Streptococcus sp.* e *Staphilococcus sp.*, infecções urogenitais causadas por *Chlamydia sp.* e *Mycoplasma sp.*, sífilis, uretrites gonocócicas.

Habitualmente é bem tolerada, sendo os efeitos colaterais referidos até 8% dos pacientes em uso da droga, usualmente de pequena intensidade, relacionados a queixas gastrointestinais (náuseas, vômitos) (Tavares, 1996).

O presente estudo tem por objetivo relatar casos de gestantes que apresentavam quadro de sífilis recente que foram tratadas com azitromicina.

METODOLOGIA

Relato de série de três casos de pacientes gestantes apresentando sífilis recente (sífilides papulosas/condiloma plano) atendidas no Setor de DST da Universidade Federal Fluminense, Niterói-Rio de Janeiro-Brasil, no período de 1998 a 2000, que foram tratadas com 1g de azitromicina V.O em dose única semanal durante 3 semanas.

CASO 1 – Gestante adolescente em 2º trimestre de gestação encaminhada ao Setor de DST-UFF para tratamento de condiloma acuminado vulvar. Mostrou-nos dois exames de VDRL com resultados não reatores.

Ao exame físico foi percebido forte odor acre em vulva, que para nós, quando existe junto com lesões papulosas em genital, é típico de infecção sifilítica: condiloma plano ou condiloma *latum*. As lesões da paciente eram tipo papulosas.

A bacterioscopia direta tanto em campo escuro como por impregnação pela prata foram fartamente positivas para *treponemas*.

O VDRL com soro puro (1:1) foi negativa. Também foram negativas as diluições 1:2 e 1:4. Só a partir da diluição 1:8 é que começou a positividade, que ocorreu até o título de 1: 2048. Foi também realizada a sorologia anti-HIV, com resultado negativo.

Usamos ainda no início do atendimento sorologia com teste rápido em fita (Determine Abbot) que apenas após 24 horas mostrou uma positividade com extrema suavidade na barra. Somente com muitíssima atenção foi possível perceber a delicadíssima marca no papel. Talvez porque já sabíamos todos os resultados

Este padrão sorológico caracteriza-se o efeito prozona, que significa excesso de anticorpos em relação à quantidade de antígeno durante o exame. Através das fotografias é possível notar que algumas lesões são tão proeminentes que até podem lembrar condiloma virótico (HPV). Porém, as placas mucosas, principalmente as dos lábios menores são bem típicas de sífilides.

Como o serviço não tinha disponível naquele momento penicilina G benzatina, a paciente não estava em condições financeiras para comprar a medicação, mas tínhamos vários comprimidos de azitromicina, após consentimento informado da paciente administramos 1g V.O de azitromicina (no momento da primeira consulta) e repetimos o mesmo esquema a cada semana até completar 3 doses (3g).

Uma semana após a primeira dose a paciente retornou mostrando imensa melhora das lesões, sendo que ao fim de três semanas (foto final) as lesões estavam totalmente curadas. A paciente negou ter apresentado efeitos colaterais.

Até duas semanas antes do parto repetimos em duas oportunidades a sorologia com declínio abrupto para 1:64. No parto a sorologia da mãe foi 1:32 e do recém-nato 1:2. Essas duas últimas sorologias foram efetuadas na maternidade.

Um mês após, o VDRL da mãe continuava 1:32 com sorologia de FTA-Abs-IgM do filho sendo não reatora e VDRL também não reator, realizados em nosso serviço.

Nos exames neonatais de rotina não foram encontrados quaisquer distúrbios na criança até pelo menos três meses depois do parto.

CASO 2 – Gestante em 2º trimestre de gestação foi encaminhada ao Setor de DST-UFF com quadro de úlceras vulvares a esclarecer. Mostrou-nos exame de VDRL não reator.



Fig. 1. Caso 1.



Fig. 2. Caso 1.

Figs. 1, 2 e 3. Caso 1. Lesões de condiloma plano sifílico (sifilides) que foram confundidas, em outro serviço, com condiloma acuminado. Observar que embora bem proeminentes são papulosas.

No exame físico foi observado lesões pápulo-ulceradas (fig. 5) em que a pesquisa de *treponemas* em microscopia em campo escuro foi positiva.

O VDRL em soro puro foi não reator mas a partir da diluição 1:4 foi positiva até 1:512.

O teste rápido para sífilis (Determine – Abbott) foi exatamente igual ao do caso 1, usamos 1g V.O de azitromicina/semana durante 3 semanas.

As respostas clínicas e sorológicas também foram excelentes. A gestante relatou leve epigastralgia após uso de cada comprimido de 1g, mas não chegou a tomar qualquer outra medicação pois era suportável cedendo quando após 1 hora ingeriu alimento.

No parto a sorologia da mãe foi 1:4 e do recém-nato negativa. Após um mês ambas foram repetidas e os resultados mantiveram-se iguais. Os exames neonatais de rotina não evidenciaram quaisquer alterações na criança até pelo menos três meses após o parto.

CASO 3 – Gestante em 2º trimestre de gestação compareceu ao Setor de DST-UFF encaminhada por serviço pré-natal da rede pública com o quadro de lesões genitais papulosas típicas de sífilides.



Fig. 3. Caso 1.



Fig. 4. Caso 1. Aspecto da vulva ao final do tratamento: curada.

O esfregaço de raspado das lesões em microscopia de campo escuro foi positiva para *Treponema pallidum*.

O VDRL foi reativo 1:128. A sorologia anti-HIV foi não reatora.

A paciente apresentava história comprovada de hipersensibilidade a penicilina.

Devido a dificuldades de efetuar-se dessensibilização no serviço de Pré-Natal da Maternidade que acompanhava a gestante optamos, após consentimento informado, em administrar 1g de azitromicina/semana por 3 semanas.

Até três semanas antes do parto foram efetuadas duas sorologias sendo a última com resultados 1:16.

As lesões involuíram rapidamente deixando a paciente bem confortada já em uma semana.

No parto a sorologia da mãe foi igual a 1:4, o recém-nato não reator.

Aproximadamente quarenta dias após o parto as sorologias foram repetidas: mãe VDRL 1:1 e filho não reator. Nesta oca-



Fig. 5. Caso 2. Lesões pápulo-ulceradas em vulva de gestante onde na sorologia (VDRL) ocorreu o fenômeno de prozona.

Aproximadamente quarenta dias após o parto as sorologias foram repetidas: mãe VDRL 1:1 e filho não reator. Nesta ocasião a sorologia tipo FTA-Abs do filho também foi não reatora.

Os exames neonatais de rotina não evidenciaram qualquer transtorno para a criança até pelo menos dois meses após o parto.

DISCUSSÃO

As rotinas de tratamento da sífilis em todo mundo indica a penicilina G benzatina como a primeira escolha. Especialmente durante a gestação é a penicilina a única droga aceita como tratamento seguro não só para a mãe como para o feto. Historicamente o uso da penicilina G benzatina não é questionada frente a sífilis. Todavia, recuperar estudos controlados comparativos de penicilina e outros antibióticos na literatura médica, causa em quem decidir ter essa tarefa profunda decepção. São praticamente nulos.

Talvez por isso, o CDC-EUA em sua publicação de rotinas de tratamento das DST para 1998, relataram que as falhas podem ocorrer com qualquer regime e terapêutico. Informam também que critérios de cura ou falha não estão totalmente definidos.

A Coordenação Nacional de DST e Aids do Ministério da Saúde do Brasil acompanha as recomendações do CDC-EUA de indicar dessensibilização em gestantes com sífilis alérgicas a penicilina.



Fig. 6. Caso 3. Gestante apresentando lesões típicas de sífilides papulosas em vulva.

Normalizam ainda que caso a gestante use qualquer outra medicação que não penicilina, o recém-nato deve ser medicado com penicilina ao nascer, pois considera a mãe inadequadamente tratada.

A droga aceita para tratamento de gestantes além da penicilina é o estearato de eritromicina. Esta última droga tem posologia de 500mg a cada 6 horas por um período de vinte dias. Não conhecemos gestante que não apresente moderadas a severos efeitos colaterais tipo dor abdominal, enjôo com este esquema. Muitas, após uma semana percebendo boa resposta clínica das lesões, descontinuam o tratamento ou interrompem, por efeitos colaterais gastrointestinais.

Por outro lado, por incrível que pareça, não conhecemos serviço de pré-natal e/ou maternidade no Rio de Janeiro que efetue dessensibilização de gestante com alergia a penicilina.

Na nossa pequena série de três casos encontramos dois que apresentavam o fenômeno prozona.

Os dois testes sorológicos largamente aceitos para detectar presenças de anticorpos treponêmicos em pacientes sífilíticos são VDRL e RPR. Ambos os testes utilizam antígenos cardiolipídicos com colesterol e lecitina, otimizado com carvão ativado, no caso do RPR, para aumentar a visualização em cartão ou placa (Romanowski, 1991).

Vários estudos têm demonstrado que nem todos os soros de pacientes clinicamente comprovados sífilíticos, especialmente na 1ª e 2ª fase da doença, produzem reações positivas nas provas de floculação com esses antígenos.

No trabalho com essas reações, deve-se preocupar em reconhecer a possibilidade de ocorrência de reações falso negativo por conta do chamado fenômeno de prozona.

Nessa situação (prozona), os anticorpos estão em concentrações muito superiores às dos antígenos, o que dificulta ou impede a formação de treplicas moleculares que torna precipitado visível, até a olhos desarmados, caracterizando desta maneira uma reação falso negativo (Berkowitz, 1990).

Na suspeita de elevada concentração de anticorpo ou de antígeno, pode-se evitar os fenômenos de prozona mediante a realização dos testes em amostras diluídas.

Sugere-se que seja feito duas diluições da amostra, assim: 1:2 e 1:10. Vale lembrar que as amostras positivas devem ser tituladas até a diluição de ponto final (Berkowitz, 1990).

Apesar da frequência de reações de prozona, na população em geral, ser relativamente baixa (2%), justifica-se a diluição da amostra por conta do baixo custo de cada reação.

Se considerarmos apenas esses três casos, a ocorrência do fenômeno prozona foi de 75%. Contudo, em toda essa experiência no Setor de DST-UFF analisando os casos de sífilis, este fenômeno não chega a 1%. Quando ele ocorre em geral os pacientes estão em fase secundária e com lesões exuberantes, aliás como aconteceu nos casos aqui apresentados.

Não conseguimos comparar nossos casos pois não encontramos na literatura relatos similares.

Quanto ao item azitromicina e gravidez recuperamos estudo de Bush, 1994, que concluiu ser a azitromicina droga segura nessas situações.

Citamos que os efeitos secundários foram de leve intensidade não sendo necessário uso de medicações. Nenhuma das três gestantes interromperam o tratamento.

Assim como em outros estudos de azitromicina no tratamento da sífilis, as lesões da doença regrediram e desapareceram rapidamente. (Passos, 2000, Hook, 1999; Verdon).

O mesmo aconteceu com a diminuição nos títulos de anticorpos séricos, avaliados por VDRL.

Com a metodologia usada não é possível determinar se os conceptos foram tratados intra útero ou se realmente não chegaram a ser infectados pelo *treponema*. Devido ao número muito reduzido nessa série de casos, qualquer análise estatística nesse sentido fica fragilizada, embora estudos apontem que uma mãe com sífilis recente tem enorme chance de ter seu filho também contaminado.

Em outro estudo opinamos que serão necessários estudos comparativos, onde também sejam analisados todos os custos envolvidos em cada esquema terapêutico (Passos, 2001).

Deixar de propor a penicilina como o melhor esquema de tratamento da sífilis pode ser enorme equívoco. Contudo, a medicina por evidência necessita de claras opções, confirmações precisas, cientificamente documentadas e múltiplas.

Por outro lado, muito do que estão em protocolos não podem ser prontamente disponibilizado para todos os pacientes e equipes de saúde.

Novos produtos, muitas vezes, só ajudam a confirmar a excelência dos “velhos” medicamentos. Porém, vários deles tornam-se peças importantíssimas como opção segura, chegando alguns, realmente ultrapassar em vantagens os tradicionais produtos.

A medicina moderna deve estar atenta a tudo isso.

CONCLUSÃO

Embora seja relativamente baixa a reação de prozona ocorre na prática médica e pode como nos casos 1 e 2, conduzir a erros ou demora no diagnóstico da sífilis. Em algumas situações, como sífilis na gravidez, pode produzir graves efeitos não só para a mãe como para o concepto, uma vez que a infecção poderá não ser tratada ou tratada tardiamente.

Esses casos não autoriza-nos a propor qualquer mudança nas normas técnicas clássicas no tratamento da sífilis em gestantes. Entretanto, confirma, em mais um estudo, que a azitromicina é altamente efetiva, com posologia prática e que não causou qualquer dano ao concepto e os mesmos nasceram sem infecção sífilítica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ajayi NA, Marven S, Kaschulla RO, Millar A e Rode H. Intestinal ulceration obstruction abd haemorrhage in congenital syphilis. **Pediatr Sur Int.** 1999, 15 (5-6): 391-3
- Alpert G, Plokin AS. A practical guide to the diagnosis of congenital infections in the newborn infant. **Pediatr Clin N Am.** 33: 465-79, 1986
- Antonio C, Davanzo R. Congenital syphilis in Moçambique: the diagnostic complementary role of laboratory and radiological investigations. **Cent African J Med.** 35: 552-55, 1989
- Romanowski, B. *et al.* Serologic response to treatment of infections syphilis. **Ann Int Med** 114.1005, 1991
- Berkowitz, K. *et al.* False-negative syphilis screening: the prozone phenomenon, nonimmune hydrops and diagnosis of syphilis during pregnancy. **Am J Obstet Gynecol** 163:975, 1990
- Barsanti C, Valderato F, Diniz EMA e Succo RCM. Diagnóstico da sífilis congênita: comparação entre testes sorológicos na mãe e no recém-nascido. **Ver Soc Bras Med Trop.** Uberaba, MG, 32(6), Nov/Dez, 1993
- Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. **Bases técnicas para Eliminação da sífilis congênita, 1993.**
- Brasil. Ministério da Saúde. **Gestação de alto risco manual técnico.** 3ª ed, Brasil, 2000, p. 85-8
- Bush, XM; Rosa, C. Azithromycin and Erythromycin in the treatment of cervical chlamydial infection during pregnancy. **Obstet Gynecol.** 84:61-3, 1994
- Guinsburg R. Syphilis Congenital. In: Farhat CK. **Infectologia pediátrica.** São Paulo: Atheneu, p. 285-95.
- Gutman LT. Syphilis. In: Feigin RD, **Textbook of pediatrics infections disease.** 3rd edition. Philadelphia-. WB Saunders. 1992, p. 552-63
- Camargo ME. A sífilis avança. Progride p diagnóstico? **Ver Assoc Med Bras.** 34:19-23, 1988
- Camargo, ME. Diagnóstico sorológico e métodos de detecção dos agentes etiológicos das infecções congênitas hematogênicas. In: Bittencourt AL. **Infecções congênitas transplacentárias.** Rio de Janeiro: Revinter, 1995, p. 125-50
- CDC – Congenital syphilis. **Morb MortalWkly Rep.** 39(RR13):36-7, 1990
- CDC – Syphilis. **Morb MortalWkly Rep.** 42 (RR14): 27-46, 1993
- MMMR. Epidemic of congenital syphilis – Baltimore, 1996-1997. **Morb MortalWkly Rep.** Oct 30:47, 1998
- MMMR. **Morb MortalWkly Rep.** 48(34): 757-61. Sep. 1999
- Connor N, Roberts J e Nicoll. Strategic options for antenatal screening for syphilis in the Kingdom: cost effectiveness analysis. **J Med Screen.** 7 (1):7-13, 2000
- Hart G, Syphilis test in diagnostic and therapeutic decision making. **Annales Int. Med.** 104:368-76. 1986
- Hurtig AK, Nicoll A, Carne C, Lissauer T, Connor N; Webster JP; Ratciffer L. Syphilis in pregnant women and their children in the United Kingdom: results from national clinician reporting surveys 1994-7. **JBM,** 317: 1617-19 (12 december)
- Jaffe HW. The laboratory diagnosis of syphilis. New concepts. **ANNALS Int Med.** 83:846-50, 1975.
- Larsen S, Hale E, Schwartz D, Rice RJ, Ashby R, Holmes R, Nahamias AJ. Clinical serological evaluation of neonates for congenital syphilis: a continuing diagnostic dilemma. **J Infect Dis.** 167: 1093-99, 1993
- London. STD Section, HIV and STD Division, PULS communicable Disease Surveillance Center, With the PHLS Syphilis working group. In: Report to the National Screening Committee. Antenatal syphilis screening in the UK a systematic review and national options appraisal with recommendations. **London: Public Health Laboratory Service.** (s.d.)
- Obisesan KA, Ahmed Y. Routine antenatal syphilis screening – case against. **Afr J Med Sci.** 28(3-4): 185-87, Sep./Dec. 1999
- Passos, MRL; Goular Filho, RA; Varella, RQ, Barreto NA; Pinheiro, VMS, Tavares, RR; Santos, CCC; Azevedo, PMC. Tratamento da sífilis com azitromicina. **DST – J bras Doenças Sex Transm.** Niterói-RJ. 13(3) 27-32, 2001
- Pickering LK. Diagnosis and therapy of patients with congenital and primary syphilis. **Ped Infect Dis J.** (49): 602-605
- Pollock JI, Emond AM. Project Pro-Natal: population. based study of perinatal and infant mortality in Natal, North-east Brazil. **Pediatr Dev Pathol,** 3 (1): 29-3 5, 1994-7
- São Paulo. Secretaria de Estado de Saúde: Divisão de Doenças Sexualmente Transmissíveis **Relatório de Sífilis Congênita.** São Paulo: Centro de Documentação da Secretaria de saúde, 1993, p. 1-20
- Simmanck KC, Pettifor JM, Unusual presentation of congenital syphilis. **Ann Trop Pediatr.** 20(2):150-7, Jun. 2000.
- Stalling SP. Syphilis in infants and young children. **Ped annals,** (23):334-340, 1994
- Stoll BJ, Lee FK, Larsen S, Hale E, Schwartz D, Rjce RJ, Ashby R, Holmes R, Nahamias AJ. Clinical serological evaluation of neonates for congenital syphilis: a continuing diagnostic dilemma. **J Infect Dis,** 167:1093-99, 1993
- Stoll BJ. Congenital syphilis: evaluation and management of neonates born to mother with reactive serologic tests for syphilis. **Pediatr Infect Dis J.** 13- 845-52, 1994
- Schwart DA, Larsen AS, Back-Sague C. tear M, Rice RJ. Pathology of the umbilical cord in congenital syphilis analysis of 25 specimens using histochemistry and immunofluorescent antibody to *Treponema pallidum.* **Hum Pathol.** 26:784-91, 1995

Endereço para correspondência:

Mauro RL Passos
e-mail: mipmaur@vm.uff.br

SUGESTÕES PARA LEITURA

RESUMOS SELECIONADOS SOBRE AZITROMICINA E DST

ISSN: 0103-0465

DST – *J bras Doenças Sex Transm* 13(2):39-44, 2001

Treatment of early syphilis with azithromycin

Chemother 2000 Jun;12(3):240-3

Gruber F; Kastelan M; Cabrijan L; Simonic E; Brajac I
Department of Dermatology, Clinical Hospital Center,
Medical School, Rijeka, Croatia

An open, noncomparative study was performed to establish the efficacy of azithromycin in the treatment of early syphilis. Sixteen patients were treated with oral azithromycin: 1g the first day and then 500 mg for the following 8 days. Two patients were excluded from the study, leaving 14 patients for the evaluation of the efficacy. Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) negativity was observed in 3 out of 6 patients treated for primary syphilis after 3 months and in all patients after 6 months. Two of 8 patients treated for manifest or early latent secondary syphilis had VDRL negativity after 3 months and 4 patients after 6 months. This study demonstrates that azithromycin is effective in the treatment of early syphilis. Two patients experienced gastrointestinal side effects which did not require treatment interruption.

Azithromycin compared with penicillin G benzathine for treatment of incubating syphilis

Ann Intern Med 1999 Sep 21;131(6):434-7

Hook EW 3rd; Stephens J; Ennis DM
Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham
School of Medicine, 35294-0006, USA

BACKGROUND: Preventive therapy is an important element of syphilis control efforts. No currently recommended, single-dose alternatives to penicillin G-benzathine are available for treatment of incubating syphilis. **OBJECTIVE:** To evaluate the use of a single 1.0-g dose of azithromycin for treatment of persons recently exposed to sexual partners with infectious syphilis. **DESIGN:** Single-center, open-label, randomized pilot study to compare azithromycin with penicillin G benzathine therapy. Participants were evaluated serologically for 3 months. **SETTING:** Sexually transmitted disease clinic in Birmingham, Alabama. **PARTICIPANTS:** 96 participants who in the preceding 30 days had been exposed to partners with infectious syphilis through sexual intercourse. **MEASUREMENTS:** Syphilis prevention, as indicated by nonreactive serologic tests (rapid plasma reagin and fluorescent treponemal anti-body-absorbed), throughout the 3-month follow-up. **RESULTS:** Among 96 participants enrolled, none of 40 evaluable persons in the azithromycin group and none of 23 evaluable persons in the penicillin group developed evidence of syphilis. Significantly more penicillin-treated participants (21 of 44 [48%]) than azithromycin-treated participants (12 of 52 [23%]) became nonevaluable during follow-up ($P = 0,01$). **CONCLUSION:** A single 1,0 g dose of azithromycin seems to be efficacious for prevention of syphilis in persons exposed to infected sexual partners.

Treatment of syphilis with azithromycin

Int J STD AIDS 1996;7 Suppl 1:13-5

Mashkilleison AL; Gomberg MA; Mashkilleison N; Kutin SA
Semashko Moscow Medical School, Russia

The efficacy of oral azithromycin (500 mg daily for 10 days or 500 mg on alternate days for 11 days) in 100 patients with seropositive syphilis was studied. Clinical manifestations regressed more rapidly in azithromycin-treated patients compared with patients who received erythromycin or

penicillin, and there was also a more rapid reduction in serum antibody levels. In 90.3% of patients, the complete resolution of classic serological tests was observed within 4 months of completion of the azithromycin treatment. The immobilization (TPI) test and absorbed fluorescent treponema antibody tests became negative 12 months after treatment in 40% of patients. After 4 years of follow-up, no symptoms of neurosyphilis or syphilitic changes of visceral organs were observed.

Pilot study of azithromycin for treatment of primary and secondary syphilis

Clin Infect Dis 1994 Sep;19(3):486-8

Verdon MS; Handsfield HH; Johnson RB
Seattle-King County Department of Public Health,
Washington

Azithromycin has in vitro activity against *Treponema pallidum* and is effective against experimental syphilis in rabbits. We undertook an open, noncomparative pilot study of oral azithromycin (500 mg once daily for 10 days) to treat 16 patients with primary or secondary syphilis who were seronegative for human immunodeficiency virus. Cure was documented for 11 of 13 patients observed > or = 3 months; three patients were lost to follow-up. The serological response of one patient with secondary syphilis was indeterminate, and one patient with primary syphilis had either relapse or reinfection. Four patients had mild gastrointestinal side effects, and another patient had an episode of nausea and vomiting; all side effects occurred in the first 3 days and resolved spontaneously as treatment continued. Azithromycin shows promise as an alternative agent for treatment of early syphilis; controlled trials and assessment of other dosage regimens are indicated.

Azithromycin in the treatment of syphilis

Azithromitsin v lechenii sifilisa

Antibiot Khimioter 1994 Jun;39(6):36-8

Mashkilleison AL
Department of Medicine, University of Washington, Seattle.

The results of the use of azithromycin (sumamed) in the treatment of 100 patients with fresh syphilis were analyzed. The antibiotic was used in accordance with two treatment schemes: 500 mg daily for 10 days and 500 mg every two days. The total course dose was 5 g in both the cases. The results of the treatment with azithromycin were compared with those of the treatment with erythromycin (30 g) and penicillin (300,000 U every 3 hours for 16-28 days depending on the disease stage). The results were estimated by the rate of the elimination of *Treponema pallidum* and syphilids as well as by the time course of the seroreactions. The analysis provided a conclusion that the therapeutic efficacy of sumamed in the treatment of patients with fresh manifest syphilis was high: by comparison with penicillin and erythromycin it more rapidly eliminated the clinical signs of syphilis and in the majority of the cases induced negatization of the cutaneous serological reactions within the first 4 months of the treatment. Azithromycin was shown to be as effective as standard benzathine penicillin and erythromycin in the therapy of active syphilis in the rabbit model. Following production of primary chancres by intradermal inoculation of 10(6) *Treponema pallidum*, groups of six rabbits were treated with benzathine penicillin (200,000 units im weekly for two weeks), erythromycin base (30 mg/kg/day orally four times daily for 15 days) or azithromycin (30 mg/kg/day given orally once or twice daily for 15 days); one group was untreated. Daily darkfield (DF) microscopic examinations

of chancre aspirates were conducted to identify motile organisms. Although all treated animals became DF negative prior to completion of therapy, the median time to DF negativity was longer in animals given azithromycin once daily, compared with animals receiving benzathine penicillin (P less than 0.01); no difference was seen in comparison with animals receiving erythromycin. Untreated animals remained DF positive for greater than 15 days. The mean maximum lesion diameters for all treated animals were similar and were significantly smaller than in untreated rabbits; fewer lesions ulcerated in treated than in untreated animals. Subsequent dose-ranging studies indicated that administration of lower doses of azithromycin (15 mg/kg/day given orally either once or twice daily, or 7.5 mg/kg/day given once daily) was as effective as benzathine penicillin for therapy of active syphilis in this model, though the median time to darkfield negativity was significantly longer in the azithromycin-treated animals (P less than 0.01). Persistent infection was demonstrable in lymph nodes of untreated animals, but no evidence of virulent *T. pallidum* was found three months following transfer of tissue from any animal treated with penicillin, erythromycin, or azithromycin.

Concentration of azithromycin in human prostatic tissue

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991 Oct;10(10):868-71

Foulds G; Madsen P; Cox C; Shepard R; Johnson R

Prostatic tissue was obtained from 36 patients at two study locations and assayed for **azithromycin** by HPLC or bioassay. The mean concentration of **azithromycin** in human prostatic tissue (2,54 micrograms/ml) 14 h after 500 mg oral dosing (two 250 mg doses 12 h apart) was much greater than plasma concentrations (less than or equal to 0,1 micrograms/ml). **Azithromycin** was slowly eliminated from prostatic tissue (half-life 60 h) and a mean concentration of 0,62 micrograms/ml remained 137 h after dosing.

Efficacy of azithromycin for therapy of active syphilis in the rabbit model.

J Antimicrob Chemother 1990 Jan;25 Suppl A:91-9

J Antimicrob Chemother

Lukehart SA; Fohn MJ; Baker-Zander SA

Department of Medicine, University of Washington, Seattle.

Azithromycin was shown to be as effective as standard benzathine penicillin and erythromycin in the therapy of active syphilis in the rabbit model. Following production of primary chancres by intradermal inoculation of 10(6) *Treponema pallidum*, groups of six rabbits were treated with benzathine penicillin (200,000 units im weekly for two weeks), erythromycin base (30 mg/kg/day orally four times daily for 15 days) or azithromycin (30 mg/kg/day given orally once or twice daily for 15 days); one group was untreated. Daily darkfield (DF) microscopic examinations of chancre aspirates were conducted to identify motile organisms. Although all treated animals became DF negative prior to completion of therapy, the median time to DF negativity was longer in animals given azithromycin once daily, compared with animals receiving benzathine penicillin (P less than 0.01); no difference was seen in comparison with animals receiving erythromycin. Untreated animals remained DF positive for greater than 15 days. The mean maximum lesion diameters for all treated animals were similar and were significantly smaller than in untreated rabbits; fewer lesions ulcerated in treated than in untreated animals. Subsequent dose-ranging studies indicated that administration of lower doses of **azithromycin** (15 mg/kg/day given orally either once or twice daily, or 7.5 mg/kg/day given once daily) was as effective as benzathine penicillin for therapy of active **syphilis** in this model, though the median time to darkfield negativity was significantly longer in the **azithromycin**-treated animals (P less than 0.01). Persistent infection was demonstrable in lymph nodes of untreated

animals, but no evidence of virulent *T. pallidum* was found three months following transfer of tissue from any animal treated with penicillin, erythromycin, or **azithromycin**.

The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues

J Antimicrob Chemother 1990 Jan;25 Suppl A:73-82

Foulds G; Shepard RM; Johnson RB.

Drug Metabolism Department, Pfizer Central Research, Groton, CT 06340

The pharmacokinetics of azithromycin, a new azalide antibiotic, were examined in man. Approximately 37% of a single oral dose of 500 mg was bioavailable and produced a peak serum concentration of 0.4 mg/l. Multiple dose regimens (two doses of 500 mg separated by 12 h and followed by 500 mg qds for five days, or two doses of 250 mg separated by 12 h and followed by 250 mg qds for nine days) produced only slight increases in peak serum concentrations. The serum protein binding of azithromycin declined from about 50% at 0.02 mg/l to 12% at 0.5 mg/l. Tissue concentrations of azithromycin were much higher than serum concentrations. After two 250 mg doses 12 h apart, peak azithromycin concentrations exceeded 3 mg/kg in prostate, tonsil and many other tissues. Concentrations in tissues declined with apparent half-lives of 2.3 days in prostate and 3.2 days in tonsil. The high tissue concentrations suggest that proposed standard dosage regimens of 500 mg qds on day 1 followed by 250 mg qds for four days, or three daily dosages of 500 mg, will produce tissue concentrations above 3 mg/kg in a variety of tissues. Since these tissue concentrations exceed the MICs of relevant pathogens, these dosage regimens should be effective against respiratory tract and soft-tissue infections. A single 1 g dose may be effective in the treatment of many sexually transmitted diseases.

Gynaecological tissue levels of azithromycin.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991 Oct;10(10):864-8

Krohn K

Department of Gynaecology and Obstetrics, Centrallasarettet, Norrköping, Sweden

In an open study the concentrations of azithromycin in plasma, urine, peritoneal fluid and gynaecological tissue in 20 patients undergoing elective gynaecological surgery were compared. Patients were allocated to one of four groups and all patients received a single 500 mg oral dose of azithromycin prior to surgery. In Group I, the dose was administered 24 h before surgery. In Groups II, III and IV it was administered 48, 72 and 96 h, respectively, prior to surgery. A total of 19 patients completed the study; one patient had peri-operative complications and did not proceed to surgery. High concentrations of azithromycin were found in gynaecological tissue up to 96 h after administration. The mean maximum observed concentration 24 h after administration was 1.44 +/- 0.22 micrograms/g. Using all data, the depletion rate constant was 0.0104 h⁻¹, equivalent to a half-life of approximately 67 h. The mean concentration of drug in peritoneal fluid was approximately 9% of the mean concentration in gynaecological tissue. Tissue and peritoneal fluid azithromycin concentrations were much higher than plasma levels at the time of surgery. Detectable plasma levels were only found in four patients from Groups I and II. Six percent of the total dose was excreted in the urine during the seven-day period after drug administration. The single dose of azithromycin was well tolerated by all the patients in this study and no treatment-related side effects or laboratory test abnormalities were seen. It is concluded that a single 500 mg oral dose of azithromycin produces high and sustained levels in gynaecological tissue up to 96 h after administration.

Phagocyte uptake and transport of azithromycin.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991 Oct;10(10):828-33

McDonald PJ; Pruhl H

Department of Microbiology and Infectious Diseases,
Flinders Medical Centre, Bedford Park, South Australia

Azithromycin achieves high concentrations in phagocytic cells and in fibroblasts. The newer macrolides also have this property but the intracellular penetration of azithromycin in relation to extracellular concentration is particularly notable. As a weak base, azithromycin is thought to concentrate in lysosomes of phagocytes and fibroblasts but many *in vitro* factors such as pH and temperature also affect the uptake process. Uptake of azithromycin by polymorphonuclear leucocytes results in an intracellular/extracellular concentration ratio of approximately 40 after one hour of incubation. Intraphagocytic antimicrobial activity has been demonstrated but is rather less than might be anticipated from the intracellular concentrations that are reached. Importantly, the high antibiotic levels found intracellularly do not appear to disrupt normal phagocyte function. Although azithromycin levels in the blood are low soon after administration, tissue concentrations are high and sustained. It appears that fibroblasts serve as a reservoir of drug in tissue, allowing activity against organisms and possibly transferring antibiotic to phagocytic cells for activity against intracellular pathogens and delivery to infection sites.

Tissue-directed pharmacokinetics

Am J Med 1991 Sep 12;91(3A):5S-11S

Schentag JJ; Ballow CH

State University of New York, Buffalo 14209

Azalide antibiotics demonstrate pharmacokinetics distinct from all antibacterial agents in common use. Following oral absorption, conventional oral antibiotics diffuse through serum and interstitial compartments and are eliminated rapidly. A minimal to moderate degree of intracellular penetration may be observed. The pharmacokinetics of azithromycin, the first azalide, are characterized by a rapid and extensive movement of the drug from the serum into intracellular compartments. A dynamic equilibrium exists between the intracellular, interstitial, and serum compartments, with predominant flux into tissue sites. Azithromycin is concentrated to a high degree within phagocytes and transported by chemotactic mechanisms to the site of infection. High concentrations of azithromycin are found in pulmonary, genital, and lymphatic tissues. Azithromycin's serum levels decline in a polyphasic manner with a terminal half-life of approximately 60 hours. These kinetics allow azithromycin to be administered once daily. It is predicted that after drug administration for 5 days, therapeutic levels of azithromycin will be maintained at the tissue sites of infection for an additional 4-7 days. Consideration of the extravascular pharmacodynamics of azithromycin is necessary when making predictions regarding its therapeutic application.

Clinical toleration and safety of azithromycin

Am J Med 1991 Sep 12;91(3A):40S-45S

Hopkins S

The toleration and safety profile of the azalide antibiotic, azithromycin, has been assessed in 3,995 patients aged 2-94 (mean, 36) years, comprising 1,644 females and 2,351 males. Patients with infections of the respiratory tract or skin/skin structure received 1.5 g azithromycin over 5 days; patients with urethritis/cervicitis caused by *Chlamydia* were treated with 1 g as a single dose. Assessments of side effects and laboratory safety test abnormalities were made pretreatment and approximately 7-14 and 30 days after the start of therapy. Twelve standard

antibiotics have been used for comparison. Overall, side effects were recorded in 12.0% of patients, significantly less (p less than 0.05) than with comparative drugs (14.2%). The most common side effects were diarrhea (3.6%), abdominal pain (2.5%), and other gastrointestinal symptoms. Ninety-three percent of side effects were classed as mild or moderate, and only 0.7% of patients withdrew from treatment, significantly less (p less than 0.001) than with comparative agents (2.6%). The frequency of side effects was not affected by patient age. Azithromycin had no marked or consistent effect on laboratory safety parameters. Treatment-related laboratory abnormalities were rare, the most common being transient increases of ALT and AST in 1.7% and 1.5% of patients, respectively. Specific tests revealed no neurologic, audiometric, or ophthalmologic abnormalities, or evidence of phospholipidosis. There were no pharmacokinetic interactions observed with theophylline, warfarin, cimetidine, carbamazepine, or methylprednisolone, but coadministration with food altered the absorption of the drug. Coadministration with antacids decreased the peak serum concentration of azithromycin, but did not affect its overall absorption. Azithromycin was well tolerated in the presence of a wide variety of concurrent illnesses and medications.

An open study to compare the pharmacokinetics, safety and tolerability of a multiple-dose regimen of azithromycin in young and elderly volunteers.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991 Oct;10(10):850-2

Coates P; Daniel R; Houston AC; Antrobus JH; Taylor T

An open, parallel study was conducted to compare the pharmacokinetics of oral azithromycin in young and elderly healthy volunteers. A total of 12 young subjects (six males, six females) with a mean age of 29 (range 22-39) years and another 12 elderly subjects (six males, six females) with a mean age of 72 (range 67-80) years were given a standard five-day therapeutic regimen of azithromycin (500 mg single dose on day 1 and 250 mg once daily on days 2-5). Pharmacokinetic results indicated that C_{max} , C_{min} and urinary excretion were similar in the two age groups. Mean AUC₀₋₂₄ was significantly greater (2.7 micrograms.h/ml) at day 5 in the elderly subjects compared with the younger age group (AUC₀₋₂₄ = 2.1 micrograms.h/ml) ($p = 0.041$). Similarly, t_{max} values on days 1 and 5 were significantly greater in the elderly subjects; 3.8 h compared with 2.5 h in young subjects ($p = 0.005$) on day 1 and 4.4 h, compared with 3.2 h ($p = 0.047$) on day 5. There was also evidence of an inverse relationship between creatinine clearance and AUC₀₋₂₄ (p less than 0.01) but not urinary excretion or C_{max} . Despite these observations, it is concluded that the differences between the two age groups were of insufficient magnitude to warrant a dose modification in elderly subjects with only mild renal impairment. Side effects, chiefly headache and gastrointestinal symptoms, were reported by seven subjects in each group. No subject, however, was withdrawn from the study and there were no treatment-related abnormalities in any of the laboratory parameters measured.

Azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1990) 25, Suppl A, 109-114

Olafur Steingrimsón, Jon Hjaltalin Olafsson, Hannes Thorarinsson, Raymond W. Ryan, Raymond B. Johnson and Richard C. Tilson
Department of Microbiology, Department of Dermatology and Venereology, University of Iceland, Reykjavik, Iceland;
Department of Laboratory Medicine, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut, USA; Pfizer Central Research, Groton, Connecticut, USA

One hundred and eighty-two patients were enrolled in a randomized third-party blinded study to assess the efficacy and safety of azithromycin in the treatment of sexually transmitted diseases. Three regimens of azithromycin, including a single oral dose, were compared with a standard treat-

ment with doxycycline. The patients were followed for four weeks. Efficacy was evaluated in 168 patients (113 azithromycin, 55 doxycycline). Fourteen patients had negative cultures or did not come for all follow-up visits. Of the 168, 138 were infected with *Chlamydia trachomatis*, 43 with *Neisseria gonorrhoeae*, and 45 with *Ureaplasma urealyticum*. Ninety-six per cent of the patients with chlamydial infections and 92% of those with gonorrhoea were cured with azithromycin. Two patients infected with *N. gonorrhoeae*, four with *C. trachomatis* and six with *U. urealyticum* had positive cultures on follow-up visits after receiving azithromycin. Of these 11 patients with positive cultures on follow-up visits, seven (five with *U. urealyticum* and two with *C. trachomatis*) violated the protocol by having intercourse with infected individuals during the study. Azithromycin was very well tolerated; one patient complained of mild abdominal pain shortly after receiving the drug, seven patients had mild diarrhoea.

Single dose azithromycin for the treatment of chancroid: a randomized comparison with erythromycin

Sexually Transmitted Diseases, July-August, 1994

Mark W. Tyndall, MD, Elizabeth Agoki, RN, Francis A. Plummer, MD, Bch, Jo, Ndinya-Achola, MD, Bch, and Allan R. Ronald, MD.

Background and Objectives: Chancroid is endemic in sub-Saharan Africa and enhances the sexual transmission of the human immunodeficiency virus Type 1 (HIV-1). Azithromycin is a orally absorbed macrolide antibiotic that is active against *Haemophilus ducreyi*, the causative agent of chancroid, and has pharmacokinetic properties that are suitable for single dosing. **Study Design:** In a randomized single-blinded study of 127 men presenting to a referral STD clinic with culture proven chancroid, we compared the efficacy of azithromycin 500mg given 4 times daily for 7 days. **Results:** Cure rates were 89% (73 of 82) in the azithromycin group and 91% (41 of 45) in the erythromycin group. A failure to respond to treatment was associated with HIV-1 seropositivity and a lack of circumcision. Both regimens were well tolerated. **Conclusions:** Azithromycin, given as a single 1g oral dose, is an effective treatment for chancroid in men, and offers major prescribing advantages over erythromycin.

Pilot study of azithromycin in the treatment of genital donovanosis

Genitourin Med 1996;72:17-19

Francis J Bowden, Jackie Mein, Catherine Plunkett, Ivan Bastian

Objectives: To determine the effectiveness of azithromycin, an azalide antibiotic with long tissue half-life, in a pilot study of patients with genital donovanosis in the Northern Territory, Australia. **Design:** Patients with histologically confirmed donovanosis were randomised to receive one of two open-label azithromycin dosage regimens: Regimen A-10g once weekly for 4 weeks; or Regimen B-500 mg daily for 7 days. Patients were assessed at 6 weeks and classified as either "cured", "improved" or "failed". **Results:** Seven patients received regimen A and 4 received regimen B. Six weeks after commencing treatment the genital ulcers of four patients receiving regimen A and one patient receiving regimen B had healed; the lesions of the other six patients (3 in each regimen) were "improved". No patients failed to respond and no significant adverse reaction was recognised. The eleven patients were reviewed after completing the six-week trial; all lesions had re-epithelialised without further antibiotic treatment, no relapses had occurred, the longest follow-up period being seven months. A further 17 patients with donovanosis who were unable to meet the entry criteria were also treated successfully with azithromycin during the study period. **Conclusions:** This is the first time that azithromycin has been shown to have clinical activity against donovanosis. Poor compliance with prolonged courses of antibiotics is one of the major bar-

riers to control of the disease. Intermittent or short-course therapy, made possible by the long tissue half-life of the drug, could facilitate control of donovanosis in endemic populations if the high cost of medication can be addressed.

Azithromycin and erythromycin in the treatment of cervical chlamydial infection during pregnancy

Obstet Gynecol 1994;84:61-3

Mark R Bush, MD, and Cesar Rosa, MD

Objective: To compare azithromycin and erythromycin in regard to side effects, intolerance, and cure rate in a pregnant population with chlamydial cervicitis. **Methods:** Thirty women were randomized to receive either erythromycin, 500 mg orally four times a day for 7 days, or azithromycin, 1 g orally as one dose. All subjects completed questionnaires identifying the incidence of nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, and anorexia. Post-treatment cultures were taken from all subjects. **Results:** All subjects receiving erythromycin reported two or more gastrointestinal side effects, versus none in the azithromycin group ($P < .001$). Five of 15 subjects in the erythromycin treatment arm were intolerant to the 500-mg dose given four times a day, compared to none in the azithromycin group ($P < .025$), so the dosage was lowered to 250 mg four times a day to complete the course. Repeat cervical testing demonstrated similar cure rates for both medications: 100 and 93% (14 of 15) for azithromycin and erythromycin, respectively. **Conclusion:** These data suggest that azithromycin is a valid treatment option in pregnant patients who cannot tolerate erythromycin because of side effects.

A azitromicina no tratamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis

Rev. Contemp. Pharmacother. 1994, 5: 367-372

Jackie Sherrard e R. N. Thin

Departamento de Clínica Urogenital,

"St. Thomas' Hospital", London SE1 7EH, UK

A azitromicina tem um espectro de atividade *in vitro* semelhante ao da eritromicina contra uma série de organismos sexualmente transmissíveis. A azitromicina é melhor absorvida que a eritromicina no aparelho gastrointestinal e provoca menos efeitos colaterais gastrointestinais. Sua prolongada meia vida tissular, com elevadas concentrações intracelulares, permite a administração de uma única dose diária, o que melhora a adesão dos pacientes ao tratamento. Estudos realizados *in vitro* sugerem que a azitromicina é muito eficaz contra *Chlamydia trachomatis* e *Haemophilus ducreyi*, além de ter algum efeito contra *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum* e *Gardnerella vaginalis*. Estudos clínicos demonstraram que a azitromicina é um tratamento eficaz nas infecções por clamídia, em uma única dose, e ensaios clínicos sugerem que poderá ser um agente útil no tratamento do cancro mole e da sífilis.

Presence of azithromycin milk concentrations: a case report

Am J Obstet Gynecol 1994;170:1375-6

Julie J. Kelsey, PharmD, Lynette R. Moser, PharmD,

Jennifer C. Jennings, PharmD, and Mark A. Munger, PharmD

Salt Lake City, Utah

We describe a case of breast milk concentrations of azithromycin, an azalide antibiotic, in a woman with postpartum bilateral tubal ligation incisional cellulitis. Azithromycin appears to demonstrate a time-dependent versus time-accumulation profile in breast milk.

Azithromycin levels in plasma and gastric tissue, juice and mucus.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991 Oct;10(10):862-4

Harrison JD; Jones JA

Department of Surgery, University Hospital, Nottingham, United Kingdom

Azithromycin is the first member of a new class called the azalides. Its distribution in gastric tissues was studied in 27 patients (mean age 66 years) with proven gastric cancer due to be resected. Five groups of patients received a single 500 mg oral dose of azithromycin 24, 48, 72, 96 or 120 h pre-operatively. Samples of blood, gastric juice, mucus and gastric tissue were taken and azithromycin assayed by high performance liquid chromatography. There was an increase in the level of azithromycin in gastric juice up to the 73-96 h period reaching a median peak of 0.20 micrograms/ml. There were higher levels of azithromycin in gastric mucus (approximately double the maximum attained in gastric juice) at each of the time periods to 120 h after the dose of azithromycin. Much higher levels were seen in the gastric tissue (median peak of 4.6 micrograms/g), which were statistically significant compared with gastric juice for the first two time periods (24-48 h, $p = 0.005$; 49-72 h, $p = 0.012$). Concentrations seen in the gastric tissue specimens were between five- and 10-fold greater than those seen in gastric mucus, and approximately 20-fold greater than the levels seen in gastric juice at each of the time periods after dosing. It is concluded that remarkably high levels of azithromycin are found in gastric tissue within 24 h of a 500 mg oral dose and that these levels persist over a five-day period. There exists a significant concentration gradient from gastric tissue to gastric juice. Such levels may be advantageous in the therapy of *Helicobacter pylori* infections.

High and prolonged pulmonary tissue concentrations of azithromycin following a single oral dose.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991 Oct;10(10):859-61

Morris DL; De Souza A; Jones JA; Morgan WE

Department of Surgery, University Hospital, Nottingham, UK

Antibiotic concentrations in pulmonary tissue samples and plasma were studied in this open investigation. Twenty-nine patients scheduled for elective pulmonary surgery received a single oral dose of 500 mg azithromycin 24, 72, 96 or 120 h prior to the operation; two patients received 250 mg b.i.d. Blood samples were taken before and at the time of resection, and tissue was obtained during surgery. Plasma and tissue concentrations of azithromycin were measured by high performance liquid chromatography (HPLC) and a microbiological bioassay. Only one patient had a detectable plasma concentration of azithromycin (0.13 micrograms/ml), measured 24 h post-dose by HPLC. However, high and sustained levels were found in lung tissue: mean concentrations measured by HPLC were 3.10 micrograms/g (SD +/- 2.17), 2.55 micrograms/g (SD +/- 1.36), 3.94 micrograms/g (SD +/- 2.40) and 3.13 micrograms/g (SD +/- 0.50) at 24, 72, 96 and 120 h, respectively. Bioassay results were similar to those for the HPLC assay. In summary, azithromycin levels in pulmonary tissue remained close to 3 micrograms/g for up to 5 days after a single oral 500 mg dose, in contrast to plasma levels which were much lower. The lung concentrations found are inhibitory for many sensitive respiratory pathogens and short-course azithromycin therapy is therefore a possibility.

ISSN - 0934-9723

Concentrations of azithromycin in human tonsillar tissue.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991 Oct;10(10):853-6

Foulds G; Chan KH; Johnson JT; Shepard RM; Johnson RB

Patients scheduled to undergo tonsillectomy were administered 500 mg oral azithromycin as two 250 mg capsules given 12 h apart. Between 9 h and one week after the second dose, tonsil samples were taken during surgery and assayed for azithromycin. Mean concentrations in tonsillar tissue, 12 and 24 h after the second of the two 250 mg doses given 12 h apart, were 4.5 and 3.9 micrograms/g, respectively. Concurrent mean serum concentrations were approximately 0.03 and 0.01 micrograms/g, respectively.

The mean concentration in tonsillar tissue 7.5 days after the last dose was 0.93 micrograms/g. The apparent half-life of drug in the tissue was 76 h. The ratio of mean concentration in tissue to that in serum was greater than 150-fold for all time intervals. The presence of high azithromycin concentrations in tonsillar tissue suggests that a once-daily regimen over five days or less may be effective in treating tonsillo-pharyngitis.

Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts [published erratum appears in *Antimicrob Agents Chemother* 1990 Oct; 34(10):2041

Antimicrob Agents Chemother 1990 Jun;34(6):1056-60

Gladue RP; Snider ME

Azithromycin was shown to achieve high concentrations in human skin fibroblasts. Intracellular penetration occurred rapidly (10 micrograms/mg of cellular protein after 3 h) and then increased progressively over a 3-day period; azithromycin accumulated up to 21 times more than erythromycin (61.1 versus 2.9 micrograms/mg of protein). Uptake was dependent on the extracellular concentration, was inhibited at 4 degrees C, did not occur in nonviable cells, and was reduced by a low pH. Intracellular accumulation was not affected by the metabolic inhibitor 2,4-dinitrophenol or sodium fluoride or by the nucleoside transport inhibitor 2-chloradenosine. Once concentrated in cells, azithromycin remained intracellular and was released slowly in the absence of extracellular drug, compared with erythromycin (17 versus 78% released after 1 h). After 48 h of incubation in drug-free medium, 27% of the initial amount of azithromycin remained cell associated. The release of azithromycin was not affected by various monokines reported to stimulate fibroblasts (interleukin-1 or tumor necrosis factor) or by exposure to bacteria. Incubation of azithromycin-loaded fibroblasts with human polymorphonuclear leukocytes resulted in a higher intracellular accumulation of azithromycin in polymorphonuclear leukocytes than in cells incubated with free nonintracellular azithromycin for the same time (8.3 versus 2.2 micrograms/ml after 2 h), suggesting a more efficient or rapid uptake through cell-to-cell interaction. The widespread distribution of fibroblasts in tissues suggests a potential for these cells, and possibly other lysosome-containing tissue cells, to serve as a reservoir for azithromycin, slowly releasing it for activity against extracellular organisms at sites of infection and passing it to phagocytes for activity against intracellular pathogens and potential transport to sites of infection.

Relationship of high tissue concentrations of azithromycin to bactericidal activity and efficacy in vivo

J Antimicrob Chemother 1990 Jan;25 Suppl A:83-9

Retsema JA; Girard AE; Girard D; Milisen WB

Measurement of killing kinetics of azithromycin against strains of *Streptococcus pneumoniae* and *Klebsiella pneumoniae* in vitro showed that it had a limited bactericidal activity (greater than 90% kill) for the first eight hours of incubation, but developed complete bactericidal activity (greater than 99.9% kill) by 24 h incubation. Since high and sustained tissue levels of azithromycin occur in animals and humans, it was proposed that it might produce a bactericidal effect in vivo. This was demonstrated in a lung infection model in mice, designed to mimic the in-vitro killing studies. A 25 mg/kg dose of azithromycin given 24 h before intranasal challenge reduced the recoverable *Str. pneumoniae* population by greater than 99.9%, in comparison with untreated controls. Erythromycin did not produce a bactericidal effect at 100 mg/kg, and roxithromycin only reduced the viable count by 96%, at a dose of 50 mg/kg. Against a *K. pneumoniae* lung infection, a 50 mg/kg dose of azithromycin reduced the bacterial count by 99%. The bactericidal effect was correlated with lung tissue concentrations of azithromycin. In a proliferating *Escherichia coli* paper disc infection model, extravascular fluid concentrations of azithromycin were correlated with a 99.9% reduction in bacterial count, while corresponding serum concentrations were always less than the MIC. Dosing with azithromycin eradicated *Haemophilus influenzae* from the bulla (middle ear) of gerbils, as was not the case with erythromycin and roxithromycin. This effect was correlated with the antibiotic concentration in bulla lavage.

Treatment of *Chlamydia trachomatis* during pregnancy – published trials during 1990 – 1998

Lead author & year	Antibiotics	Number enrolled	Results – Cure rates	Gastrointestinal side effects	Detection methodology	Remarks
Crombleholme, 1990	Amoxicillin vs. erythromycin	193	98% with amoxicillin and 95% with erythromycin	13% of women in erythromycin group stopped therapy	Culture three weeks after therapy	Excluded from Cochrane Data Base secondary to methodology problems
Magat, 1993	Amoxicillin vs. erythromycin	143	86% with amoxicillin and 94% with erythromycin	23% of women in erythromycin group stopped therapy	Culture four weeks after therapy	Includes intent to treat analysis
Alary, 1994	Amoxicillin vs. erythromycin	210	98% with amoxicillin and 88% with erythromycin	13% of women in erythromycin group stopped therapy	Culture three weeks after therapy	Includes intent to treat analysis
Bush, 1994	Azithromycin vs. erythromycin	30	100% with azithromycin and 93% with erythromycin	33% of women in erythromycin group stopped therapy	Direct DNA assay (GenProbe) - 14 days after therapy	
Silverman, 1994	Amoxicillin vs. erythromycin	74	82% with amoxicillin and 84% with erythromycin	13% of women in erythromycin group stopped therapy	Culture three to four weeks after therapy	Failures were crossed over to other therapy
Turrentine, 1995	Erythromycin vs. Amoxicillin vs. clindamycin	174	96% with erythromycin 94% with amoxicillin and 98% with clindamycin	15% of women in erythromycin group stopped therapy	Culture four weeks after therapy	Other trials of clindamycin show similar results – 10% of clindamycin group did not complete treatment
Rosam, 1996	Azithromycin vs. erythromycin	Unclear	91% with azithromycin and 77% with erythromycin		Unclear	Published only as abstract
Adair, 1998	Azithromycin vs. erythromycin	106	88% with azithromycin and 93% with erythromycin	19% of women in erythromycin group stopped therapy	Direct DNA assay (GenProbe) three weeks after therapy	

Summary – Erythromycin treatment for *Chlamydia* during pregnancy is characterized by severe gastrointestinal side effects. Thirteen to 33% of women will quit therapy due to these side effects. Amoxicillin has been studied in four prospective randomized trials. Cure rates ranged from 82 to 98%. All three studies used culture for *Chlamydia* as a test of cure. Since beta lactam antibiotics may cause persistence of infection, cure rates may be overstated. Few of the above studies have used the newer non-culture techniques available. Azithromycin was studied in three of the above studies. One has been published only as an abstract. The study by Bush is small with only thirty subjects. The study by Adair was published at the same time as the new CDC guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases. Potentially advantages of azithromycin include a single dose therapy with a high cure rate. For these reasons, azithromycin should be considered as a safe and effective therapy for *Chlamydia* during pregnancy.

DST RECIFE 2001

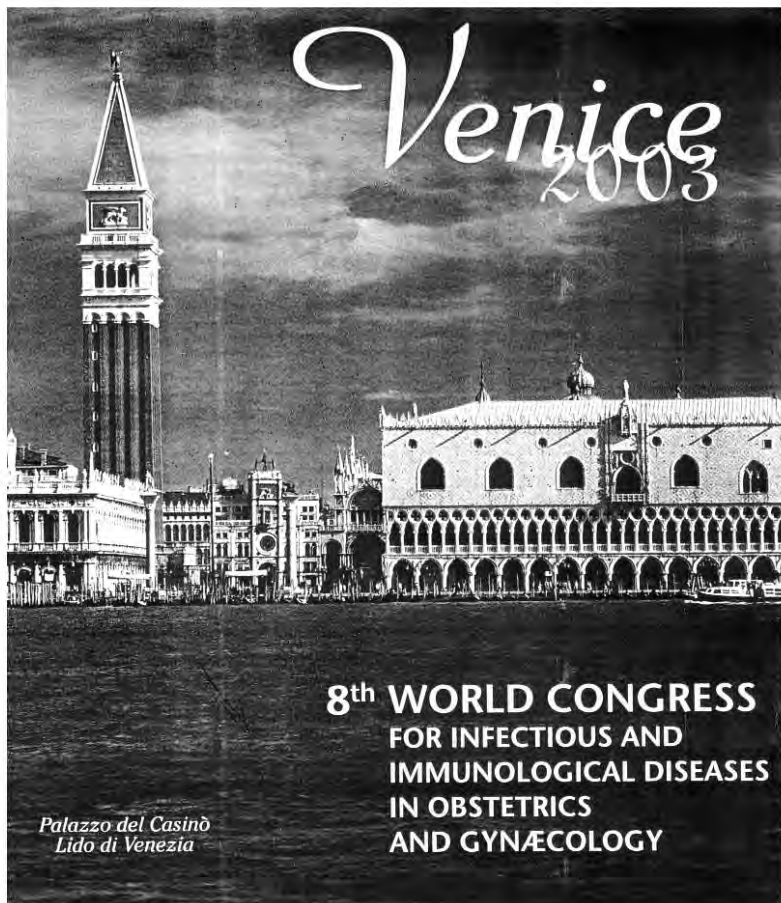
31 DE AGOSTO E 1º DE SETEMBRO DE 2001

Promoção: Cooperativa dos Médicos Ginecologistas e Obstetras de Pernambuco
Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis
Real Hospital Português de Beneficência de Pernambuco

Local: Auditório do Real Hospital Português de Pernambuco

Coordenação: Carlos Alberto Sá Marques, Eduardo Faria e Maria Luiza Menezes

Inscrições: Com Suzy (Copego) Fones: 3446-1220 e 3226-1864 – FAX 3445-8146
e-mail: copego@elogica.com.br
R\$ 40,00 (quarenta reais) até 10/08/01
R\$ 60,00 (sessenta reais) após 10/08/01



SCIENTIFIC SECRETARIAT

D. DE SANTO
F. DE SETA
G. RICCI
A. SARTORE

Clínica Ostetrica Ginecologica
dell'Università degli Studi di Trieste
"I.R.C.C.S. Burlo Garofolo"

Via dell'Istria, 65/1
34100 TRIESTE

Ph.: +39 040 3875352
Fax: +39 040 761266

e-mail: desanto@nurlo.trieste.it

Descentralização e sustentabilidade.



Congresso Brasileiro de Prevenção em DST e Aids

10 a 13 de setembro de 2001.
Centro de Eventos do Pantanal
Cuiabá - Mato Grosso

informações:
www.aids.gov.br/congresso
tel.: 0800 61 1997

realização:



PREFEITURA MUNICIPAL DE CUIABÁ
MINISTÉRIO DA SAÚDE
GOVERNO FEDERAL
Trabalhando em todo o Brasil

**International Infectious
Disease Society
for
Obstetrics and Gynecology
USA**



May 3-6, 2002

7th Annual Conference
I-IDSOG-USA

Doubletree Hotel
Pasadena, CA

Arrangements e Reservations

**212-747-3010
USA**

Participe!
DST4



IV CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

Manaus 2002

Sabe o que espera por você em 2002? A maior floresta do planeta; uma fauna e uma flora grandiosas, rios tão grandes que parecem mares; uma cidade bonita, com um povo simpático e hospitaleiro... E destacadas personalidades do país e do exterior no combate às doenças sexualmente transmissíveis e à aids.

Manaus espera por você em 2002. Por favor, não falte.

Contatos para: Fundação Alfredo da Matta - FUAM -, Av. Codujás, 24, Cachoeirinha, CEP 69065-130 - Manaus - AM. Fone/fax (92)663-8922; e-mail: fuam@prodamnet.com.br. Falar com Sra. Zulema.



DST AIDS

Ministério da Saúde
 Secretaria de Políticas de Saúde
 Coordenação Nacional de DST e Aids

Você, que se preocupa com as DST e a aids no Brasil...



... está convidado para uma reunião de cúpula...

... no ano de 2002.

Assine DST

JORNAL BRASILEIRO DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

ASSINATURA ANUAL — 6 NÚMEROS

Individual R\$ 60,00 — Institucional R\$ 80,00

NOME: _____

ENDEREÇO: _____

CIDADE: _____ ESTADO: _____ CEP: _____ -

TEL: () _____ FAX: () _____ E-MAIL: _____

• Enviar cheque nominal e cruzado para Sociedade Brasileira de DST – Av. Roberto Silveira, 123. Icaraí – Niterói – RJ. CEP 24340-160.
 e-mail: mipmaur@vm.uff.br. www.uff.br/dst/