

TIANFENICOL no Tratamento das DST no Brasil

Altino Cattapan

REVISÃO TERAPÊUTICA

Dermato-Venereologista

Fundador da União Brasileira Contra as D.S.T.

Fundador da União Latino Americana Contra E.T.S. (ULACETS)

Membro Assessor Permanente da União Brasileira Contra as D.S.T.

End. para Correspondência:

Rua Descampado, 23 - Vila Vera

S. Paulo - SP

Agradecimentos:

Desejamos agradecer a todos os autores citados que colaboraram nas pesquisas sobre o emprego do Tianfenicol no tratamento das Doenças Sexualmente Transmissíveis.

RESUMO

O autor descreve diversas experiências clínicas com o uso do Tianfenicol para tratamento de doenças sexualmente transmissíveis, e da doença inflamatória pélvica, comprovando -se sua eficácia terapêutica nestes casos. O tianfenicol é bem absorvido por qualquer via de administração e tem boa tolerabilidade pelo paciente, mostrando ser uma opção terapêutica de valor numa época de crescente resistência bacteriana aos vários antibióticos disponíveis.

SUMMARY

The author describe a lot of experiences with thianfenicol for SDT treatment and pelvic inflammatory diseases, to confirm the therapeutic efficacy in those cases. The thianfenicol is absorbed for any administration via and a good patient tolerance, shaving be the value therapeutic option in the era of bacterian resistance increase to various available antibiotics.

INTRODUÇÃO

As doenças sexualmente transmissíveis (DST) estavam em pleno recrudescimento em todo mundo em 1965. Dentre as DST a uretrite gonocócica era considerada grave problema de saúde pública devido à grande difusão e à resistência do gonococo a sulfamídicos, estreptomocina, cloranfenicol e penicilina (OMS Inf. tecn. 262, 1963). Entre 1945 - 1954 a resistência antimicrobiana e os insucessos terapêuticos com emprego da penicilina eram raros, sendo suficientes 150.000 UI de penicilina injetável para eliminar uma gonorréia. Entretanto, com a progressão da resistência, as

doses de penicilina tiveram que ser aumentadas para 2.400.000 UI penicilina G procaína em 1972.

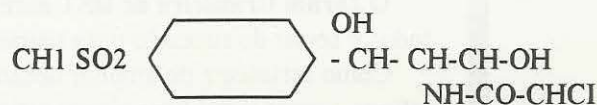
Em 1976 são descritas as primeiras cepas de *Neisseria gonorrhoeae* produtoras de penicilinase (NGPP) nos Estados Unidos e na Inglaterra, importadas do Sudeste Asiático e da África e caracterizadas por plasmídeo^{1,4}.

Em 1977 o Center for Disease Control (CDC) já denunciava presença de NGPP em 11 diferentes países e em 16 estados americanos, recomendando realizar testes padronizados e periódicos de sensibilidade da NG à penicilina e a outros agentes antimicrobianos⁵. No Brasil, entretanto, pouco se sabia a respeito devido à carência de laboratórios bem aparelhados e assim as primeiras linhagens de NGPP foram reconhecidas somente em 1983 em Recife por Marcelo Magalhães¹⁹ com um índice de incidência de 0,6% que, sucessivamente foi aumentando até 8,3%. Todas as NGPP

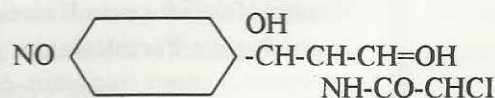
(Quadro 1)

Fórmula Química de Tianfenicol e Cloranfenicol

(I) - Tianfenicol



(II) - Cloranfenicol



foram sensíveis ao Tianfenicol, espectinomocina, rosoxacina, e cefotaxima. Cepas de NGPP foram descritas também no Distrito Federal¹³ e em Florianópolis³⁰, onde foram isoladas três cepas de NGPP de um total de 81 amostras de *Neisseria gonorrhoeae* de pacientes atendidos em laboratórios públicos e privados entre abril de 1988 e maio de 1990, representando uma incidência de 3,7%.

Entre 1987 e 1992 foram isoladas em São Paulo por Siqueira²⁹ 15 cepas de NGPP com uma incidência de 3,2%. Estas cepas foram submetidas a testes de sensibilidade a vários antimicrobianos. Além da resistência plasmidial para penicilina, não foi observada resistência cromossomial a outras drogas, sendo todas particularmente sensíveis ao Tianfenicol. Atualmente os níveis de resistência à penicilina de NGPP encontrados no Brasil são bem

Tabela 1

Correlação entre formas orais e duração dos níveis plasmáticos terapêuticos após doses únicas de 2,5g (média de 6 indivíduos sadios por grupo) - C: cápsulas de 0,25 ou 0,50g; E: envelopes com 2,5g de granulado.

Valores Plasmáticos								
Dosagem e unidades	Dose (g)	Ae 0-24 %	t 1/2 (h)	AUC 0 - ∞ (mcg/ml)	C. máx. (mcg/ml)	T máx. (h)	$\frac{hs}{x}$	h 2mcg/ml (variação)
1E	2.5	53.0	5.1	149.1	18.6	2.0	17	(16-18)
10 C	2.5	57.1	6.1	167.3	16.7	2.3	19	(17-23)
1E	2.5	54.5	6.0	158.9	17.6	2.2	19	(18-25)
5 C	2.5	47.8	7.3	178.6	16.1	2.3	20	(18-25)
1E	2.5	51.4	6.9	171.6	17.8	2.2	20	(18-28)

Ae 0-24 – quantidade excretada pela urina, em porcentagem da dose administrada no período de 0-24 h. da administração.

t 1/2 – meia-vida biológica

AUC 0- ∞ – concentração plasmática versus curva do tempo

C máx. – concentração plasmática máxima.

h 2 mcg/ml – tempo com concentrações 2 mcg/ml em horas.

\bar{x} – média

T.Max. - Tempo para alcançar a concentração máxima.

As séries ligadas por colchetes se referem a experiências cruzadas de: Inpharzam R & DTR 4/81. 14/82,15/82. Avaliação com método gas-cromatográfico (Gazzaniga et al., 1973)

inferiores aos verificados em outras partes do mundo.

É importante lembrar que o CDC recomenda a substituição da penicilina como droga de primeira escolha nas regiões onde foram evidenciadas NGPP acima de 5%⁶. As primeiras observações sobre resistência do gonococo à tetraciclina foram feitas por Wiesner em 1973³⁷ e em seguida por numerosos autores em várias partes do mundo na década de 80. O problema da resistência agravou-se mais ainda com a identificação, em 1985, das primeiras cepas de *Neisseria gonorrhoeae* tetraciclina resistente (NGTR) portadoras de um plasmídeo, adquirido por conjugação e com peso molecular de 15,2 mD, em Filadélfia e Atlanta e sucessivamente confirmadas em 17 estados americanos⁷.

A constatação desta resistência pressionou o CDC a não mais indicar a tetraciclina como droga de primeira escolha, para o tratamento da gonorréia, mas como droga complementar associada às penicilinas⁷.

Esta situação tornou-se mais grave no Brasil onde a tetraciclina é recomendada não só no tratamento da uretrite gonocócica e não gonocócica como também da linfogranulomatose, vaginose bacteriana, infecção por *Chlamydia trachomatis* e de cancro mole.

Belda Jr. assinala em São Paulo 39,36% de resistência cromossômica e 1,72% de resistência plasmidial à tetraciclina nas cepas de *Neisseria gonorrhoeae* estudadas². O emprego indiscriminado de antibióticos é causa de

selecionamento de germes colonizadores do trato gênito - urinário que poderiam transferir por conjugação suas características de resistência cromossômica plasmidial ao gonococo.

A resistência crescente nos anos sucessivos à estas drogas determinou a busca de novas alternativas terapêuticas. Baseados nas experiências do emprego do Tianfenicol no tratamento da uretrite gonocócica, Jouve e Robert¹⁶, Girard¹⁵, Duluc¹⁰, Fuga¹⁴, Siboulet²⁸, Reborá e Moretti²⁶, Reynaud e col²⁷, passou-se a utilizar este antibiótico comprovadamente eficaz e sem nenhum relato de resistência.

O Tianfenicol (TAF), sintetizado em 1951⁸, é um análogo do Cloranfenicol (CAF), que pertence ao grupo dos derivados amínicos do hidrocarbonil- sulfonifenil- propanodiol, diferenciando-se deste por apresentar no anel benzênico, um radical metilsulfônico no lugar do nitro grupo.

Esta diferença resulta em alterações importantes na farmacocinética e no metabolismo da droga, permitindo uma melhor tolerância hemática. Não se ligando às proteínas plasmáticas, o Tianfenicol difunde-se rapidamente nos tecidos em alta concentração e, não sendo metabolizado, elimina-se em forma ativa pelas vias urinária e biliar^{9,10,11,12}.

Sua ação é de tipo primariamente bacteriostático, exercendo uma elevada atividade quimioterápica "in vivo", contra as bactérias que apresentam uma alta sensibilidade "in vitro". Para um bom número de bactérias, entre as quais as

Tabela 2
Distribuição do Tianfenicol em Fluidos e Tecidos

Dose (g)	Via adm.	Tempo pós adm.	Concentrações em mcg/ml		Razão fl. tec/plasma	n° pac.	observações
			ou mcg/ml	plasma fluido ou tecido			
1,0	EV	48 m	20.7	próstata	32.1	11	aden. prostático
1,0	EV	2 h	8.9	próstata	5.7	16	aden. prostático
1,0	EV	2 h	8.5	testículo	6.1	7	câncer de próstata
1,0	EV	2 h	9.4	rim	40.4	17	patologia renal severa
1,0	EV	2 h	9.4	ureter	20.8	9	
1,0	EV	2 h	9.4	músculo	8.2	17	
1,0	EV	2 h	9.4	gordura perir.	2.1	17	
1,0	EV	2 h	9.4	costela	2.4	16	
0,5	VO	2 h	5.3	ejaculado	2.3	10	prostatite crônica
tid.	VO	2 h	9.2	ejaculado	11.0	10	

de Plomp T.A. et al. - The distribution of thiamphenicol in various human tissues and body fluids: some therapeutical and toxicological implications - Tese de doutoramento, Utrecht, 1979.

dos gêneros *Neisseria*, *Streptococcus*, *Klebsiella* e *Brucella*, o Tianfenicol se torna bactericida em concentrações iguais ou pouco superior às bacteriostáticas. Igualmente ao Cloranfenicol, o Tianfenicol é muito ativo contra os germes anaeróbios, particularmente os pertencentes ao gênero *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Clostridium* e *Propionibacterium*.

O espectro de ação do Tianfenicol abrange a maioria dos germes responsáveis pelas DST, como a *Neisseria gonorrhoeae*, betalactamase positiva e negativa, *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Mycoplasmas*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, germes anaeróbios, determinando, no plano clínico, uma eficácia elevada, acompanhada por outro lado por uma boa tolerabilidade tanto local como geral. O elevado grau de tolerabilidade hematológica do Tianfenicol foi amplamente estudado por Yunis^{3,34,35,36}, Della Bella⁹ e Ferrari¹¹. Está documentada, epidemiológica e bioquimicamente, a ausência, em relação ao Tianfenicol, de alterações hematológicas irreversíveis (tipo anemia aplástica) conhecidas, ao contrário, em relação ao Cloranfenicol^{15,16,17,18}. Devido às suas características farmacocinéticas peculiares, tais como, absorção fácil e rápida por qualquer via de administração, escassa ligação às proteínas plasmáticas e ausência de metabolização, o Tianfenicol é encontrado nos tecidos e líquidos orgânicos em altas concentrações.

Após a administração de uma dose única de 2,5g, são alcançados, na 2ª hora, níveis hemáticos de 16,1 - 18,6 mcg/ml. Após 12 horas de administração são ainda pre-

sentes níveis médios de 4,25 mcg/ml (tabela 1)

Concentrações urinárias de 1000 mcg/ml obtêm-se 24 horas após a administração. No período de 12 - 24 horas a concentração média é de 400 mcg/ml.

As concentrações nos órgãos gênito - urinários (rim, próstata, testículos) são também elevadas e superiores à CIM (Concentração Inibitória Mínima) dos germes responsáveis pelas DST. (tabela 2)

Com o objetivo de estudar a situação epidemiológica das cepas de *N. gonorrhoeae* isoladas em vários países e a sua sensibilidade aos antibacterianos, com particular referência ao Tianfenicol, bem como definir o papel deste antibiótico no tratamento das Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) bacterianas, foi realizado em Istambul (Turquia), em 1983, um Simpósio Internacional sobre Thiamphenicol - DST, onde foi evidenciado para o gonococo que:

- a maior parte das cepas de *N. gonorrhoeae*, tanto PPNG como não PPNG, isoladas na Europa e na África são sensíveis a uma CIM igual ou inferior a 0,25 - 0,50 mcg/ml, ao passo que as cepas asiáticas requerem uma CIM entre 2 e 4 mcg/ml;

- de 1973 até 1975 as cepas de *N. gonorrhoeae* isoladas no Canadá apresentaram uma redução de sensibilidade à penicilina e as cefalosporinas, ao passo que as CIM do Tianfenicol permaneceram estáveis (0,25 mcg/ml);

- as cepas originárias do Chile e Quênia mostraram uma CIM de 8 a 16 vezes superior às das cepas canadenses;

- a partir de 1982 foram ocasionalmente detectadas

cepas com uma CIM até 8 mcg/ml em certas áreas, tais como Indonésia e Groenlândia.

No que diz respeito à *Chlamydia trachomatis*, a CIM do Tianfenicol é de 0,5 mcg/ml, embora após múltiplos repiques a CIM tenha se mostrado superior a 8 mcg/ml. A atividade do Tianfenicol se compara favoravelmente com a das sulfas e é 8 vezes superior à do Cloranfenicol.

Com referência à *Gardnerella vaginalis* a CIM do Tianfenicol resultou entre 0,4 e 6,3 mcg/ml e para *Mycoplasma hominis* entre 2 e 8 mcg/ml.

As provas de sensibilidade dos anaeróbios ao Tianfenicol demonstraram que a atividade deste se sobrepõe à do Cloranfenicol: a quase totalidade das cepas testadas de Bacteróides, Fusobacterium e Clostridium foram inibidas por concentrações menores ou, ao máximo, iguais a 16 mcg/ml. Para o *Haemophilus ducreyi* a CIM é de 0,125 - 0,6 mcg/ml. Com relação ao gonococo observou-se ainda o seguinte:

- as variações de sensibilidade devem ser atribuídas tanto à mutações cromossômicas quanto à presença de genes plasmídios;

- a resistência à penicilina, mediada pela beta-lactamase, é plasmidiana;

- as cepas PPNG com plasmídio asiático (4,5 md) são mais resistentes que as cepas com plasmídio "africano" (3,2 md).

Uretrite Gonocócica

O pioneirismo do emprego do Tianfenicol no Brasil cabe a Belda que deu início à sua primeira experimentação em 1964, quando trabalhava como Instrutor da Disciplina de Venereologia e Leprologia da Faculdade de Higiene e Saúde Pública da Universidade de São Paulo (Serviço do Professor José Martins de Barros), cujos resultados foram publicados em 1965².

Utilizou em 33 portadores de uretrite gonocócica aguda (32 homens e uma mulher), três esquemas diferentes. No primeiro (3 pacientes) o Tianfenicol foi administrado na dose de 500 mg cada 6 horas até a total de 10 gramas; no segundo (20 pacientes) foi administrada uma dose inicial de 500 mg e, a seguir 250 mg a cada 6 horas no total de 5g; no terceiro (10 pacientes) o produto foi administrado na dose de 1g inicial e 500 mg cada 6 horas até um total de 5 g. Não houve diferença de resultados entre os diversos procedimentos terapêuticos. A média de desaparecimento dos sintomas foi de 2,6 dias e a cura foi obtida em 100% dos casos sem efeitos colaterais sérios².

Pecoraro e Campos Freire Filho²⁴ obtiveram 100% de cura com o esquema de 4 a 8 g em doses de 250 mg cada 6 horas, durante 4 a 8 dias; os mesmos resultados obtiveram Aguinaga e cols.¹ com o emprego de 0,750g I.M. cada 12 horas no tratamento de 21 pacientes.

Neste mesmo período, Siboulet e Col³³ já tinham dado início na França ao tratamento em dose única de Tianfenicol,

metodologia esta preconizada por ele e Durel desde 1961.

Com base nas experiências do Instituto A. Fournier e do Hospital Saint Louis de Paris³³ foi possível evidenciar as vantagens da dose única em comparação ao tratamento prolongado: facilidade e rapidez na administração, baixo custo e, sobretudo, interrupção da cadeia epidemiológica.

Em 1966-67, por sugestão de Siboulet, Belda³ utilizou o Tianfenicol no Serviço de Venereologia da Faculdade de Higiene e Saúde Pública de São Paulo, em duas formas diferentes. Em um grupo de 18 pacientes o medicamento foi administrado por via oral na dose de 2g, 1 g cada 12h, não sendo observado casos de insucesso. Em outro grupo de 22 pacientes, foram administrados 2g do medicamento por via oral em única tomada, com um só caso de insucesso que, entretanto, resultou em cura com a repetição da dose. Desse modo, com apenas 2g de medicamento obteve-se cura em 97,5% dos casos tratados, confirmando-se a elevada atividade antigonocócica do Tianfenicol em diferentes esquemas de tratamento.

No mesmo período (1967), Jucá¹⁴, no Serviço de Urologia do IAPESP de Juiz de Fora (Minas Gerais), administrando 2g de Tianfenicol (uma cápsula de 250 mg cada 6 horas) obteve 100% de cura em 38 pacientes do sexo masculino com uretrite gonocócica aguda, não sendo observados recidiva ou sinais graves de intolerância.

Rodrigues e Vasconcelos²⁷, em 1971, empregaram o Tianfenicol em dose única de 2,5g (10 cápsulas de 250 mg) em 133 pacientes com uretrite gonocócica aguda da Clínica Urológica do Hospital Militar de Pernambuco. 118 dos 133 pacientes ficaram curados com dose única de 2,5g. Nos pacientes que não responderam ao tratamento foi administrada uma dose de 750 mg por via I.M. obtendo cura definitiva em 96,4% com discreta gastralgia em 2 pacientes.

Em 1972, Belda et al.⁴ em três diferentes serviços - Ambulatório de Venereologia da Disciplina de Dermatologia Sanitária da Faculdade de Saúde Pública, Policlínica de São Paulo e Ambulatório de Dermatologia do Sindicato dos Empregados das Indústrias Metalúrgicas e de Material Elétrico de São Paulo - testaram quatro esquemas terapêuticos: penicilina 2.400.000 U + probenecida por aplicação única I.M. (28 pacientes); estearato de eritromicina 2g em dose única (46 pacientes); sulfametoxazol 400mg + trimetoprim 80 mg, 2 comprimidos em dose única (44 pacientes); Tianfenicol 2,5g em dose única (95 pacientes). Os índices de cura foram: penicilina + probenecida 90,9%, eritromicina 52,1%, sulfametoxazol + trimetoprim 66,6% e 81,8%, respectivamente, para os dois tipos de tratamento; Tianfenicol 92,6%. O Tianfenicol em dose única manifestou-se como o esquema mais eficaz, sem que se tenha observado uretrite residual.

Fauri¹⁰ usando dose única de 2,5g de Tianfenicol cápsula obteve cura clínica e laboratorial em 100% em 32 mulheres com gonorréia.

Tabela 3

Tianfenicol no tratamento da Gonorréia
(Cápsulas 250 mg)

Ref. Bibl.	Autores	Ano	Dosagem	Nº de Casos	% de cura
Tratamento Prolongado					
2	Belda	1964	0,5g 6/6h x 5 dd	3	100,0
			0,5g+0,25 6/6h x 10 dd	20	100,0
			1,0g+0,50 6/6h x 4 dd	10	100,0
1	Aguinaga e cols.	1965	0,5g+0,50 8/8h x 3 dd	29	100,0
24	Pecoraro & Freire	1965	0,25g 6/6h x 4-8 dd	11	100,0
3	Belda	1967	1,0g x2 dd	18	100,0
(Sub-Total)				91	(100,0)

Tratamento em Dose Única					
3	Belda	1967	2,0g d.u.	22	95,4
14	Jucá	1967	2,0g d.u.	38	100,0
27	Rodrigues e Vasconcelos	1971	2,5g d.u.	133	88,7
4	Belda e cols.	1972	2,5g d.u.	95	92,6
10	Fauri	1976	2,5g d.u.	32	100,0
22	Netto e cols.	1976	2,5g d.u.	45	93,3
5	Belda	1975-77	2,5g d.u.	120	97,5
31	Santos	1977-81	2,5g d.u.	4028	100,0
6	Belda e cols.	1977-82	2,5g d.u.	1230	92,7
37	Teixeira e Almeida	1985	2,5g d.u.	8	100,0
32	Santos e Furtado	1985	2,5g d.u.	47	95,7
(Sub-Total)				5798	97,0
			Tratamento em Dose Única por 2 dias		
31	Santos	1977-81	2,5g x 2 dias	472	97,8

Tabela 4
Tianfenicol no Tratamento da Gonorréia (Granulado 2,5g)

Ref. Bibl.	Autores	Ano	Dosagem	Nº de casos	% de cura
7	Belda et al.	1982	2,5g d.u.	76	98,7
9	Daniel et al.	1983	2,5g d.u.	30	97,0
11	Gonçalves	1983	2,5g d.u.	20	90,0
15	Lima e Santos	1983	2,5g d.u.	30	86,7
16	Magalhães	1983	2,5g d.u.	1	100,0
17	Martins	1983	2,5g d. u.	30	93,3
19	Naud et al.	1983	2,5g d.u.	71	95,8
22	Passos e Lopes	1983	2,5 g d. u.	30	93,3
25	Rios et al.	1983	2,5g d.u.	40	92,5
28	Rodrigues	1983	2,5g d.u.	30	90,0
29	Salvitti et al.	1983	2,5 g d. u.	40	97,5
30	Santos	1983	2,5g d.u.	87	96,5
32	Tarlé e Oliveira	1983	2,5g d.u.	28	94,4
18	Martins et al.	1985	2,5g x 2 d.d.	182	95,3
12	Gonçalves	1986	2,5g d.u.	120	92,0
20	Naud et al.	1986	2,5g d.u.	173	95,3
23	Passos et al.	1986	2,5g d.u.	60	88,3
8	Belda e cols.	1987	2,5g d.u.	30	96,7
26	Rios e Rios Filho	1987	2,5g d.u.	3220	96,6
13	Huggins e Camara	1988	2,5g d. u.	150	100,0
(Sub-Total d.u.)				4236	96,3
(Sub-Total d.u. x 2 dias)				212	94,8
TOTAL				4372	96,2

Tabela 5

Tianfenicol no Tratamento da Gonorréia nas várias posologias e apresentações

Apresentação	Posologia	Nº de Casos	% de Cura
Cápsulas 250 mg	Tratamento Prolongado (2 - 11 g)	91	100
	D. U. 2,0 - 2,5g	5798	97,9
	2,5g x 2 dias	472	97,8
	(Sub-Total)	6361	97,9
Granulado 2,5g	D. U.	4236	96,3
	2,5g x 2 dias	212	94,8
	(Sub-Total)	4448	96,2
Sub -Total Tratamento D. U.		10034	97,2
Total Tratamento		10809	97,2

No período de dezembro de 1975 a julho de 1976, Netto e col.²¹ usaram Tianfenicol em dose única de 2,5g (10 cápsulas de 250 mg) em 45 pacientes do Serviço de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (Minas Gerais) com uretrite gonocócica aguda, obtendo um índice de cura de 93,3% sem observar efeitos colaterais.

De julho de 1977 a julho de 1981, Santos³¹ usou a dose de 2,5g obtendo o desaparecimento dos sintomas nas primeiras 24 horas em 89,5% de 4.500 casos tratados. Aos remanescentes administrou outra dose de 2,5g oral e após 6 horas uma injeção de 750 mg I.M. obtendo, no total, 98% de cura.

Belda⁵ avaliou, de 1975 a 1977, 120 casos de uretrite gonocócica aguda masculina não complicada, tratada com dose única de Tianfenicol (10 cápsulas de 250 mg de Tianfenicol) constatando 97,5% de sucessos terapêuticos, coincidindo estes com os resultados alcançados por Siboulet na França^{33,34}.

De 1977 a 1982, Belda et al.⁶ trataram 1.230 pacientes com 10 cápsulas de 250 mg (total 2,5g) de Tianfenicol, obtendo 92,7% de cura. Os pacientes não curados receberam uma segunda dose de 2,5g. No total, o tratamento com Tianfenicol foi efetivo em 97,7% dos casos.

Em 1985 Teixeira e Almeida³⁷ obtiveram 100% de cura clínica e laboratorial em 16 pacientes da Clínica Dermatológica da Faculdade de Medicina de Campos (Rio de Janeiro), com diagnóstico de uretrite gonocócica aguda, tratados com Tianfenicol em dois esquemas posológicos: a 8 pacientes foram administrados 10 cápsulas de 250 mg de Tianfenicol em uma só tomada e aos outros 8 foram aplicados por via intramuscular 2 ampolas de 750 mg, uma em cada nádega, totalizando 1,5 g. Não houve efeitos colaterais ou intolerâncias.

Santos Jr. e Furtado³² em 1985, no serviço de Dermatovenereologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais, trataram 47 pacientes de ambos os sexos, portadores de uretrite gonocócica aguda com dose única de 2,5 g de Tianfenicol por via oral, obtendo cura clínica e laboratorial em 45 pacientes (95,7%).

O conjunto dos trabalhos brasileiros realizados de 1967 a 1985 demonstrou que, em 5.798 casos de gonorréia aguda não complicada tratados com Tianfenicol cápsulas em dose única (2 ou 2,5 g), houve uma eficácia de 88,7% a 100% com média de 97,9% sem efeitos colaterais sérios (tabela 3).

Descortinou-se uma nova era no tratamento da gonorréia quando em 1982 surgiu a forma granulada do Tianfenicol. A partir desta data, foram relatados 4.236 casos comprovados de gonorréia tratados com 2,5g via oral de Tianfenicol granulado, com resultados variando de 86,7 a 100% com média de 96,3% (Tabela 4), e 212 casos de gonorréia feminina tratados com 2,5g por 2 dias, com resultados variando de 93,3 a 95,3% com média de 94,8%

(Tabela 5).

Se considerarmos as duas apresentações do Tianfenicol, de 1965 a 1988 foram relatados 10.809 casos de gonorréia tratados, com uma eficácia variando de 86,7% a 100%, com média de 97,2%. Em se considerando somente o tratamento em dose única (2 ou 2,5g), os casos tratados foram 10.034, com eficácia variando de 86,7 a 100% com média de 97,2%. Esta média equipara-se à recomendada pela OMS (Who - Expert Committee on Venereal diseases and Treponematoses - Technical Raport Series 736, 1986).

Diferentemente da maioria dos antibióticos até agora utilizados no Brasil, a eficácia do Tianfenicol no tratamento da uretrite gonocócica continua até agora persistindo.

Uretrite Não Gonocócica

O grande avanço tecnológico, nestas últimas décadas, nas pesquisas microbiológicas no campo das DST propiciou uma maior e mais fácil distinção das uretrites provocadas por outros germes que não o gonococo. Em 1985, Belda³ alegava que tais uretrites, denominadas de uretrites não gonocócicas, podiam atingir 25% dos atendimentos realizados nos serviços especializados em DST.

Um grande número de microrganismos podem estar envolvidos no processo, constatando-se entretanto uma maior freqüência da *Chlamydia trachomatis*¹²

Como em todos os países em desenvolvimento, as dificuldades econômicas retardaram no Brasil, avanços no campo microbiológico, particularmente, no estudo e identificação da *Chlamydia trachomatis*. Há poucos anos, entretanto, centros universitários e privados começaram a desenvolver, com recursos próprios, singelos projetos que permitiram detectar *Chlamydia trachomatis*.

Em nosso meio a freqüência da *Chlamydia trachomatis* varia de 51% com Magalhães⁸ em 1982, 10-20% com Belda² em 1985, 40-50% com Srougi e Arap¹⁷ em 1986.

Nos últimos dez anos, os resultados obtidos com o emprego da maioria dos antibióticos ativos contra *Chlamydia trachomatis* têm sido desanimadores pelo fato de 10 a 50% dos portadores de UNG apresentarem melhora incompleta, podendo haver sucessivamente uma recorrência (Oriel e Ridgway).

Por outro lado no Brasil, as tetraciclina, consideradas como drogas de primeira escolha, devido a traços culturais, são ingeridas com alimentos (particularmente leite), o que provoca a formação de quelatos impedindo a sua normal absorção. Além disso, a necessidade de seu uso prolongado e os inúmeros distúrbios gastrointestinais fazem com que seja alto o índice de abandono de tratamento. Por estas razões tomou-se necessário avaliar a atividade de outros antibióticos de largo espectro, dentre eles o Tianfenicol.

A primeira experimentação com Tianfenicol no

tratamento da uretrite não-gonocócica, foi a de Aguinaga e col.¹, realizada em 1965 e apresentada no X Congresso Brasileiro de Urologia - Rio de Janeiro. Foram estudados 23 pacientes que receberam Tianfenicol na dose de 1g V.O. 12/12 horas, durante 4 dias, num total de 8,0g, resultando numa eficácia de 96%.

As dificuldades laboratoriais daquele tempo impediram o prosseguimento das novas pesquisas, e assim por mais de 10 anos nada foi realizado.

Entretanto, em outros países, conforme Saito¹³, Chitwaracorn e col.⁵, Eichmann e col.⁶, Gillet e col.⁷ e Mesing⁹ o tianfenicol demonstrou ser tão ativo quanto a tetraciclina contra a *Chlamydia trachomatis*, bem tolerado, e não causar efeitos colaterais sérios ou desordens hematológicas graves.

Estes resultados foram recentemente confirmados por Schlapfer e col.¹⁵ que administraram o Tianfenicol a três grupos de 25 pacientes com uretrite causada por *Chlamydia trachomatis*, confirmada por cultura e por anticorpos monoclonais, durante 7,9 e 10 dias com a seguinte posologia: 1º dia (2,5 g em dose única oral), do 2º dia até o 7º,9º ou 10º dias (1,5g ao dia 500mg de 8/8 horas)

Resultaram curados 100% dos pacientes após 10 dias de tratamento, 24 após 9 dias (96%) e 23 após 7 dias (92%).

Os autores concluíram que o índice de cura obtido após 10 dias de tratamento (100%) é o mais elevado do que o obtido até o presente momento com qualquer outro medicamento empregado durante o mesmo período de tratamento, incluindo tetraciclina e eritromicina.

No Brasil, Rios e Rios Filho¹¹ avaliaram sua eficácia em 9638 pacientes do sexo masculino atendidos na Clínica Urológica da Bahia, durante o período de 1980 a 1990. O diagnóstico foi elaborado através de análise do primeiro jato urinário corado pelo Gram e cultura de secreção uretral. Em 10% dos casos, foram realizados teste de imunofluorescência para clamídia e micoplasma.

O tianfenicol foi utilizado na dose de 500 mg três vezes ao dia por um período de 15 dias e, em alguns casos de 21 dias. Foram considerados curados pacientes que tiveram desaparecimento da sintomatologia e da secreção uretral, presença de no máximo 3 ou 4 leucócitos por campo na análise de sedimento urinário. O índice de cura foi de 87%, isto é, 8502 pacientes.

Alguns pacientes referiram flatulência que desapareceu ao término do tratamento, não havendo necessidade de suspensão da medicação por intolerância.

Num período de três anos (maio de 1987 a junho de 1990) Rocha e col.¹² atenderam 2048 pacientes no Serviço de Urologia da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba (Paraná). Destes foram selecionados 157 pacientes portadores de uretrite aguda não-gonocócica causada por *Chlamydia trachomatis*, confirmada pelo método direto de anticorpos monoclonais e pela imunofluorescência indireta.

Para o tratamento utilizou-se Tianfenicol por via oral

em três esquemas: 750 mg/dia, divididos em três doses (250mg de 8/8 horas); 2,5mg nos dois primeiros dias, seguidos de 500mg de 12/12 horas por 10 dias; 1g/dia, divididos em 2 doses de 500mg, a cada 12 horas, por 10 dias. Em caso de insucesso o tratamento foi repetido, assim como nos casos de nova infecção. No total, os casos tratados foram 197.

Obteve-se cura em 180 casos (91,4%), sendo o esquema preferível, o de 500mg de 12/12 horas por um período de 10 dias.

Santos Jr.¹⁴ apresentou no V Congresso Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis, II Simpósio Internacional de Úlceras Genitais e VIH - Recife - Pernambuco - 24 - 26 de novembro de 1994, os resultados dos estudos de 20 pacientes com uretrite não-gonocócica atendidos no Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Foram incluídos pacientes que apresentavam bacterioscopia negativa para Diplococos Gram-negativos e somente leucócitos e células epiteliais; cultura em meio de Thayer-Martin negativo e pesquisa de *Chlamydia trachomatis*, pelo método imunoenzimático, negativa.

Foram tratados com Tianfenicol 500 mg V.O. 12 em 12 horas durante 10 dias. As revisões foram realizadas no 3º, 10º e 15º dias pós-tratamento. Dos 20 pacientes incluídos, 18 (90%) tiveram desaparecimento dos sintomas, sendo que 2 retornaram somente no 10º dia e não apresentavam sintomas.

Os efeitos colaterais de pequena intensidade estiveram ligados ao sistema gastrointestinal, não acarretando interrupção do tratamento. Todos os pacientes foram orientados à abstinência sexual, e a evitar a ordenha. Os autores, com base nos resultados obtidos sugerem que o Tianfenicol deve ser incluído no arsenal terapêutico da uretrite não-gonocócica.

Doença Inflamatória Pélvica (DIP)

A doença inflamatória pélvica (DIP) é um processo inflamatório causado por uma variedade de microrganismos endógenos normais do trato genital feminino e do intestino (*Escherichia coli*, *Streptococcus*, *Stafilococcus*, anaeróbios) e exógenos (gonococo, *Chlamydia trachomatis*, micoplasma) afetando o útero, as trompas, os ovários, o peritônio e estruturas adjacentes.

A *Chlamydia trachomatis* nesta última década tornou-se um dos maiores problemas de saúde pública, sendo a sua incidência superior várias vezes à *Neisseria gonorrhoeae*. É causa de uretrite, epididimite nos homens e cervicite, endometrite, salpingite, perihepatite, displasia cervical na mulher, e esterilidade em ambos.

Sua detecção não é fácil, pois requer técnica apurada e despesas muito elevadas para realizar culturas em células

de McCoy e laparoscopias.

A carência de recursos financeiros e técnicos para realizar um bom diagnóstico laboratorial dificultaram e retardaram a pesquisa epidemiológica e terapêutica da DIP no Brasil.

O emprego dos anticorpos monoclonais e da imunofluorescência direta na década de 80¹⁹ para a detecção da *Chlamydia trachomatis*, considerado um método rápido, sensível, específico e de baixo custo, veio facilitar, em nosso meio, a realização dos trabalhos de Martins e col.⁸, de Naud e col.¹² e de Passos e col.¹⁴.

Somente a partir de 1986 é que se tomou possível no Brasil a identificação da *Chlamydia trachomatis* mediante cultura em células vivas (células de McCoy) permitindo a Linhares e col.^{6,7} levar a efeito pesquisas mais seguras, mais técnicas e mais sensíveis para o diagnóstico da D. I. P.

Os germes anaeróbios ou facultativos têm grande importância na etiologia da DIP, particularmente nos casos severos, nas mulheres que usam DIU, ou nas formas crônicas ou episódios repetidos de DIP, devido às graves ocorrências de sequelas que envolvem o trato genital superior (infecção tubária) que pode levar à salpingectomia e à esterilidade.

Sendo a DIP uma síndrome polimicrobiana fortemente relacionada com os microrganismos das DST²² e associada a germes anaeróbios ou facultativos, seu tratamento torna-se difícil e empírico.

A escolha de um só antibiótico eficaz para a tratamento da DIP aguda seria realmente ideal pois reduziria o custo e a toxicidade como também aumentaria o tempo de atendimento para outras importantes tarefas.

Até o presente momento não existe um medicamento que sozinho possa ser eficaz contra uma infecção considerada de múltipla etiologia. Estudos evidenciaram que 10 a 15% de pacientes com DIP aguda não responderam ao tratamento inicial e 30% tiveram recorrências^{27,28}. Peterson¹⁵ afirma que pelo relato de pelo menos 20 estudos realizados desde 1985, nenhum agente antimicrobiano usado isoladamente ou em associação se demonstrou superior aos outros. A seleção de uma terapia antibiótica para salpingite aguda é complicada devido não só à diversidade de sua etiologia mas também ao grande aumento de resistência a vários antimicrobianos. Em 1982 e 1985^{2,3} o Centers for Diseases Control (CDC) recomendou uma terapia combinada para o tratamento da DIP e, quando possível, a hospitalização da paciente particularmente em caso de incerteza de diagnóstico, emergências cirúrgicas, intolerância, não aceitação ou falência do tratamento ambulatorial. Em 1989⁴ o CDC, após avaliar a eficácia terapêutica e o custo de vários antimicrobianos, as diferenças regionais, no que se refere à sua suscetibilidade, e a aceitação pelos pacientes, propôs dois esquemas de terapia para pacientes internadas: clindamicina / gentamicina ou cefalosporina / doxiciclina. Para as pacientes de ambulatório, o CDC recomendou o uso intramuscular de cefalosporina e oral de doxiciclina. A

penicilina não foi recomendada.

Estes esquemas terapêuticos são atualmente considerados igualmente eficazes sem causar efeitos colaterais significativos e toxicidade.

Entretanto, nos países em desenvolvimento, devido aos limitadíssimos recursos financeiros disponíveis, não é possível colocar em prática as recomendações do CDC, no que tange o emprego dos referidos antibióticos, mas é necessário recorrer a medicamentos mais baratos, de amplo espectro considerados igualmente eficazes e de baixa toxicidade.

Ficaram portanto justificadas novas tentativas terapêuticas e profiláticas na esperança de encontrar antibacterianos capazes de combater esta doença que nos Estados Unidos da América afeta mais de um milhão de mulheres e cujo custo total passa de 2,6 bilhões de dólares anualmente^{3,16}.

Para Monif¹⁰, a escolha de um tratamento antimicrobiano da DIP deve adaptar-se aos estágios clínicos em que a doença se encontra. Seus estudos demonstram que terapia com múltiplas drogas produz resultados significativamente melhores, estágio por estágio, quando comparadas com terapia de uma só droga. Monif⁹ classifica a doença em 4 estágios conforme as fases e o comprometimento das estruturas pélvicas. No estágio I, ou formas leves, que abrangem também alguns casos do estágio II, Monif propõe o emprego da tetraciclina e análogos, em se tratando de uma infecção monomicrobiana por gonococo ou *Chlamydia trachomatis* ou mista dos dois agentes, e a penicilina ou penicilinas semi-sintéticas se a infecção for causada pelo gonococo. O objetivo é o desaparecimento da sintomatologia e da infecção podendo as pacientes serem tratadas ambulatorialmente.

No estágio I e II de Monif, o antibiótico a ser administrado deve ter eficácia contra todos os germes neles envolvidos, inclusive os anaeróbios Gram-positivos e Gram-negativos.

Entre os antibióticos avaliados "in vitro" contra os anaeróbios em 1976²⁰, os mais ativos foram o cloranfenicol, a clindamicina, a lincomicina, a eritromicina, a penicilina, a ampicilina, as tetraciclina e a cefalotina.

Entretanto, o *Bacteroides fragilis* não se demonstrou sensível à cefalotina e pouco a ampicilina, sendo 30% resistentes à penicilina e à tetraciclina.

Dos vários trabalhos realizados sobre a atividade antimicrobiana do Tianfenicol contra os germes anaeróbios^{11, 17, 20, 21, 24, 29} tiram-se as seguintes conclusões:

- 1) O Tianfenicol resulta ativo contra os anaeróbios seja Gram-negativos como Gram-positivos;
- 2) 78,9% das cepas anaeróbicas é sensível ao Tianfenicol em concentrações de 16 mcg/ml;
- 3) O *Bacteroides fragilis*, que é um dos germes mais encontrados nas infecções anaeróbicas e quase sempre apresenta resistência bacteriana, é muito sensível ao

Tianfenicol e não apresenta problemas de resistência.

Estudos sucessivos realizados por Ulson²², Moroni e col.¹¹, Teramoto e col.²¹, Badrakon e col.¹, Ridgway¹⁶, Uzeda e col.²³, Vige e col.²⁵, Kunz e Macciochi⁵, confirmado tanto laboratorial como clinicamente a atividade do Tianfenicol contra os agentes implicados na etiologia da doença inflamatória pélvica, influenciaram positivamente as experiências de Martins e col.⁸, Naud e col.¹², Passos e col.¹⁴, Linhares e col.^{6,7}, cujos resultados são tão significativos que estimulam a aplicação e aprofundamento do uso do Tianfenicol no campo das infecções pélvicas leves e moderadas.

Vaginose Bacteriana

O termo vaginose bacteriana (VB) é atualmente usada para definir uma infecção vaginal, outrora chamada de Vaginite Não-específica (VNE) por Gardner e Dukes¹³, caracterizada por um corrimento abundante, mal cheiroso, branco, acinzentado, viscoso, homogêneo, aderente às paredes da vagina. O diagnóstico é baseado na presença quase sempre de "clue cells" no esfregaço à fresco, pH vaginal aumentado, positividade das aminas (Teste de Whiff) e sem sinais inflamatórios evidentes.

Trata-se de uma infecção caracterizada por um desequilíbrio da flora bacteriana vaginal com grande proliferação de bactérias aeróbicas e anaeróbicas particularmente *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptoestreptococcus*, *Fusobacterium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* que agem em simbiose com a *Gardnerella vaginalis* (GV).

A GV foi denominada inicialmente por Gardner e Dukes 1955¹³ como *Haemophilus vaginalis* e, em seguida, *Corynebacterium vaginale* por Zimmerman³⁷ e por fim *Gardnerella vaginalis* por Greenwood 1982¹⁴ em homenagem a Gardner.

Entre os anaeróbios, recentemente tem sido dada muita atenção a um pequeno vibrio em forma de bastonete curvo, móvel, já isolado por Curtis⁶ em 1913 nas secreções vaginais e denominado por Spiegel e Roberts (34) em 1984 como *Mobiluncus*. Seu papel na VB e no trato genital superior é incerto sendo raramente encontrado na mulher com boa saúde, mas é isolado na secreção vaginal da mulher com VB em 90% dos casos (Hagstrom e Lindstedt)¹⁵.

Várias infecções do trato genital superior como endometrite, salpingite, infecções após histerectomia, parto prematuro, corioamnionite são atualmente atribuídas a VB⁹. Embora a fisiopatologia da VB não tenha sido definida, sob o ponto de vista epidemiológico, é considerada uma DST. Sabe-se, entretanto, que para sua instalação é necessária uma estreita simbiose entre a GV, anaeróbios, *Mobiluncus*, *Mycoplasma hominis* e outros germes.

Terapêutica da Vaginose

Gardner e Dukes¹³ relataram ter obtido sucesso no tratamento da VB com aplicação intravaginal de creme de sulfonamida tópica, conquanto Pheifer e col.²⁹ referem persistência da sintomatologia e culturas positivas para a GV após o uso do creme de sulfonamida e doxiclina oral. Assim também Lee e Schmale²⁰, Rodgers e col.³² afirmam a eficácia da ampicilina enquanto Pheifer²⁹ constata sintomas persistentes em seus pacientes após o emprego deste medicamento. Durfee e col.⁷ constataram a ineficácia da entromicina e a necessidade de novas e mais eficazes alternativas no tratamento do VB.

A partir dos trabalhos de Pheifer e col.²⁹, Durfee e col.⁷, Baldson², Malouf e col.²², Petersen e Pelz²⁸, o metronidazol tornou-se o medicamento efetivo para o tratamento da VB na dose de 500 mg, duas vezes ao dia, durante 7 dias.

O metronidazol exerce ação terapêutica sobre a maioria dos anaeróbios e, graças principalmente ao seu metabólito hidroxilado, sobre a *Gardnerella vaginalis*³¹.

A cura acontece rapidamente desaparecendo as "clue cells", os sintomas, os anaeróbios assim como o *Mycoplasma hominis* e o *Mobiluncus curtisii*, embora estes germes sejam resistentes "in vitro" ao metronidazol.

Reaparecem em dois ou três dias os lactobacilos e o pH volta ao redor de 3,5, mas a GV em geral persiste. Devido aos inúmeros efeitos colaterais verificados, alguns autores^{2, 15, 19, 30}, passaram a usar esta droga na dose de 2g que se demonstrou igualmente eficaz, com diminuição dos efeitos colaterais, melhor aceitação pelos pacientes, causando entretanto maior número de recorrências^{4, 8, 16, 17, 36}, supostamente devido a falta de não tratamento dos parceiros, ao descuido no restabelecimento da flora láctica vaginal e a reinfeção.

Ceddia⁵, aconselha, em caso de insucesso terapêutico com metronidazol, recorrer ao emprego por via sistêmica da penicilina, ampicilina, cloranfenicol, tetraciclina, eritromicina e não empregar sulfonamida, neomicina, ácido nalidíxico, Polimixina e colistina se demonstraram ineficazes.

Recomenda-se não administrar o metronidazol em gestantes até a vigésima semana de gestação devido a suspeita de ser mutagênico e carcinogênico.

Dos derivados imidazólicos, tinidazol tem demonstrado um elevado grau de eficiência para o tratamento da VB conforme atesta o trabalho de Peixoto e col.²⁶.

Entretanto, as experiências de Bardi³ e de Meijden²⁵ não concordam com isso, tendo observado um índice de cura de apenas 86% e 50%, respectivamente, com o uso do tinidazol, em dose de 500 mg, 4 vezes ao dia, durante 4 dias.

Devido aos escassos e desencorajantes resultados obtidos, Meijden²⁵ afirma ser preferível tratar VB com o esquema proposto por Pheifer e col.²⁹, isto é, metronidazol 500 mg duas vezes ao dia, por uma semana.

O tratamento da VB com Tianfenicol teve início em

TABELA 6

Diâmetro das zonas de inibição de crescimento observadas com os diferentes discos de antimicrobianos em 242 cêpas de *G. vaginalis*, isoladas de pacientes com patologias gênitourinárias (São Paulo, junho de 1987 a maio de 1988).

DISCO		HALO DE INIBIÇÃO	
Amicacina	30 ug	11	(0 - 25)
Ampicilina	10 ug	41	(27 - 50)
Cefalotina	30 ug	38	(21 - 52)
Cefoxitina	30 ug	40	(27 - 54)
Ceftriaxona	30 ug	38	(26 - 52)
Ciprofloxacina	5 ug	25	(13 - 40)
Clindamicina	2 ug	42	(25 - 55)
Metronidazol	5 ug	5	(0 - 30)
Sulfametoxazol			
Trimetroprim	25 ug	18	(0 - 50)
Tetraciclina	30 ug	23	(0 - 44)
Tianfenicol	30 ug	40	(25 - 58)
Vancomicina	30 ug	30	(20 - 48)

a) Resultado obtido como média (e variação) dos diâmetros das zonas de inibição em milímetros.

b) Valor zero corresponde a ausência de zona de inibição.

1985 quando Martins e col.²³ com base nos estudos de Hubrechts e col. diagnosticaram 122 casos de VB em 380 mulheres que procuraram o Serviço de Ginecologia do Hospital da Faculdade de Medicina da Universidade de Juiz de Fora - MG com queixas de distúrbios no aparelho gênitourinário. Às pacientes foi administrado Tianfenicol na dose de 500 mg cada 8 horas durante 6 dias num total de 9g. Resultaram curados 88,52% dos casos não se constatando efeitos secundários ou recidivas.

Em seguida Martins apresentou no 6º Congresso Latinoamericano de Enfermedades de Transmision Sexual - Septiembre 16 - 18 de 1987 - Guayaquil - Ecuador - uma outra comunicação: "Tratamento da vaginose com Tianfenicol" que se refere a 50 casos de VB.

Foi empregado Tianfenicol granulado na dose de 2,5g por dia, por via oral, durante 4 dias, num total de 10,0g. Resultaram curadas 90% das pacientes. Não foram observados efeitos colaterais nem recidivas após 15-30 dias do início da terapia.

Uma outra pesquisa sobre o tratamento de Mobiluncus foi realizada por Pereira e col.²⁷ no Serviço de DST do CICAN (Centro de Controle do Câncer) da Bahia. Foram detectadas espécies de *Mobiluncus curtisii* Gram-positivo ou Gram-variável e de *Mobiluncus mulieris* Gram-negativo em 145 mulheres com VB e em 16 de seus parceiros sexuais. Foram comparados sete esquemas diferentes, obtendo-se os seguintes resultados: Penicilina Benzatina 63,2%, Eritromicina 37,5%, Metronidazol 93,3%, Tinidazol 72% (dose única de 2g), Tianfenicol 81,8%, Doxiclina 33%. Em ambos os trabalhos consideraram curadas as pacientes que após o tratamento apresentavam desaparecimento dos sintomas, pH vaginal 4,5, teste de Whiff negativo, ausência de Mobiluncus e da flora bacteriana mista e aparecimento dos lactobacilos.

Em 1987, no Serviço de Dermatologia da Faculdade de Saúde Pública de São Paulo e no Laboratório Fleury (São Paulo), foi iniciado um estudo sobre a sensibilidade de 100 cepas de GV, isoladas de secreções vaginais de pacientes com VB, ao Tianfenicol, ao metronidazol e ao tinidazol. Realizaram-se testes, pela técnica de Kirby-Bauer, para determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM). Os resultados apresentados, em forma de resumo, no XXII Congresso Brasileiro de Patologia Clínica e VII Congresso Latino-Americano de Patologia Clínica, realizados em Belo Horizonte (Minas Gerais) em 1988¹⁰, demonstraram que o Tianfenicol tem uma elevada ação sobre as cepas de GV testadas, com distribuição modal e pico em 1,0mcg/ml enquanto a do tinidazol foi de 16,0 mcg e entre 16,0 e 32,0mg para o metronidazol. A CIM 50 do Tianfenicol foi de 0,68 mcg/ml e a CIM 90 de 1,62 mcg/ml, denotando que sua ação confirma os resultados obtidos por Skarin e col.³³

Em seguida o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos mais usados. Os resultados são indicados na tabela 6. O Tianfenicol, portanto, demonstrou-se ativo contra a GV com média dos diâmetros dos halos de inibição de 40 mm e variação de 25 - 58 mm e com 100% de sensibilidade para as cepas estudadas¹¹.

Em seguida o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos mais usados. Os resultados são indicados na tabela 6.

O Tianfenicol, portanto, demonstrou-se ativo contra a GV com média dos diâmetros dos halos de inibição de 40 mm e variação de 25 - 58 mm e com 100% de sensibilidade para as cepas estudadas¹¹.

Linhares e col.²¹ apresentaram no V Congresso Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis e II Simpósio Internacional de Úlceras Genitais e VIH, Recife, Pernambuco, novembro de 1994, um estudo sobre a eficácia do tratamento com Tianfenicol em 31 pacientes portadoras de vaginose bacteriana (VB) atendidas no Serviço de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Clínica Ginecológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O diagnóstico da VB foi realizado com base nos seguintes sinais presentes no corrimento vaginal: a) queixa de corrimento vaginal com odor fétido; b) pH vaginal maior ou igual a 4,8; c) teste de aminas positivo; d) presença de clue cells e ausência ou diminuição de Bacilos de Doderlein na bacterioscopia (GRAM); e) cultura positiva para *Gardnerella vaginalis*. As pacientes e seus parceiros sexuais receberam Tianfenicol na dosagem de 2,5g V.O. durante 2 dias.

A avaliação das pacientes após 7 dias de tratamento demonstrou ausência de corrimento em 31 casos (100%); normalização do pH vaginal em 27 casos (87,09%); testes de aminas negativo em 31 casos (100%); clue cells negativo em 29 casos (93,54%); recuperação de bacilos de Doderlein com presença de alguns ou numerosos bacilos em 20 casos (64,51%); cultura do conteúdo vaginal para *Gardnerella vaginalis* negativa em 29 casos (93,54%). As culturas para *Mobiluncus sp.* que antes do tratamento haviam sido positivas em 6 casos (19,35%) tornaram-se negativas após o uso do Tianfenicol.

Os autores concluíram que o Tianfenicol, na dosagem utilizada mostrou-se eficaz no tratamento das pacientes com VB, inclusive nos casos de associação com *Mobiluncus sp.*

Cancro Mole

O cancro mole, infecção aguda provocada pelo *H. ducreyi* passa a ter seu lugar próprio no limitado grupo das doenças venéreas clássicas.

Considerada a "mais venérea das doenças venéreas", teve sua limitação com a introdução das sulfonamidas e seus dias contados com o advento da antibioticoterapia^{2,6}.

As estatísticas registram um recrudescimento desta doença a partir da década de 60, com cifras superiores às registradas antes da Segunda Grande Guerra¹⁷.

No Brasil, o cancro mole, no entanto, começou a reaparecer no início dos anos 70¹⁰. O Serviço de Dermatologia Sanitária da Faculdade Saúde Pública da Universidade de São Paulo registrou um crescimento de mais de 500% entre 1979 e 1986⁶.

Em serviços especializados no atendimento de Doenças Sexualmente Transmissíveis, a frequência do cancro mole varia de 5,0 a 14,5 % do total de diagnósticos.

Certamente, os mesmos fatores responsáveis pelo aumento crescente das Doenças Sexualmente Transmissíveis são atribuídos também ao ressurgimento do Cancro Mole¹⁸.

Considerado como importante cofator na transmissão do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), estudos recentes indicam que em Nairobi, Kenia, 15% dos portadores de cancro mole, estavam infectados pelo HIV e que o isolamento do vírus da imunodeficiência também pode ocorrer na secreção das lesões⁹.

No Brasil, os portadores de cancro mole, apresentavam respectivamente, 15,6% e 16,6% de soropositividade por Anticorpos Anti-vírus da Imunodeficiência Humana HIV-1^{1,22}.

O recrudescimento do cancro mole provoca, como consequência, o aparecimento de novas opções terapêuticas substitutivas. Classicamente, o tratamento do cancro mole está ligado à sulfa, tetraciclina, eritromicina e estreptomina e, mais recentemente, ao Tianfenicol^{11,12,14}.

Entretanto, a resistência às sulfonamidas e às tetraciclinas é hoje comum na África e Extremo oriente, onde

Tabela 7

Ref.	Ano	Autor(es)	Nº Casos	Posologia	Eficácia %
Tratamento prolongado					
3	1984	Belda e cols.	64	1,5h x 5dd	100,0
7	1985	Belda Jr e cols.	25	1,5g x 5dd	100,0
22	1991	Santos Jr e cols.	15	1,5g x 5dd	93,0
Tratamento em Dose Única					
4	1984	Belda e cols.	23	5,0g d.u.	95,6
8	1985	Belda Jr.	63	5,0g d.u.	94,0
21	1985	Teixeira e Almeida	20	5,0g d.u.	100,0
3	1987	Gonçalves	54	5,0g d.u.	93,0
5	1987	Belda e cols.	130	5,0g d.u.	96,7
15	1987	Passos e Almeida	96	5,0g d.u.	91,2
16	1989	Rios e Rios Filho	144	5,0g d.u.	96,5
20	1989	Santos Jr. e cols.	43	5,0g d.u.	95,3
22	1991	Santos Jr. e cols.	15	5,0g d.u.	93,0
TOTAL			692		95,6

a maioria das cepas *H. ducreyi* produzem um tipo de B-Lactamase, mediada por um pequeno plasmídeo não conjugativo.

Permanece, como inconveniente, o tempo prolongado de medicação (mínimo de 10 dias), indutor maior de efeitos colaterais e de abandono de tratamento.

Latif e col.¹⁴, em 1982, trataram 55 pacientes masculinos na Clínica Venereológica de Salisbury, Zimbábue, com Tianfenicol cápsula na dose de 2,5g via oral, por 2 dias consecutivos obtendo 89,1% de resultados positivos, sem

observar efeitos colaterais sérios.

Os resultados iniciais, do emprego do Tianfenicol 500mg V.O. 12/12 horas por 10 dias encorajaram Belda e cols. a reduzir o tempo de emprego para 5 dias, em doses de 1,5g V.O. diárias. Entre 1974 e 1985 foram tratados desta maneira 89 casos com alta eficácia ^{3,5,8}.

Os novos rumos do tratamento do cancro mole des-pontaram com a apresentação granular do Tianfenicol na dosagem de 5,0g em dose única ^{4,5} proposta por Belda e cols. em 1984.

Entre 1990 e 1991 ²³ Santos Jr. e cols., realizaram um estudo multicêntrico comparando os resultados tera-pêuticos de 4 grupos de 15 pacientes portadores de cancro mole que procuram espontaneamente 4 centros especializa-dos em Doenças Sexualmente Transmissíveis localizados em diferentes Estados do Brasil e que por sorteio tomaram:

- Eritromicina 500mg 6/6 horas - 10 dias
- Sulfametoxazol + Trimetroprim 960mg 12/12 ho-ras - 10 dias
- Tianfenicol 5,0g - Dose única
- Tanfenicol 500mg 8/8 horas - 5 dias

O diagnóstico laboratorial baseou-se na bacteroscopia. O primeiro controle no 5º dia e a avaliação final no 10º dia.

A Eritromicina foi eficaz em 86%, o Sulfametoxazol + Trimetroprim em 80%. Tianfenicol granulado e cápsulas em 93%.

No V Congresso Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis e II Simpósio Internacional de Úlceras Ge-nitais e HIV, Recife - Pernambuco, 24-26 de novembro de 1994, Santos e col. apresentaram resultados do tratamento com Tianfenicol em 42 pacientes portadores de cancro mole que procuraram o Serviço de Doenças Sexualmente Trans-missíveis da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, durante o período de 1989 a 1993,

Dos 42 pacientes, 36 (85,7%) eram soronegativos ao Vírus da Imunodeficiência Adquirida do tipo 1 (VIH-1) e 6 (14,3%) soropositivos.

O diagnóstico baseou-se na observação de bacilos Gram-negativos intracelulares e na cultura em meio enri-quecido. Concomitantemente, foi pesquisado anticorpo anti-VIH-1(Elisa) confirmado depois de repetido pelo teste WESTERN-BLOT.

Todos os pacientes foram tratados com dose de 500mg via oral, de 8/8 horas durante 5 dias; em caso de persistên-cia foi repetido o tratatamento. A eficácia do grupo que apre-sentou soronegatividade ao VIH-1 foi de 91,7% e no grupo de soropositividade foi de 83,3%.

Na **tabela 7** estão indicados os nomes dos autores e os resultados obtidos com Tianfenicol no tratamento do can-cro mole.

Donovanose

A donovanose ou granuloma inguinal, primeiramen-te descrita em 1882 por Mcleod ¹⁰, é uma doença crônica e progressiva que se localiza preferencialmente na região genital e perigenital, causada por uma bactéria Gram-ne-gativa identificada em 1905 por Donovan ³ e classificada de *Calimmatobacterium granulomatis* em 1912 por Aragão e Vianna ¹ Este microorganismo encontra-se dentro dos ma-crófagos, sob a forma de pequenos corpos ovais, chamados corpúsculos de Donovan, que se evidenciam pelos métodos de Giemsa, Leishman e Wright ⁵.

A denominação de donovanose deve-se a Marmell e Santoro ⁹, em 1950 para homenagear Donovan.

Considerada a 5ª doença venérea, é de baixa inci-dência em nosso meio, sendo mais encontrada nas regi-ões norte e nordeste do país. Trinta e um anos após a sua descoberta, Aragão e Vianna introduziram o tratamento com antimoniais ¹.

Com o advento da antibioticoterapia este tratamento foi abandonado devido a seus efeitos colaterais, sendo sub-stituído pela estreptomocina em 1947. Esta droga demons-trou-se muito ativa, apresentando, entretanto, sérios efeitos adversos que levaram freqüentemente à interrupção do tra-

Tabela 8

Tianfenicol no Tratamento da donovanose

Ref.	Ano	Autor(es)	Pacientes		% Cura	Dosagem
			Tratados	Curados		
1	1986	Belda	1	1	100,0	500mg 8/8h x 5 dd
4	1986	Gonçalves	3	3	100,0	500mg 8/8h x14 dd
11	1986	Passos	13	11	84,6	2,5g em dias alter. 5 doses
6	1990	Jardim	34	28	82,3	500mg 12/12h x 15 dd
TOTAL			51	43	84,3	

tamento. Foram também empregados a tetraciclina, a ampicilina, a gentamicina, a eritromicina, o cotrimazol, a lincomicina e o cloranfenicol.

Durante o 2º Congresso Mundial de Doenças Sexualmente Transmissíveis, realizado em julho de 1986 em Paris, foram apresentados os seguintes trabalhos sobre o emprego do Tianfenicol no tratamento da donovanose:

“Treatment of Donovanosis with Thiamphenicol”⁴ de Gonçalves e Sardinha que referiram os resultados obtidos com este antibiótico no tratamento de 3 pacientes de raça negra, no Dispensário Alfredo da Mata na Escola Médica da Universidade do Estado do Amazonas, com diagnóstico de donovanose comprovado pelo aspecto geral das lesões e pelo exame citológico e histopatológico através da coloração de Giemsa. Aos pacientes foi administrado o Tianfenicol na dose de 500mg durante 14 dias, obtendo cura completa com rápida cicatrização das lesões e ótima tolerância à droga. Os pacientes foram reexaminados no 3º, 7º, e 12º dias após o tratamento, não se observando nenhuma recidiva.

– “Donovanosis - A New Treatment” de Passos e Col.¹¹ No Departamento de Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal Fluminense, do Rio de Janeiro e no Departamento de Ginecologia da Universidade Federal Fluminense, do Rio de Janeiro, foram tratados pela cultura de *C. granulomatis*. Foi usada a dose 2,5 g em dias alternados por um total de 5g. A duração do tratamento foi de 10 dias com cura clínica e bacteriológica completa. Todos os casos foram reexaminados no 1º, no 2º dia e três meses após o tratamento, não se constatando recidiva alguma.

Os autores, concluíram que esta era uma nova forma de terapia a ser tomada em consideração devido à rapidez do tratamento e ao baixo custo, à conveniência da administração, ausência de efeitos colaterais significativos, ao alto índice de cura e ao importante fator da cicatrização, já no período de evolução da doença.

Em 1990, M.L. Jardim e Z.O. Mello realizaram na Clínica Dermatológica da Universidade Federal de Pernambuco, uma outra experiência com Tianfenicol no tratamento da donovanose publicada nos Anais Brasileiros de Dermatologia⁶. Foram tratados 34 pacientes, sendo 26 de sexo masculino e 8 do sexo feminino, com idade variando de 15 a 40 anos. Todos os pacientes foram tratados com Tianfenicol granulado de 2,5 g no primeiro dia e seguidamente com 500mg de Tianfenicol cápsulas a cada 12 horas até a cura completa, comprovada pela ausência das lesões e pelos exames diretos corados pelo Giemsa, realizados semanalmente. A negatificação bacteriológica foi constatada em 100% dos casos, sendo 11,8% na 1ª semana, 70,6% na segunda e o restante na 3ª semana após o início de tratamento. Os autores concluíram que o tianfenicol é uma droga de primeira escolha no tratamento da donovanose devido ao elevado índice de cura, a fácil administração, ausência de efeitos colaterais e ao baixo custo da droga.

Todos estes produtos dão uma boa resposta terapêutica, quando utilizados por mais de 3 semanas, tempo em que geralmente se observa a negatificação bacteriológica e o início da cicatrização das lesões.

Com base no sucesso terapêutico obtido por Robinson¹², Lal⁷ e Maddocks et col.⁸ com emprego do cloranfenicol e na tentativa de reduzir o tempo de tratamento, Belda², Passos¹¹, Gonçalves⁴ e Jardim⁵, foram estimulados a usar o Tianfenicol. O comitê de “Experts da OMS”¹³ já recomendava o uso do Cloranfenicol ou Tianfenicol na dose de 500mg, via oral, 4 vezes ao dia por 3 semanas, juntamente com 1 mg/Kg I.M. 3 vezes ao dia durante 3 semanas. No período de 1986 - 1990, foram estudados 51 pacientes constatando-se uma eficácia geral de 84,3% (**Ver tabela 8**)

Foi constatado que a negatificação bacterioscópica ocorria a partir da 2ª semana após o início do tratamento não se observando efeitos colaterais significativos, intolerância à droga ou recidivas, tornando-se o Tianfenicol uma opção para o tratamento da donovanose.

Linfogranuloma Venéreo

O linfogranuloma venéreo (LGV), ou Doença de Nicolás-Favre-Durant, tem como etiologia a *Chlamydia trachomatis* sorotipo L1, L2 e L3. Doença de evolução subaguda ou crônica, ocorre mais frequentemente em países tropicais e subtropicais em desenvolvimento, embora tenham sido diagnosticados alguns casos esporádicos em países desenvolvidos onde está ligado à promiscuidade e à homossexualidade.

Na proporção de 5 casos masculinos para cada caso feminino, o linfogranuloma representa, para o Serviço de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, de 1 a 3% do total de casos registrados.

Seu agente, biológica e sorologicamente, é a *Chlamydia trachomatis*, responsável também pelo tracoma, conjuntivite, cervicite e uretrite. Caracteriza-se por uma lesão primária exulcerada, fugaz e, sobretudo na fase secundária, por um enfartamento gânglio-inguinal, também conhecido como bubão.

O diagnóstico geralmente é clínico. A confirmação laboratorial pode ser feita pela imunofluorescência direta com antígenos monoclonais, ou pelo isolamento da *Chlamydia trachomatis* em células de McCoy.

Apesar de muito utilizada no passado, a intradermoreação de Frei não possui valor diagnóstico, pois a sua positividade é permanente.

Se de um lado as infecções uretrais e as complicações masculinas e femininas provocadas pela *Chlamydia trachomatis* vêm aumentando, por outro lado estamos observando um número cada vez menor de casos de linfogranuloma.

Uma grande variedade de antibióticos e quimioterápicos

foram utilizados no tratamento do LGV, sendo as sulfonamidas, da década de 40, as primeiras substâncias a apresentar eficácia, necessitando entretanto de um tratamento prolongado de vários meses.^{4,5,6}

A penicilina e espstreptomicina demonstraram-se ineficazes, ao passo que as tetraciclina foram efetivas no tratamento do estágio primário e secundária do LGV.⁸

Coutts em 1950² e Greemblatt em 1952³ citam a utilização do Cloranfenicol com resultados semelhantes aos obtidos com tetraciclina.

Siboulet¹¹, no IV Congresso Latino Americano de DST em Salvador, Bahia (1983), citou os primeiros resultados com Tianfenicol cápsulas 2g/dia durante 15 dias.

Belda¹, em 1983, iniciou a utilização, no Brasil do Tianfenicol no tratamento do LGV obtendo rápida cura. Por ser todavia exíguo o número de casos tratados, estes não foram publicados.

Passos e col.⁷ empregaram o Tianfenicol 500 mg, 8/8 horas por 10 dias, em 21 pacientes do dispensário anti-venéreo do Serviço Municipal de Higiene de São Gonçalo (Niterói - RJ), no período de 1984 a 1985, obtendo a remissão dos sintomas no prazo de 5 dias em todos os pacientes, sem observar efeitos colaterais sérios.

Santos Júnior e col.⁹, dando prosseguimento às observações de Belda, no Serviço de Dermatologia Sanitária da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, puderam tratar com Tianfenicol, no período de 1987 a 1988, 11 casos administrando a dose de 1,5g/dia V.O. durante 10 dias, obtendo a remissão completa dos sintomas, sem observar efeitos colaterais que interrompessem a terapêutica.

Em seguida, em 1990, Santos Júnior e col.¹⁰ avaliaram o emprego do Tianfenicol utilizando 2 esquemas posológicos em 22 pacientes com LGV:

Grupo I - Tianfenicol 250 mg cápsulas: 2 cápsulas. 8/8 h - 10 dias

Grupo II - Tianfenicol granulado 2,5 g VO (dose inicial) - Tianfenicol 250 mg (cáps.), 2 cáps. 8/8 h - 10 dias.

Houve um encurtamento, no tempo de tratamento do LGV de 5 dias em relação aos tratamentos convencionais.

Referências Bibliográficas:

Introdução

- 1) Ashford, W.A.; Golash, R.G.; Helman, V.G. Penicilinase - producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet*, 2:2: 657 - 658, 1976.
- 2) Belda, W.Jr. Resistência plasmidial e cromossômica à Tetraciclina. Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil, 1992.
- 3) Brunaud, M.; Stofiaroff, M.; Laplassotte, J. Toxicité aigue du Chloramphenicol et du Thiophénicol chez le rat adulte et nouveau-né - *Thérapie*, 17: 36, 1962.
- 4) Center for Disease Control - Penicilinase - producing *Neisseria gonorrhoeae* - *MemoW.R.*, 25: 261, 1976.
- 5) Center for Disease Control - Penicilinase - producing *Neisseria gonorrhoeae* worldwide - *M.M.W.R.*, 26:153 - 154, 1977.
- 6) Center for Disease Control - Sexually Transmitted Diseases, summary, 1982 - *M.M.W.R.*, 31 (Suppl.), 1982.
- 7) Center for Disease Control - Sexually Transmitted Diseases, Treatment guidelines, 1985 - *M.M.W.R.*, 35 (Suppl. 4), 8 - 13, 1985.
- 8) Cutler, R.A.; Stenger, J.; Suter, C.M. *New antibacterial agents: 2 - acetylamino - 1 - (4 - hidrocarbonyl sulfonylphenyl) - 1 - 3 - propanodios and relat compounds - J.*

- Amer. Chem. Soc., 74: 5475 - 5481, 1952.
- 9) Della Bella, D. Biological properties of chloramphenicol as related to structural features: from classical knowledge to future developments - In: *Safety problems related to Chloramphenicol and Thiamphenicol Therapy* - Edited by Najean, Y.; Tognoni, G.; Yunis, A. - Raven Press, New York, 1981.
- 10) Duluc, J.; Labouche, F.; Henaff, R.; Barreau, G. Réflexions sur le traitement des urétrites gonococciques par un nouvel antibiotique (8053 CB). *Rev. Lyon Méd.*, 13: 639, 1964.
- 11) Ferrari, V.; Pajola, E. Types of haemopoietic inhibition by Chloramphenicol and Thiamphenicol - In: *Safety problems related to Chloramphenicol and Thiamphenicol therapy*. Edited by Najean, Y.; Tognoni, G.; Yunis, A. Raven Press, New York, 1981.
- 12) Franceschini, R. Drug utilization data for Chloramphenicol and Thiamphenicol in recent years - In: *Safety problems related to Chloramphenicol and Thiamphenicol therapy* - Edited by Najean, Y.; Tognoni, G.; Yunis, A. - Raven Press, New York, 1981.
- 13) Franchini, M. Prevalência de *Neisseria gonorrhoeae* produtora de penicilinase no Distrito Federal. Informação comunicativa no I Encontro sobre doenças sexualmente transmissíveis no Brasil Central - Brasília, DF, 1984
- 14) Fuga, G.C. Il Tiofenicol - Sperimentazione clinica nelle uretriti batteriche *Dermatologia*, 15: 420 - 444, 1964.
- 15) Girard, M.J. Remarques sur l'étiologie et les traitements actuels des urétrites masculines vénériennes. Intérêt du Thiophénicol - *Lyon Méd.*, 208: 689 - 693, 1962.
- 16) Jouve, P. et Robert, P. Essai clinique du 8053 CB ou Thiophénicol en pratique urologique - *Sud. Méd. Chir.*, n° 2475, 1961.
- 17) Knapp, J.S.; Zenliman, J.M.; Beddil, J.W.; Perkins, G.H.; Dewitt, W.E.; Thomas, M.L.; Johnson, S.R.; Morse, S.A. Frequency and distribution in the United States of *Neisseria gonorrhoeae* with plasmid-mediated, high-level resistance to tetracycline. *J. Infect. Dis.* 155: 819 - 822, 1987.
- 18) Lombardi, C.; Siqueira, L.F.G.; Santos Jr., M.F.Q.; Francisco, W.; Belda, W. *Neisseria gonorrhoeae* produtora de penicilinase. Primeira cepa isolada em São Paulo (Brasil) - *Rev. Saúde Pública*. São Paulo, 19: 374 - 376, 1985.
- 19) Magalhães M. - Resistência à Penicilina em *Neisseria gonorrhoeae* - Tese para o concurso de Prof. titular de Disciplina Microbiológica Médica do Departamento de Medicina Tropical do Centro de Ciências de Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil, 1984.
- 20) Magalhães M. - Resistência cromossômica à penicilina em *Neisseria gonorrhoeae* - *Rev. Microbiol.*, São Paulo 18 (3): 219 - 223, 1987.
- 21) Magalhães M. - *Neisseria gonorrhoeae* produtora de penicilinase no Recife - Brasil - *Rev. Microbiol.* São Paulo, 18 (3): 229 - 234, 1987.
- 22) Laplassotte J., Brunaud M. - Recherches expérimentales sur le Thiophénicol: activité antibactérienne, concentrations humorales, élimination. Comparaison avec le chloramphenicol - *Thérapie*, 16: 101 - 108, 1961.
- 23) Lodola E., Marca F. - Livelli ematici ed eliminazione urinaria e biliare del tiofenicol nell'uomo in confronto con il cloranfenicol - *Giorn. Ital. Chemiot.*, 11: 130, 1964.
- 24) McChesney E.W., Koss R.F., Shekosky J.M., Deitz W.H. - Metabolism of dextrosulphenidol in several animal species - *J. Amer. Pharm. Ass.*, 49: 762, 1960.
- 25) Phillips J.B. - lactamase producing penicillin resistant gonococcus - *Lancet*, II: 656 - 657, 1976.
- 26) Rebora A. e Moretti G. - Thiophenicol in the treatment of acute gonococcal urethritis - *Minerva Dermat.* (Atti SIDES, 39) (Suppl. 8 - 12): 183 - 184, 1964.
- 27) Reynaud R., Revil H., Picca M., Hubert L. - Traitement des infections urinaires par le thiophénicol - *Méd. Afrique Noire*, 7: 275, 1964.
- 28) Siboulet A. - Intérêt du Thiophénicol dans le "Traitement-minute" dans la gonococcie (6.000 cas) - *Vie Méd. Actuel.*, 1:22, 1964.
- 29) Siqueira L.F.G. - O problema da *Neisseria gonorrhoeae* produtora de penicilinase e sua possível ocorrência na cidade de São Paulo Dissertação de Mestrado, apresentada ao Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 1987.
- 30) Smania Jr. A., Gil L., Smania E.F.A., Zoccoli C.M., Michell D., Lopes R. - Resistência a agentes antimicrobianos de amostras de *Neisseria gonorrhoeae* isoladas em Florianópolis - *Rev. Microbiol.* São Paulo, 22 (4): 308 - 312, 1991.
- 31) Trivellato E., Vettori G. - Chemioterapici delle vie urinarie. Nota 1. Tiofenicol: eliminazione urinaria nell'uomo - *Urologia*, 25: 356, 1958
- 32) Trivellato E., Vettori G. - Chemioterapici delle vie urinarie. Nota 2. Tiofenicol: attività antibatterica in vitro - *Urologia*, 25: 356, 1958.
- 33) Yunis A.A. - In: *Proceedings of the First International Symposium on aplastic anemia* - Kyoto, Japan, edited by Hibino S., Takaku F. and Shahidi N., Univ. of Tokyo - Press, Japan, 1976, pag. 321.
- 34) Yunis A.A. - In: *The year of Hematology* - Edited by Silber R., Lobue J. and Gordon A., p. 143, Plenum Publishing Co., New York, 1978.
- 35) Yunis A.A. - Comparative toxicity of Chloramphenicol and Thiamphenicol with particular reference to aplastic anemia - *Chemioterapia antimicrobica*, 4 (1): 52 - 58, 1981.
- 36) Yunis A.A. - Chloramphenicol toxicity: 25 years of Research - *Am. J. Med.*, 87 (3): 44N - 48N, 1989.
- 37) Wiesner P.J., Holmes K.K., Sparling P.F., Maness M.J., Bear D.M., Gutman L.T., Karney W.W. - Single doses of methacycline and doxycycline for gonorrhea: a cooperative study of the frequency and cause of treatment failure - *J. Infect. Dis.*, 127: 461 - 466, 1973.

Referências Bibliográficas:

Uretrite Gonocócica

- 1) Aguinaga S., Moraes M., D'Assunção M.S. - Observações terapêuticas de Tiamfenicol no tratamento de uretrites específicas e inespecíficas Apresentado no X Congresso Brasileiro de Urologia, Rio de Janeiro, 1965.
- 2) Belda W. - O tratamento da uretrite gonocócica pelo Tiamfenicol - O Hospital, 67 (4): 227 - 232, 1965.
- 3) Belda W. - Novos rumos no tratamento da uretrite gonocócica aguda: O Hospital, 73 (6): 325 - 334, 1968.
- 4) Belda W., Marcondes S.A.O., Albuquerque A., Tomaino F.P.A. - Algumas considerações sobre o tratamento da gonorréia aguda no homem - Rev. Bras. Clin. Terap. 2(1): 25 - 28, 1973.
- 5) Belda W. - O tratamento da uretrite gonocócica aguda masculina pelo Tiamfenicol - Uma Revisão - Rev. Bras. Clin. Terap. 7 (6): 375 - 379, 1978.
- 6) Belda W., Santos Jr. M.F.Q., Belda Jr. W. - Tiamfenicol in the treatment of male gonococcal urethritis. A study of 1230 cases - Sex. Transm. Dis., 11 (4 Suppl.): 418 - 419, 1984.
- 7) Belda W., Santos Jr. M.F.Q., Fagundes L.J., Siqueira L.F.G., Lombardi C., Francisco W. - Minute treatment with thiamphenicol in water for acute gonococcal urethritis in male patients - Sex. Transm. Dis., 11 (4 Suppl.): 420 - 422, 1984.
- 8) Belda W. (in memoriam), Santos Jr. M.F.Q., Siqueira L.F.G., Lang D., Francisco W., Belda Jr. W. - Estudo comparativo da eficácia da penicilina procaina + probenecid, do Tiamfenicol granulado, da Espectinomina e da Rosoxicina no tratamento da Uretrite gonocócica aguda masculina - Rev. Ibero-Latino-Americana da ETS 4 (1): 27 - 32, 1990.
- 9) Daniel L.L., Teramussi L.A., Romualdo G. - Tiamfenicol no tratamento da uretrite gonocócica - Apresentado no 4º Congresso Latino-Americano de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Salvador, Bahia, 18 - 21 de setembro de 1983.
- 10) Fauri J.C.C. - Tiamfenicol no tratamento da gonorréia em mulheres - Rev. Bras. Clin. Terap., 5: 151 - 154, 1978.
- 11) Gonçalves E.S. - O emprego do Tiamfenicol granulado 2,5g em 20 pacientes portadores de gonorréia aguda não complicada - Apresentado no 4º Congresso Latino-Americano de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Salvador, Bahia, 18 - 21 de setembro de 1983.
- 12) Gonçalves E.S. - The use of Thiamphenicol in male patients with acute uncomplicated gonorrhoea - Apresentado no 2nd World Congress on Sexually Transmitted Diseases (S.T.D.), Paris, 25 - 28 de junho de 1986.
- 13) Huggins D., Camara M.G. - Treatment of asymptomatic anorectal gonorrhoea in homosexual men with Thiamphenicol granulated. Apresentado no International Congress for Infection Diseases - V Congresso da Sociedade Brasileira de Infectologia, Rio de Janeiro, April, 7 - 12, 1988.
- 14) Juá T.G. - Tratamento das uretrites gonocócicas pelo Tiamfenicol - Folha Médica, 55: 677 - 682, 1967.
- 15) Lima S.V.C., Santos B.E.A. - Ensaio clínico laboratorial aberto no tratamento da uretrite gonocócica em pacientes adultos de sexo masculino. Apresentado no 4º Congresso Latino-Americano de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Salvador, Bahia, 18 - 21 de setembro de 1983.
- 16) Magalhães M. - Uretrite causada por *Neisseria gonorrhoeae* produtora de penicilinase: relato de um caso - Rev. Bras. Patol. Clin., 20: 116 - 118, 1984.
- 17) Martins A.D. - Tratamento com Tiamfenicol granulado da gonocócica feminina - Apresentado no 4º Congresso Latino-Americano de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Salvador, Bahia, 18 - 21 de setembro de 1983.
- 18) Martins A.D., Cattapan A.I., Cotta M.C., Furtado D.M. - Treatment of gonorrhoea with Thiamphenicol in female patients - Apresentado no 2nd World Congress on Sexually Transmitted Diseases (S.T.D.), Paris, 25 - 28 de junho de 1986.
- 19) Naud P.S.V., Muller L.F.B., Weiss H., Poitevin N., Poise C.H., Pieta J. - O emprego do Tiamfenicol granulado em pacientes com infecção gonocócica aguda em regime de dose única - Apresentado no 4º Congresso Latino-Americano de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Salvador, Bahia, 18 - 21 de setembro de 1983.
- 20) Naud P., Kruse W., Poise C., Barcellos S., Ramos J.L., Passos J.A., Cavalheiro J.A., Rank B. - Acute female gonococcal infection. Therapeutic response to Thiamphenicol - Apresentado no 2nd World Congress on Sexually Transmitted Diseases (S.T.D.), Paris, 25 - 28 de junho de 1986.
- 21) Netto J.M., Netto E.N., Toledo Filho J.S. - Tratamento da gonorréia com dose única de Tiamfenicol - H.E. Rev. n. 3: 29 - 34, 1976.
- 22) Passos M.R.L., Lopes P.V.C. - Gonorréia de localização vulvo-vaginal tratada com Tiamfenicol granulado - Apresentado no 4º Congresso Latino-Americano de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Salvador, Bahia, 18 - 21 de setembro de 1983.
- 23) Passos M.R.L., Goulart R.A. Filho, Souza Neto B.A., Souza E.T. - Comparative study of single-dose treatment of acute gonococcal urethritis in man - Apresentado no 2nd World Congress on Sexually Transmitted Diseases (S.T.D.), Paris, 25 - 28 de junho de 1986.
- 24) Pecoraro G. e Campos Freire Filho G. - Tratamento das uretrites pelo Tiamfenicol - Apresentado no X Congresso Brasileiro de Urologia, São Paulo, 1965.
- 25) Rios I.N.C., Cruz F., Oliveira B., Rios Filho I.N.C. - Tiamfenicol granulado em dose única no tratamento da uretrite gonocócica não complicada Apresentado no 4º Congresso Latino-Americano de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Salvador, Bahia, 18 - 21 de setembro de 1983.
- 26) Rios I.N.C. e Rios Filho I.N.C. - Tiamfenicol em dose única de 2,5g no tratamento da uretrite gonocócica masculina - Apresentado no 6º Congresso Latino-Americano de Enfermidades de Transmissão Sexual (E.T.S.) - Guayaquil, Equador, 16 - 18 de setembro de 1987.
- 27) Rodrigues V. e Vasconcelos J.M. - Considerações sobre o emprego do Tiamfenicol em dose única nas uretrites gonocócicas - Rev. Bras. Med., 28 (6) 288 - 291, 1971.
- 28) Rodrigues F.A.C. - Tiamfenicol granulado no tratamento das uretrites gonocócicas agudas - Apresentado no 4º Congresso Latino-Americano de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Salvador, Bahia, 18 - 21 de setembro de 1983.
- 29) Salvitti C., Trindade Filho J., Neves R.G. - Tratamento da uretrite gonocócica no homem pelo Tiamfenicol granulado em dose única Apresentado no 4º Congresso Latino-Americano de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Salvador, Bahia, 18 - 21 de setembro de 1983.
- 30) Santos C. - O tratamento da uretrite gonocócica aguda no homem com Tiamfenicol granulado - Apresentado no 4º Congresso Latino-Americano de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Salvador, Bahia, 18 - 21 de setembro de 1983.
- 31) Santos C. - Treatment of Gonorrhoea with Thiamphenicol: study of 4500 male patients - Sex. Transm. Dis., 11 (4 Suppl.): 400 - 403, 1984.
- 32) Santos Jr. J.L. e Furtado T. - Tiamfenicol em dose única (2,5g) no tratamento da infecção gonocócica masculina e feminina - Bol. Inf. Union, 10 (38): 4.5, 1985.
- 33) Siboulet A. et Egger G. - Notre traitement de uretrites gonocociques masculine à la consultation des blennorrhagies de l'Hôpital Saint Louis (à propos de 10.000 cas.) - Am. Dermat. Syphil. 92: 387 - 395, 1965.
- 34) Siboulet A. - Results of the minute treatment of gonorrhoea in 26.339 cases Postgraduate Medical Journal, 48 (Supl. 1): 65 - 70, 1972.
- 35) Siboulet A. - "One minute treatment" with Thiamphenicol in 50.000 cases of gonorrhoea: a 22- years study - Sexually Transmitted Diseases, 11 (4Suppl.): 391 - 395, 1984.
- 36) Tarlé S.F., Oliveira A.F. - Glitisol G no tratamento da uretrite gonocócica masculina não complicada - Apresentado no 4º Congresso Latino-Americano de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Salvador, Bahia, 18 - 21 de setembro de 1983.
- 37) Teixeira L.N.A. e Almeida J.L.M. - Ensaio Terapêutico do Tiamfenicol no tratamento do cancro mole e da blenorragia - Folha Médica, 90 (6)-. 359 -360, 1985.

Referências Bibliográficas:

Uretrite Não Gonocócica

- 1) Aguinaga S., Moraes M., D. Assunção M.S. - Observação terapêutica de Tiamfenicol no tratamento de uretrites específicas e inespecíficas. Apresentado no X Congresso Brasileiro de Urologia, Rio de Janeiro, 1965.
- 2) Belda W., Mendes C.M.F., Carvalho R.P.S., Siqueira L.F.G., Francisco W., Santos Jr. M.F.Q. - *Chlamydia trachomatis*: estudo comparativo entre o isolamento em culturas de células e o exame direto no diagnóstico da uretrite masculina - Rev. Paul. Med., 103 (4): 199 - 201, 1985.
- 3) Belda W. - Importância atual das uretrites nas Doenças Sexualmente Transmissíveis - J. Inform. Urolog., 19 (encarte), 1985.
- 4) Catalan F. - Les Chlamydiae: importance en pathologie humaine - Rev. Inst. Pasteur de Lyon, 13 (1): 123 - 131, 1980.
- 5) Chivarakorn A., Panikabutra K., Kovanoni L. - Thiamphenicol for treatment of nongonococcal urethritis in males - Apresentado no 2nd World Congress on S.T.D., Paris, 25 - 28 de junho de 1986.
- 6) Eichmann A., Eugster H.P. - Thiamphenicol in the treatment of urethritis caused by *Chlamydia trachomatis* - Apresentado no 2nd Congress World on S.T.D., Paris 25 - 28 de junho de 1986.
- 7) Gilliet G., Macciocchi A. - Preliminary study on the use of Thiamphenicol in the treatment of nongonococcal urethritis - Apresentado no 2nd World Congress on S.T.D. - Paris, 25 - 28 - de junho de 1986.
- 8) Magalhães M. e col. - Uretrites não gonocócicas masculinas associadas a Chlamydia, Ureaplasma e Trichomonas - Rev. Microbiol., São Paulo 13 (2): 156 - 160, Abr/jun., 1982.
- 9) Mensing H. e col. - Treatment of urethritis by Thiamphenicol - European Journal of Sexually Transmitted Diseases 3: 47 - 49, 1985.
- 10) Oriel J. D. e Ridgway M. D. - Genital infection by *Chlamydia trachomatis* First published 1982 by Edward Arnold (Publishers) Ltd.
- 11) Rios I.N.C. e Rios Filho I.N.C. - Eficácia do Tiamfenicol no tratamento da uretrite não gonocócica - Apresentado no XIX Congresso Nacional da Academia Espanhola de Dermatologia e Venereologia, Alicante, Espanha, maio-junho de 1990.
- 12) Rocha L.C.A., Brambil D., Rocha P.A. - Uretrites por *Chlamydia trachomatis*: Tratamento com Tiamfenicol - Nota Preliminar - J. Bras. Doenças Sex.

Transm., 3 (3/4): 76 - 80, 1991.

- 13) Saito J. - Clinical evaluation of Thiamphenicol in the treatment of nongonococcal urethritis - Sex. Transm. Dis., 11 (4 Suppl.): 460 - 462, 1984.
- 14) Santos Jr. M.F.Q. - Estudo do Tiamfenicol no tratamento da uretrite não gonocócica masculina - Nota Prévia - V Congresso Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis e II Simpósio Internacional de úlceras Genitais e VIH - Recife, Pernambuco 24 - 26 de novembro de 1994.
- 15) Schlapfer G., Eichmann A., Eugster H.P. - Le Thiamphenicol dans le traitement de patients de sex masculin atteints d'urétrite à *Chlamydia trachomatis*. Medicine, 9(3): 253 - 254, 1990.
- 16) Siboulet A., Catalan F. - As manifestações das infecções urogenitais de etiologia mista - Bol. Inform. Union., 4- (13): 3 - 4, 1979.
- 17) Srougi M., Arap S. - Uretrites não gonocócicas - Capítulo 8 in. Belda W. Doenças Sexualmente Transmissíveis - Rio de Janeiro, Eleá Ciência Editorial, 1986.

Referências Bibliográficas:

Doença Inflamatória Pélvica (DIP)

- 1) Bhadrakon C., Vardhthanamurasa Ch., Usverjindawath Ch. - Treatment of severe inflammatory diseases with Thiamphenicol - J. Med. Ass. Thailand, 66: 37 - 40, 1983.
- 2) Center for Disease Control - Sexually Transmitted Diseases treatment guidelines - MMWR, 3 (Suppl. 45): 335 - 445, 1982.
- 3) Center for Disease Control - 1985 - Sexually Transmitted Diseases treatment guidelines - MMWR, 34 (Suppl. 45), 1985
- 4) Center for Disease Control - 1989 - Sexually Transmitted Diseases treatment guidelines - MMWR, 38 (Suppl. 85): 315 - 345, 1989
- 5) Kunz J., Macciocchi A. - Acute salpingitis and thiamphenicol: a microbiologic and therapeutic study - Sex. transm. dis., 11 (Suppl. 4): 440 - 453, 1984.
- 6) Linhares I.M., Azevedo E.M.M., Belda W., Siqueira L.F.G., Fonseca A.M., Salvatore C.A. - Infecções cervico-vaginais: tratamento com Tiamfenicol - J. Bras. Ginecol., 97 (7): 363 - 366, 1987.
- 7) Linhares I.M., Siqueira L.F.G., Miranda S.D., Melles H.H.B., Bagnolli V.R., Pereira E.A.G. - Prevalência de *C. Trachomatis* em mulheres sintomáticas e assintomáticas e tratamento com Tiamfenicol (Estudo preliminar) Apresentado no III Congresso Brasileiro de DST, São Paulo, Brasil, novembro de 1990.
- 8) Martins A.D., Cattapan A., Cotta M.C., Furtado D.M. - Treatment of chronic pelvic pain with thiamphenicol and fenitiazac- Apresentado no 2nd World Congress on STD, Paris, 25 - 28 de junho de 1986.
- 9) Monif G.R.G. - Clinical staging of acute bacterial salpingitis and its therapeutic ramifications - Am. J. Obstet. Gynecol., 143 - 489, 1982.
- 10) Monif G. R. G. - Choice of antibiotics and length of therapy in the treatment of acute salpingitis - Am. J. Med., 7-8 (Suppl. 6B): 188 - 192, 1985.
- 11) Moroni M., Privitera G., Marca G., Cotta A.M. - Observations on antibiotic therapy in anaerobic infections of the female genital tract - Giom. Mal. Infett. Parass., 31 (6): 357 - 363, 1979.
- 12) Naud P., Kruse W., Barcellos S., Ramos G.L., Passos E., Rank B., Cavalheiro A. - *Chlamydia trachomatis* detection in Pelvic inflammatory Disease- Apresentado no 2nd World Congress on STD, Paris, 25 - 28 de junho de 1986.
- 13) Nettleman M.D., Jones R.B. - Proportional payment for pelvic inflammatory disease: who should pay for chlamydial screening? - Sex. Transm. Dis., 16 (1): 36 - 40, 1989.
- 14) Passos M.R.L., Roca W., De Souza Neto B.A., De Souza E.T. - Acute pelvic inflammatory disease. Etiologic aspect and Treatment- Apresentado no 2nd World Congress on STD, Paris, 25 - 28 de junho de 1986.
- 15) Peterson H.B., Walker C.K., Hahn J.G., Washington A.E., Eschenbach D.A., Faro S. - Doença Inflamatória Pélvica. Pontos - chaves para o tratamento e opções - JAMA/GO, 1: 163 - 178, 1993.
- 16) Ridgway G.L. - The epidemiology of genital infection with *Chlamydia trachomatis* - Communication to International Symposium on Thiamphenicol and Sexually Transmitted Diseases, Istanbul (Turkey), 14 - 15 de abril de 1983.
- 17) Shimada K. - Effect of Neomycin on anaerobic bacteria - Apresentado no Symposium on new findings of Neomycin oral parenteral, Tokyo, 1974.
- 18) Stam W.E., Tam M., Naester M., Cles L. - Detection of *Chlamydia trachomatis*, inclusions in McCoy cells culture with fluorescein conjugated monoclonal antibodies - J. Clin. Microbiol., 17: 666 - 668, 1983.
- 19) Sthefens R. S., Kuo Ch., Milton R., Tam M. - Sensibility of immunofluorescence with monoclonal antibodies for detection of *Chlamydia trachomatis* inclusions in cells culture - J. Clin. Microbiol., 16: 4 - 77, 1982.
- 20) Sutter V.L., Finegold S.M. - Susceptibility of anaerobic bacteria to 23 antimicrobial agents - Antimicrob. Agents Chemother. 10: 736 - 751, 1976.
- 21) Teramoto C., Motomura R., Nishimura S., Sohma K., Yamabe T., Fujita N., Kurojji K., Yasunaga M. - Chemotherapy for urogenital infection (2nd report) - Chemotherapy, 29 (12): 1453, 1981.
- 22) Ulson C.M., Hutzler R.U., Sinto S.I., Kirchner E.E., Rodrigues E., Peixoto

- S., Salvatore C.A. - Aspectos microbiológicos de alguns quadros de infecção puerperais e pós-abortamento séptico visando, em especial, os anaeróbios - Rev. Inst. Med. trop. São Paulo, 21 (Suppl. 3): 24 - 66, 1979.
- 23) Uzeda M., Ferreira M.C.S., Araujo W.C., Otto S.S. - Diagnóstico laboratorial das infecções anaeróbias - Rev. Ass. Méd. Brasil 26- 2, 1980.
- 24) Van Beers D., Schoutens E., Vanderlinden M.P., Kourassowsky E. Comparative in vitro activity of chloramphenicol and thiamphenicol in common aerobic and anaerobic gram-negative bacilli (Salmonella and shigella excluded) - Chemotherapy, 21: 73 - 81, 1975.
- 25) Vige P.M., Henrion R.M. - Thiamphenicol for treatment of Salpingitis - Sex. Transm. Dis., 11: (Suppl. 4): 441 - 443, 1984.
- 26) Whashington A.E., Cates W., Zaidi A.A. - Hospitalization for pelvic inflammatory disease. Epidemiology and trends in the United States, 1975 to 1981 - JAMA, 251: 2529 - 2533, 1984.
- 27) Westrom L., Iosif S., Svensson L., Mardh P.A. - Infertility after salpingitis: results of treatment with different antibiotics - Curr. Ther. Res., 26: 752 - 758, 1979.
- 28) Westrom L. - Introductory address: treatment of Pelvic Inflammatory Disease in view of etiology and risk factors - Sex. Transm. Dis., 11 (Suppl.4): 437 - 440, 1984.
- 29) Zambon Research Laboratory - Microbiological Report, 1974.
- 30) Zapata M., Chemesky M., Nahony J., - Indirect immunofluorescence staining of *Chlamydia trachomatis* inclusions in microculture plates with monoclonal antibodies - J. Clin. Microbiol., 19: 937 - 939, 1984.

Referências Bibliográficas:

Vaginose Bacteriana

- 1) Baldson H.J., Taylor G.E., Pead L., Maskeli R. - *Corynebacterium vaginale* and vaginitis: a controlled trial of treatment - Lancet, 1: 501, 1980.
- 2) Baldson M.J. - Treatment of the Gardnerella vaginalis syndrome with a single 2 gram oral dosage of Metronidazole - Scand. J. Infect. Dis., 40 (Suppl.): 101 - 102, 1982.
- 3) Bardi M., Lasala L., Mancuti G., Battioni D. - Metronidazole for non specific vaginitis - Lancet, 1: 1029, 1981.
- 4) Blakwell A.L., Philips J., Fox A.R., Baeow J. - Anaerobic vaginosis (non specific vaginitis): clinical, microbiological and therapeutics findings Lancet, 17: Dec.: 1379 - 1382, 1982.
- 5) Ceddia T., Branca M. e Cassone A. - *Gardnerella vaginalis* ruolo di un microorganismo emergente quale agente vaginopatico e suo inquadramento nell'ecosistema microbico vaginale - Ann. Ist. Super. Sanità, 25 (2): 229 - 252, 1989.
- 6) Curtis A.H. - A motile curved anaerobic bacillus in uterine discharges - N J. Infect. Dis., 12: 165, 1913
- 7) Durfee M.A., Forsith P.S., Hale J.A., Holmes K.K. - Ineffectiveness of erythromycin for the treatment of *Haemophilus vaginalis* associated vaginitis Possible relationship activity of vaginal secretions - An. Agents Chemother., 16: 615 - 637, 1979.
- 8) Eschenback D.A., Critchlow C.W., Walkins H., Smith K, Spiegel C.A., Chen Kirk C. S., Holmes K. K. - Adose duration study of Metronidazole for treatment of non-specific vaginosis - Scand. J. Infect. Dis., 40 (suppl.): 73 - 80, 1983.
- 9) Eschenback. - Acute Pelvic Inflammatory Disease - Urologic Clinics of North America, 1 (1): 65-81, 1984
- 10) Francisco W., Mendes C.M.F.C., Siqueira L.F.C., Silveira M.J., Santos Jr.M.F.Q., Lang D. - *Gardnerella vaginalis*- estudo de sensibilidade frente a alguns antimicrobianos. - Apresentado no Congresso Latino-Americano de Patologia - Belo Horizonte, Minas Gerais, 30 de agosto - 2 de setembro de 1988.
- 11) Francisco W. - Gardnerella vaginalis no trato genito-urinário em São Paulo. Aspecto epidemiológico e de diagnóstico laboratorial - Tese apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências (Microbiologia), São Paulo, 1990
- 12) Fredricson B. e Nord C.E. - Influence of Metronidazole treatment on the vaginal microbiological flora - Scand. J. Infect. Dis., 40 (suppl.): 91 - 94, 1982.
- 13) Gardner H.L., Dukes C.D. - *Haemophilus vaginalis*. A newly defined specific infection previous classified "non-specific" vaginitis - Am. J. Obst. Gynecol., 69 (5): 962 - 976, 1955.
- 14) Greenwood J.R. - Current taxonomic status of *Gardnerella vaginalis* Scand. J. Dis., 11 - 4, 1982.
- 15) Hagstrom B. e Lindstedt J. - Comparison of two different regimes of Metronidazole in the treatment of non-specific vaginitis - Scand. J. Infect. Dis., 40 (suppl.): 95 - 96, 1982.
- 16) Hillier S. e Holmes K.K. - Bacterial vaginosis - In Sexually Transmitted Dis., Ed 2 - New York, Mc graw-Hill, pg. 547, 1989.
- 17) Holst E. - Reservour four organism associated with bacterial vaginosis suggests lack of sexual transmission - J. Clin. Microbiol. 28 (9): 2035-2039, 1990.
- 18) Hubrechts J.M.H., Vanhoff R.L., Daems A., Burzler J.P. - Susceptibility of *Gardnerella vaginalis* to Thiamphenicol clinical experience with nonspecific - Sex.

Transm. Dis., 11 (Suppl.) 4: 456-459, 1984.

- 19) Jerve F. - Treatment of non-specific vaginitis with metronidazole - Scand. J. Infect. Dis., 40 (Suppl.): 111 - 114, 1982.
- 20) Lee L. e Schmale J.D. - Ampicilim therapy for *Corynebacterium vaginale* (*Haemophilus vaginalis*) vaginitis - Am. J. Obstet. Gynecol., 115 - 736, 1973.
- 21) Linhares, I.M. - Eficácia do Trianfenicol no tratamento da vaginose bacteriana - Apresentado no V Congresso Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis e II Simpósio Internacional de Úlceras Genitais e VIH, Recife - Pernambuco, 24 - 26 de novembro de 1994.
- 22) Malouf M., Fortier M., Morin G., Maskell R. - Treatment of *Haemophilus vaginalis* - Am. J. Obstet. Gynecol., 57: 711, 1981.
- 23) Martins A.D., Cattapan A., Cotta M.C., Furtado D.M. - Treatment of nonspecific vaginitis with Thiamphenicol - Apresentado no 2nd World Congress on Sexually Transmitted Disease (STD), Paris, 25-28 de junho de 1986.
- 24) Martins A.D. - Tratamento do Mobiluncus sp. com Trianfenicol. Apresentado no VI Congresso de Transmissão Sexual, Guayaquil, Ecuador, 16 - 18 de setembro de 1987.
- 25) Meijden W. der - Treatment of non-specific vaginitis with a single dose of tinidazole - Scand. J. Infect. Dis., 40 (Suppl.): 85 - 90, 1982.
- 26) Peixoto S., Costa L.C., Celestino C., Petti D.A., Tomioka E., Souza A.Z.D. - Procedimento de diagnósticos e ensaios terapêuticos com tinidazol na leucorréia por *Gardnerella vaginalis* - J. Bras. Ginec., 94-231 - 294, 1984.
- 27) Pereira G.S., Nunes M.J., Assis M.L. - Vaginites por Mobiluncus: revisão de 145 casos - Apresentado no VII Congresso Latinoamericano de Enfermidades de Transmissão Sexual - La Habana (Cuba) - 13 - 14 de setembro de 1989.
- 28) Petersen E. e Pelz K. - Diagnostic and therapy of non-specific vaginitis. Correlation between KOH-test, clue cells and microbiology - Scand. J. Infect. Dis., 40 (Suppl.): 97 - 100, 1982.
- 29) Pfeifer T.A., Forstyth P.S., Durfee H.M., Pallock, Holmes K.K. - Nonspecific vaginitis: role of *Haemophilus vaginalis* and treatment with metronidazole - New Eng. J. Med., 298: 1429 - 1434, 1978.
- 30) Purdon A. Jr., Haume J.H., Morse P.L., Paine D.D., Enggeelkirk P.G. - An evaluation of single-dose metronidazole treatment for *Gardnerella vaginalis* vaginitis - Obstet. Gynecol., 64: 271 - 274, 1984.
- 31) Ralph E. - Comparative antimicrobial activity of metronidazole and the hidroxin metabolite against *Gardnerella vaginalis* - Scand. J. Infect. Dis., 40 (Suppl.): 115 - 120, 1983.
- 32) Rodgers H.A., Hasse A.F., Pulleg H.C., Hines P.A., Smith R.F. - Sex. Transm. Dis., 5: 1821, 1978.
- 33) Skarin A., Holst E., Mardh P.A. - Antimicrobial susceptibility of comma-shaped bacteria isolated from the vagina - Scand. J. Infect. Dis., 40 (Suppl.): 81 - 84, 1982.
- 34) Spiegel C.A., Roberts M. - *Mobiluncus gen. nov., Mobiluncus curtisii subsp. nov.* curved rods from the human vagina - Int. J. Syst. Bacteriol., 34: 177 - 184, 1984.
- 35) Spiegel C.A. - *Mobiluncus curtisii* and *Mobiluncus mulieris*-curved motile bacteria from the human vagina - Clin. Microb. News Letters, 6 (22): 163 - 168, 1984.
- 36) Swedberg J., Steiner J.F., Deiss F., Steiner S., Driggers D.A. - Comparison of single-dose vs. one week course of Metronidazole for syntomatic bacterial vaginosis - JAWA, 254: 1046 - 1049, 1985.
- 37) Zimmerman K., Tuner G.C. - The taxonomic position of *Haemophilus vaginalis* (*Corynebacterium vaginale*) - J. Path. Bact., 85 212 - 219, 1963.

Referências Bibliográficas:

Cancro Mole

- 1) Almeida R.G., Siqueira L.F.G., Santos Jr. M.F.Q., Dyafuso L.K., Lorença R., Piovensana M., Ayrosa-Galvão P.A. - Infecção por HIV-1 em portadores de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) em São Paulo, Brasil. Apresentado no VI Congresso Brasileiro de Infecctologia - Salvador, Bahia, 27 a 31 de agosto de 1991.
- 2) Belda W., Siqueira L.F.Q., Belda Jr. W., Santos Jr. M.F.Q. - Aspectos atuais do cancro mole - Bol. Inf. de la UNION, 8 (29): 3 - 11, 1983.
- 3) Belda W., Santos Jr. M.F.Q., Belda Jr. W., Siqueira L.F.G., Fagundes L.J., Lombardi C. - Novos rumos no tratamento do Cancro mole. Experimentação clinica com Trianfenicol - Apresentado no 4º Congresso Latino Americano de D.S.T - Salvador, Bahia, 18 a 21 de setembro de 1983.
- 4) Belda W., Santos Jr. M.F.Q., Siqueira L.F.G., Fagundes L.J., Belda Jr. W., Lombardi C. - Emprego do Trianfenicol granulado, em dose única de 5,0 gramas no tratamento do cancro mole - An. Bras. Dermat., 50 (4): 209 - 212, 1984.
- 5) Belda W., Santos Jr. M.F.Q., Siqueira L.F.G., Cattapan A. - Tratamento minuto do cancro mole masculino com Trianfenicol granulado - Apresentado no 6º Congresso Americano de Enfermidades de Transmissão Sexual Guayaquil, Ecuador, 16 - 18 de setembro de 1987.

- 6) Belda W., Santos Jr. M.F.Q., Siqueira L.F.G. - Situação de algumas das Doenças Sexualmente Transmissíveis no Brasil - Bol. Inf. de la UNION, 12 (48): 3 - 4, 1987
- 7) Belda Jr. W., Santi C.G., Miranda A.A. - Tratamento do cancro mole com Trianfenicol - Rev. Bras. Med., 42 (6): 204 - 205, 1985.
- 8) Belda Jr. W. - Tratamento do cancro mole com dose única de 5 gramas de Trianfenicol por via oral - Apresentado no 6º Congresso Americano de Enfermidades de Transmissão Sexual - Guayaquil, Ecuador, 16 - 18 de setembro de 1987.
- 9) Bogaerts J., Ricard C.A., Dick E.V., Piot P. - The etiology genital ulceration in Rwanda - Sex. Transm. Dis., 169 (3): 123 - 126, 1989.
- 10) Bopp C., Muller R., Gervini R.L., Ruffini M.C. - Ressurgimento do cancro venéreo simples no Rio Grande do Sul - An. Bras. Dermat., 48 (4): 301-310, 1973.
- 11) Ducan M.G., Bilgeri Y.R., Fehier H.G., Ballard R.C. - Treatment of chancroid with erythromycin - Br. J. Vener. Dis., 59:265- 268, 1983.
- 12) Dylewski J., Nsanze H., D'Costa L., Slance L., Ronald A. - Trimethoprim sulfametoxazol in treatment of chancroid. Comparison of two dose treatment regiments with a five day regiment - J. Antibiot. Chemot., 16:103 - 107, 1985.
- 13) Gonçalves E.S. - Emprego do Trianfenicol granulado em homens portadores de cancro mole - Apresentado no 6º Congresso Americano de Enfermidades de Transmissão Sexual - Guayaquil, Ecuador, 16 - 18 de setembro de 1987.
- 14) Latif A.S. - Thiamphenicol in the treatment of chancroid in men - Br. J. Vener., 58: 54 - 55, 1982.
- 15) Passos M.R.L., Almeida Fº G.L. - Cancro Mole - Análise terapêutica de 96 casos - Apresentado no 6º Congresso Americano de Enfermidades de Transmissão Sexual - Guayaquil, Ecuador, 16 - 18 de setembro de 1987.
- 16) Rios I.N.C., Rios Fº I.N.C. - Trianfenicol em dose única de 5g no tratamento do cancro mole - Apresentado no 7º Congresso Americano de Enfermidades de Transmissão Sexual - La Havana, Cuba, 13 - 15 de setembro de 1989.
- 17) Ronald A.R., Albritton W.L. - Chancroid and *Haemophilus ducreyi* - In: Holmes K.K., Nardh P., Sparling P.F., Wiesner P.J., Sexually Transmitted Diseases, Mc Graw H., 11: 185 - 393, 1984.
- 18) Santos Jr. M.F.Q., Belda W., Siqueira L.F.G., Lombardi C. Epidemiological aspects of chancroid - Apresentado no 2nd World Congress on STD, Paris, 25 - 28 de junho de 1986.
- 19) Santos Jr. M.F.Q., Belda W., Siqueira L.F.G., Cattapan E. - Aspectos do tratamento do cancro mole com Trianfenicol no Brasil - Experiência de 5 anos - Apresentado no 6º Congresso Americano de Enfermidades de Transmissão Sexual - Guayaquil, Ecuador, 16 - 18 de setembro de 1987.
- 20) Santos Jr. M.F.Q., Belda W., Siqueira L.F.G. - Tratamento do cancro mole com Trianfenicol - Estudo de 43 casos - Apresentado no 7º Congresso Americano de Enfermidades de Transmissão Sexual - La Havana, Cuba, 13 - 15 de setembro de 1989.
- 21) Teixeira L.A.N., Almeida J.L.M. - Ensaio terapêutico com o emprego do Trianfenicol no tratamento do cancro mole e da Blenorragia - Folha Médica, 90 (6): 359 - 360, 1985.
- 22) Santos Jr. M.F.Q. - Aspectos do cancro mole no Município de São Paulo Brasil - Tese de Doutorado apresentada ao Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 1993.
- 23) Santos Jr. M.F.Q., Siqueira L.F.Q., Belda W., Borges I.A.C., Mascani M. Estudo Multicêntrico comparativo da eficácia da Eritromicina, do Sulfametoxazol + Trimetopim e do Trianfenicol cápsulas e granulado no tratamento do cancro mole - F. Méd. (Br), 109 (1): 219 - 223, 1994.
- 24) Santos Jr. M.F.Q., Siqueira L.F.G., Almeida R.G., Belda Jr. W. Trianfenicol no tratamento de portadores de cancro mole soropositivo ao vírus da imunodeficiência adquirida (VIH-1). Resumo apresentado no V Congresso Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis e II Simpósio Internacional de Úlceras Genitais e VIH - Recife - Pernambuco 24 a 26 de novembro de 1994.

Referências Bibliográficas:

Donovanose

- 1) Aragão H.D., Vianna G. - Pesquisas sobre o granuloma venéreo - Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 45: 1912 - 1913; Granular Ulceroso Tropical, Bol. Soc. Bras. Dermat., 2 (1):13,1912.
- 2) Belda W., Siqueira L.F.G., Santos Jr. M.F.Q., Fagundes L.J., Lombardi C. - Penial Donovanosis - Possible new therapeutic option - Apresentado no 2nd World Congress on S.T.D, Paris, 25 - 28 de junho de 1986.
- 3) Donovan R.F. - Ulcerating granuloma of pudenda - Indian med. Gaz., 40: 414,1905.
- 4) Gonçalves E.S., Sardinha J.C.G. - Treatment of Donovanosis with thiamphenicol - Apresentado no 2nd World Congress on S.T.D, Paris, 25 28 de junho de 1986.
- 5) Jardim M.L. - linfogranuloma Venéreo e donovanose in Belda W., D.T.S. Eleá Ciência Editorial - Rio de Janeiro, cap. 9:59 - 61, 1986.
- 6) Jardim M.L., De Oliveira Meio Z. - Tratamento da donovanose com o Trianfenicol - An. Bras. Dermatol., 65 (2), 1990.

- 7) Lal S. - Chloramphenicol therapy in granuloma venereum - Indian J. Dermat. Venerol., 38 (2): 83 - 84, 1972.
- 8) Maddocks I. - Donovanosis in Papua, New Guinea. - Brit. J. Vener. Dis., 52 (3): 190 - 196, 1976.
- 9) Marmell M., Santoro E. - Donovanosis-granuloma inguinale. Incidence, nomenclature, diagnosis - Am. J. Syph. Gonor. Ven. Dis., (34): 83, 1950.
- 10) McLeod K. - Serpiginosis ulcerating - Indian Med. Gaz., (17): 113, 1882.
- 11) Passos M.R.L., Lopes P.C., Almeida F^o G.L., Goulart F^o R.A. Donovanosis: a new treatment - Apresentado no 2nd World Congress on S.T.D., Paris, 25 - 28 de junho de 1986.
- 12) Robinson R.C.V. - Granuloma inguinale: further observations on results of treatment with aureomycin and chloramphenicol - Am. J. Syph. Vener. Dis., 35 (4): 378 - 381, 1951.
- 13) World Health Organization - WHO Expert Comittes on Venereal Diseases and Treponematoses - Technical report Series, 736: 133 - 134, Geneva, 1986.

Referências Bibliográficas
Linfogranuloma Venéreo

- 1) Belda W. - Comunicação pessoal no 3º Congresso Latino Americano de DST, Salvador Bahia, 18 a 21 de setembro de 1983.
- 2) Couits W.E. - Lymphogranuloma venereum: a general review - Bull. WHO, 2: 545 - 562, 1950.
- 3) Greemblatt R.B. - Antibiotics treatments of Lymphogranuloma Venereum

- and granuloma inguinale - Ann. N.Y. Acad. Sci., 55: 1082, 1952.
- 4) Jardim M.L. - Linfogranulomatose venérea e donovanose - In Belda W. DST - Eleá Ciência Editorial - Rio de Janeiro, Cp 9: 59 - 61, 1986.
 - 5) Jones H et al. - Studies on Lymphogranuloma Venereum III- The action of the sulfonamides on the agent of Lymphogranuloma Venereum - J. Infect. Dis., 76: 55, 1945
 - 6) Neves R.G -linfogranuloma inguinal - In : Passos M.R.L., Doenças Sexualmente Transmissíveis, 1ª ed., Editora Cultural Médica - RJ - 7: 68-74,1985.
 - 7) Passos M.R.L., Goulart Filho- R.A., Cattapan A. - Treatment of Lymphogranuloma Venereum with Thiamphenicol - Apresentado no 2nd World Congress on S.T.D., Paris 25 a 28 de junho de 1986.
 - 8) Perine P.L., Osoba O.A., Holmes K.K. Mardh P.A., Sparling P.F., Wiesner P.J. - Lymphogranuloma Venereum - In: Sexually Transmitted Diseases. Mc Graw Hill Book Company N.Y., 26: 281 - 291, 1984.
 - 9) Santos Junior M.F.Q., Siqueira L.F.G., Belda Junior W., - Tiamfenicol no tratamento da linfogranulomatose venérea - Apresentado no VII Congresso Latino Americano de Enfermidades de Transmissão Sexual, La Havana, Cuba, 13 - 15 de setembro de 1989.
 - 10) Santos Jr. M.F.Q., Belda Jr. W., Siqueira L.F.G. - Novos rumos no tratamento do linfogranuloma venéreo - Apresentado no 3º Congresso Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis - São Paulo, 9-11 de novembro de 1990.
 - 11) Siboulet A. - Aspect actuels de la Thérapeutique des Maladies Sexuelles Transmissibles - Conferencia proferida no 4º Congresso Latino Americano de D.S.T., Salvador, Bahia, 18 a 21 de setembro de 1983.

4ª Edição

DST Doenças Sexualmente Transmissíveis

Mauro Romero Leal Passos e Cols.

Novíssima edição com mais de 50 capítulos

Adquira o seu exemplar e ganhe 20% de desconto em sua compra.

Vendas: Editora Cultura Médica Ltda[®]
Rua São Francisco Xavier, 111
CEP 20550-010 - Tijuca - Rio de Janeiro - RJ
Tel (Fax): (021) 2643443 - Tel.: (021) 567-3888