

## ESTUDO PROSPECTIVO CONTROLADO COMPARANDO LOMEFLOXACINA E AMPICILINA MAIS PROBENECIDE EM DOSE ÚNICA ORAL NO TRATAMENTO DE URETRITE GONOCÓCICA AGUDA NO HOMEM

P. NAUD<sup>1</sup>, M.L. JARDIM<sup>2</sup>, T.B. ISOLAN<sup>3</sup>, I.N.C. RIOS<sup>4</sup>, M.R.L. PASSOS<sup>5</sup>, A.V.V. CARVALHO<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Prof. Assistente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>2</sup>Prof. Dr. Titular da Dermatologia - Universidade Federal de Pernambuco

<sup>3</sup>Prof. Adjunto de Urologia da Universidade Federal de Pelotas

<sup>4</sup>Médico Urologista, Salvador, Bahia

<sup>5</sup>Prof. Dr. Chefe do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense

<sup>6</sup>Médico, Mestrando em Doenças Sexualmente Transmissíveis na Universidade Federal Fluminense

### RESUMO

As infecções gonocócicas há muito constituem um fator de importância para a saúde pública, devido à sua alta prevalência na população. Tornase, portanto, imperioso a obtenção de tratamentos eficazes e práticos, visando a observância completa do paciente ao tratamento, a cura clínica e a interrupção do ciclo de transmissão. Neste estudo comparou-se lomefloxacina e ampicilina, quanto a sua eficácia clínica, laboratorial e seus efeitos colaterais, administradas em dose única. A lomefloxacina mostrou-se superior quanto à eficácia e apresentou menos efeitos adversos em relação à ampicilina.

**Palavras-chave:** gonorréia, lomefloxacina, tratamento.

### INTRODUÇÃO

As infecções causadas pela *Neisseria gonorrhoeae*, de considerável importância para a saúde pública, apresentaram um caráter de surto nas décadas de 60 e 70. Em alguns países da Europa e mesmo nos Estados Unidos, dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) citam que, neste período, este tipo de doença infecto-contagiosa foi mais freqüente do que outras, como a caxumba e o sarampo.

Apesar do aumento do uso de preservativos, principalmente devido ao grande número de casos de AIDS, muitos serviços ainda registram alta prevalência de infecções gonocócicas<sup>1,2,3</sup>. A importância atual da infecção gonocócica é corroborada por várias comunicações internacionais. O relatório de 1993 do CDC (Centers for Disease Control and Prevention of Atlanta – USA) mostra que nos Estados Unidos ocorrem em torno de um milhão de novos casos por ano<sup>4</sup>. No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, a gonorréia foi a doença mais notificada no período de 1987 a 1995 em alguns estados, tais como: Acre, Pará, Tocantins, Maranhão, Piauí, Alagoas, Distrito Federal, Minas Gerais, permanecendo como segunda ou terceira DST mais comum nos demais estados<sup>5</sup>. No Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense, a gonorréia aparece como a DST mais prevalente na população adolescente, sendo responsável por 29,5% dos atendimentos em homens entre 10 e 20 anos<sup>6</sup>.

Deveremos então contar com um arsenal terapêutico eficaz, com poucos efeitos colaterais, e, preferencialmente, em dose única, a fim de viabilizar uma maior observância ao tratamento e consequente aumento no índice de cura das infecções gonocócicas, o que propiciará a interrupção da cadeia de transmissão.

Inicialmente tratada com sulfonamidas, a *Neisseria gonorrhoeae* desenvolveu resistência nas décadas de 30 e 40 a ponto de, no final da década de 40, haver, aproximadamente, 90% de pacientes com falha terapêutica<sup>7,8,9</sup>. Com o advento das penicilinas, observou-se que esses microrganismos eram extremamente sensíveis. Porém, com o uso constante, começaram a surgir também casos de resistência cromossômica à penicilina<sup>3,9,10,11,12,13</sup>. Existe, por isso, uma preocupação no sentido de se obter drogas eficazes, capazes de desenvolver pouca resistência e de oferecer comodidade posológica. Dentro desta visão, o tratamento em dose única vem sendo testado e preconizado por diversos autores, em diversas afecções, pela sua comodidade, apresentando maior tolerância, e por garantir a completa observância do paciente ao tratamento, garantindo, assim, maior eficácia terapêutica.

Hammerschlag *et al.*<sup>14</sup> demonstraram que, no tratamento de infecções genitais por *Chlamydia trachomatis*, o esquema de dose única com azitromicina em adolescentes é bastante válido, por garantir eficácia de tratamento numa faixa etária em que 26% a 59% do grupo não completa um tratamento de longa duração. O mesmo estudo relata que os parceiros dos adolescentes têm maior dificuldade ainda de completar o tratamento com múltiplas doses. Siboulet<sup>15</sup> destaca as vantagens do tratamento em dose única para gonorréia, por possuírem maior facilidade e rapidez na administração, baixo custo e, sobretudo, interrupção na cadeia epidemiológica, tendo utilizado com eficácia o tianfenicol. Moran & Levine<sup>16</sup>, em sua revisão sobre tratamento de gonorréia não-complicada em dose única, destacam a vantagem das drogas administradas por via oral, com melhor aceitação e menor incidência de complicações, e a sensibilidade do gonococo às quinolonas. Kumamoto, no Japão<sup>17</sup>, obteve índice de 100% de cura em três estudos clínicos, totalizando 116 pacientes com infecção gonocócica, tratados com lomefloxacin em dose única.

A lomefloxacina hidroclorada é um agente antimicrobiano sintético, difluorado, da classe das quinolonas, disponível para administração oral. Os efeitos antibacterianos dessa classe de drogas são devidos à inibição da DNA-girase bacteriana. A lomefloxacina é um antimicrobiano de amplo espectro, ativo contra organismos Gram-positivos e Gram-negativos. A atividade *in vitro* contra *Neisseria gonorrhoeae* é excelente (CIM 90 0,25 mcg/ml). A lomefloxacina tem sido usada em ensaios clínicos para tratamento de infecções causadas por uma variedade de microrganismos.

A ampicilina é um derivado semi-sintético da penicilina, droga com ação sobre a parede celular<sup>18</sup>.

que é usada associada a probenecide, a fim de aumentar o tempo de excreção urinária. A ampicilina exerce ação sobre uma variedade de patógenos, destacando-se os Gram-positivos.

Este estudo visa então comparar a eficácia terapêutica da lomefloxacina, dose única, com a terapêutica de ampicilina, também em dose única, no tratamento das infecções gonocócicas não-complicadas. Espera-se com isso difundir uma forma de tratamento bastante eficaz, segura, com boa tolerabilidade, raros efeitos colaterais e com total observância ao tratamento.

## PACIENTES E MÉTODOS

Cinco centros participaram deste estudo duplo-cego, randomizado e comparativo sobre a ação da lomefloxacina e da ampicilina em uretrites gonocócicas agudas no homem, nas cidades de Porto Alegre, Recife, Pelotas, Salvador e Niterói.

Para satisfazer os critérios de inclusão no grupo, os pacientes deveriam pertencer ao sexo masculino, idade acima de 18 anos, e apresentar infecção uretral de etiologia gonocócica documentada. A documentação ocorreu através de exame bacteriológico corado pela técnica de Gram da secreção uretral, caracterizado pela presença de diplococos Gram-negativos intracelulares.

Foram excluídos do grupo os pacientes em condições terminais, imunocomprometidos ou que apresentassem qualquer outra condição que impedissem uma correta avaliação da resposta terapêutica; pacientes cujos agentes etiológicos fossem definidos como resistentes à lomefloxacina ou à ampicilina; pacientes que estivessem fazendo uso concomitante de terapêutica antimicrobiana sistêmica; e pacientes com história prévia de sensibilidade às quinolonas/azaquinolonas ou à ampicilina.

Seguindo estes critérios, foram incluídos no estudo um total de 73 pacientes, na faixa etária de 18 a 53 anos (média = 28,3 anos), divididos aleatoriamente em dois grupos. O primeiro grupo (grupo A) foi composto por 34 pacientes que receberam 3,5g de ampicilina associada a 1,0g de probenecide, e o segundo (grupo B), integrado por 39 pacientes que receberam lomefloxacina, 400mg. Ambas as drogas foram administradas em dose única, por via oral.

Todos os pacientes incluídos no estudo foram avaliados no período de seis a 10 dias após o tratamento. Foi considerado como clinicamente curado o paciente sem fluxo e sem sintomas após este período. A persistência de leve desconforto uretral era considerada como melhora. Foi considerada falha a persistência ou piora dos sinais e sintomas do paciente neste período. Além da avaliação clínica

adotou-se como critério de cura na avaliação microbiológica o desaparecimento do agente etiológico em culturas de amostras colhidas após o tratamento. Foi considerada superinfecção o isolamento de um novo patógeno, estando o patógeno inicial erradicado, e falho se houvesse manutenção do patógeno inicial.

Os efeitos colaterais, importante fator na escolha de qualquer medicação, também foram considerados no presente estudo. Os efeitos adversos foram obtidos através de evidências clínicas e laboratoriais objetivas, declarações espontâneas feitas pelos pacientes e/ou por questionamentos indiretos. Tais efeitos foram classificados segundo sua intensidade como fracos, moderados ou severos.

Foi avaliada então a eficácia global de cada droga, que foi descrita como excelente, boa, regular ou ruim, levando em conta a eficácia clínica e bacteriológica do fármaco. A resposta foi considerada excelente quando houve cura clínica e bacteriológica do paciente em questão. Foi considerada boa quando houve cura bacteriológica com persistência de discretos sintomas relacionados ao quadro inicial. Foi dita regular quando houve manutenção do patógeno, ao lado da melhora dos sintomas clínicos. A resposta foi considerada ruim quando não houve melhora da sintomatologia e ocorreu permanência do patógeno.

## RESULTADOS

A presença de corrimento uretral manifestou-se em 100% dos pacientes na fase pré-tratamento e disúria, em 94,5% dos pacientes, sendo estes os principais motivos de consulta da população estudada. (Tabela 1).

A eficácia bacteriológica revelou erradicação da *Neisseria gonorrhoeae* em 94,8% dos pacientes tratados com lomefloxacina e em 88,2% dos pacientes tratados com ampicilina. Houve duas (5,2%) falhas terapêuticas no grupo tratado com lomefloxacina e quatro (11,8%) falhas no grupo tratado com ampicilina ( $p=0,2$ ) (Tabela 2).

Ocorreu a cura clínica em 31 pacientes (79,5%) do grupo tratado com lomefloxacina, contra 30 pacientes (88,2%) do grupo tratado com ampicilina ( $p=0,49$ ) (Tabela 3).

Este estudo mostrou que, quanto à tolerabilidade, a lomefloxacina apresentou menor incidência de efeitos indesejáveis (6,7%), quando comparada à ampicilina (16%) ( $p = 0,5$ ) (Tabela 4). O efeito colateral mais comumente encontrado nos pacientes que usaram ampicilina foi diarréia (encontrada em 12% dos pacientes). Outros efeitos colaterais foram encontrados em 4% dos pacientes. Do total de pacientes tratados com lomefloxacina, pirose e diarréia foram desenvolvidas isoladamente por 3,3% dos pacientes.

**Tabela 1**

Queixa	Motivos de consulta. Pacientes do Sexo Masculino		Ausente	%
	Presente	%		
Corrimento uretral	73	100	0	0
Disúria	69	94,5	4	5,5
Dor testicular	9	12,3	62	87,7

**Tabela 2**

Eficácia bacteriológica da lomefloxacina e ampicilina + probenecide dose única no tratamento de uretrite gonocócica no homem				
	Ampicilina	%	Lomefloxacina	%
Cura	30	88,2	37	94,8
Falha	4	11,8	2	5,2
Total	34	100	39	100

**Tabela 3**

Eficácia clínica da lomefloxacina e ampicilina + probenecide dose única no tratamento da uretrite gonocócica no homem				
	Ampicilina	%	Lomefloxacina	%
Cura	30	88,2	31	79,5
Falha	4	11,8	8	20,5
Total	34	100	39	100

A avaliação da eficácia global (excelente, boa, regular ou ruim) mostra resultados excelentes e bons em 94,8% dos pacientes do grupo tratado com lomefloxacina e em 88,2% daqueles tratados com ampicilina ( $p = 0,6$ ) (Tabela 5).

## COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

O diagnóstico de infecções pela *Neisseria gonorrhoeae* em cinco grandes centros do país demonstra que, apesar do estímulo maciço ao uso de preservativos, a gonorréia continua sendo um grande problema de saúde pública.

O alto índice de erradicação mostra que a gonorréia é de fácil tratamento. A vantagem da dose única é eliminar, após a primeira tomada de

**Tabela 4**

Tolerabilidade da lomefloxacin e ampicilina + probenecide dose única no tratamento da uretrite gonocócica no homem

Efeito colateral	Ampicilina	%	Lomefloxacin	%
Leve	3	12	2	6,7
Moderado	1	4	0	0
Grave	0	0	0	0
Ausente	30	84	37	93,3
Total	34	100	39	100

**Tabela 5**

Eficácia global da lomefloxacin e ampicilina + probenecide dose única no tratamento da uretrite gonocócica no homem

	Ampicilina	%	Lomefloxacin	%
Excelente	26	76,4	30	76,9
Boa	4	11,8	7	17,9
Regular	3	8,9	1	2,6
Ruim	1	2,9	1	2,6
Total	34	100	39	100

medicação, o risco de sub-tratamento, da não-observância à terapêutica adequada e, quando a medicação é eficaz, eliminar o agente etiológico, cortando a cadeia de transmissão mesmo nos assintomáticos.

Esta interrupção rápida merece destaque especial e refere-se ao fato de que um indivíduo com uma DST, principalmente úlcera genital, tem até dezoito vezes mais chance de eliminar ou de adquirir o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Quando a DST tem como clínica corrimento uretral, esta oportunidade é, aproximadamente, dez vezes maior. Assim, fica evidente que a luta contra a AIDS só sofrerá um considerável impacto quando se conseguir frear e diminuir rapidamente os casos de DST.

Embora não tão altos quanto os índices encontrados por Kumamoto<sup>17</sup>, que obteve 100% de cura com lomefloxacin em seus estudos, abrangendo os níveis encontrados no presente artigo, a percentagem de 94,8% reflete um excelente índice terapêutico. Outros estudos realizados mostram índices terapêuticos similares, como os 97% achados por Lawrence<sup>19</sup> no uso da amoxicilina + ácido clavulâmico + probenecide; os 86,1% achados por Notowicz<sup>20</sup> com tianfenicol

pó; os 95,2% achados por Lassus<sup>21</sup> com o emprego de azitromicina e os 97,5% encontrados por Handsfield<sup>22</sup> com norfloxacin.

É importante considerar ainda o baixo índice de efeitos colaterais encontrados, todos associados a eventos de discreta intensidade, que não levaram à necessidade de interrupção do tratamento. Rozenfeld & Pepe<sup>23</sup> destacam a intolerância gástrica, diarréia e rash cutâneo como reações que tornam o emprego da ampicilina menos interessante na substituição das penicilinas naturais. Cabe ainda citar que é bem conhecida a má absorção da ampicilina pela via oral, fazendo com que a cada dia se use menos esta droga por esta via. A substituição da ampicilina pela amoxicilina melhora consideravelmente a absorção por via oral, contudo aumenta o custo por tratamento, principalmente quando associado ao ácido clavulâmico.

O emprego do ceftriaxone apresenta, como possíveis efeitos colaterais, o rash cutâneo, a febre e a artralgia<sup>23</sup>. Medicações intra-musculares apresentam, ainda, o inconveniente da dor local associado ao risco aumentado de reações de hipersensibilidade, além do fato de cada tratamento ser bem mais oneroso para o paciente ou para o serviço de saúde pública, quando este fornece e administra a medicação. Por outro lado, o ceftriaxone, cefalosporina de última geração, representa importante medicamento para infecções complicadas em pacientes hospitalizados e, na nossa visão, deve ser mantido como arma de reserva no combate às doenças infecciosas resistentes.

Dentre as medicações existentes no mercado, os betalactâmicos, como a ampicilina, por via oral, vêm sendo largamente utilizados em dose única no tratamento das infecções agudas causadas pela *Neisseria gonorrhoeae*. O presente estudo comparativo demonstrou a superioridade da lomefloxacin sobre a ampicilina em todas as variáveis analisadas e, embora não haja uma diferença estatisticamente significativa, ela destacou-se, principalmente, pela quantidade reduzida de efeitos adversos.

Na nossa opinião, a maioria absoluta dos tratamentos antimicrobianos existentes no Brasil para a uretrite gonocócica aguda não-complicada no homem funcionam satisfatoriamente, embora seja cada vez mais freqüente os relatos de cepas resistentes à penicilina. Com isso desejamos dar ênfase ao uso da lomefloxacin por via oral uma vez que foi possível demonstrar o excelente índice de cura microbiológica associado a raros e leves efeitos colaterais, total observância ao tratamento e baixo custo do tratamento.

## ABSTRACT

Gonococcal infections have been an important public health problem because of its high contamination level. Therefore, it is very important to institute effective treatment, to maintain patients compliance to therapy, clinical cure and interruption of the transmission cycle. In this study, a single

dose of lomefloxacin have been put together for comparison, to measure their clinical and laboratorial efficacy and side effects. According to the results, lomefloxacin showed to be more effective, besides presenting less side effects than ampicillin.

**Key words:** gonorrhoeae, lomefloxacin, treatment.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, Sexually Transmitted Diseases Guidelines 1991. *Clinical Infectious Diseases*, 18 (4): s35-46. Suplemento, 1993.
2. WEIR, M.J. Syndrome Based STD Surveillance System for Nigeria. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON AIDS, 9, STD WORLD CONGRESS, 4. Abstract Book, Vol. 1, p. 80. Berlin, June, 1993.
3. NAUD, P. Infecções Gonocócicas. In: NAUD, P. *Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS*. Porto Alegre: Artes Médicas, p. 79-87, 1993.
4. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, Sexually Transmitted Diseases Guidelines 1993. *Clinical Infectious Diseases*, 20(4): s47-66. Suplemento, 1995.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis / AIDS. *Boletim Epidemiológico DST*. Brasília, v.4, n.4, p.8, set., 1996.
6. CARVALHO, A.V.V. Atendimento a Adolescentes no Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense. Monografia (Especialização em Doenças Sexualmente Transmissíveis) - Universidade Federal Fluminense, 76 p., 1996.
7. SEDNAQUI, P. *Neisseria gonorrhoeae* in vitro Comparative Susceptibility to Prismamycin and Erythromycin. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON AIDS, 9, STD WORLD CONGRESS, 4. Abstract Book, Vol. 1, p. 81. Berlin, June, 1993.
8. ASHFORD, W.A. et al. - Spectinomycin-Resistant Penicillinase-Producing *Neisseria Gonorrhoeae*. *Lancet*, 2: 1035, 1981.
9. BONHOFF, M. et al. - Auxotypes, Penicillin Susceptibility and Sero-group of *Neisseria gonorrhoeae* from Disseminates and Uncomplicated Infections. *J. Infect. Dis.*, 154: 225, 1986.
10. BONIN, P. et al. - Isolation of *Neisseria gonorrhoeae* on Selective and Non Selective Media in a STD Clinic. *J. Clin. Microbiol.*, 19:218, 1984.
11. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *MMWR*, 35:12, 1986.
12. FARUKI, H. & SPARLING, P.F. Genetics of Resistance in a Non-Betalactamase Producing Gonococcus with Relative-
- ly High-Level Penicillin Resistance. *Antimicrob. Agents Chemoter.*, 30: 856, 1986.
13. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD - *Uretritis no Gonococica y otras Enfermedades de Transmisión Sexual Importantes para la Salud Pública*. Ginebra, 164 p., 1981 (Série de Informes Técnicos 660).
14. HAMMERSCHLAG, M.R. et al. Single Dose of Azithromycin for the Treatment of Genital Chlamydial Infections in Adolescents. *J. Pediatr.*, 122(6): 961-5, 1993.
15. SIBOULET, A. "One Minute Treatment" with Thiamphenicol in 50.000 cases of gonorrhoeae: a 22 Years Study - *Sex. Transm. Dis.*, 11 (4 Supl): 391-5, 1984.
16. MORAN J.S. & LEVINE, W.C. Drugs of Choice for the Treatment of Uncomplicated Gonococcal Infections - *Clin. Infect. Dis.*, 20(Supl 1):s47-65, 1995.
17. KIJIMAMOTO, Y. et al. Epidemiological and Therapeutic Study on Urethritis of Males and Cervicitis from Viewpoint of STD. a Study Using NY-198(lomefloxacin) *Acta Urol. Japon.*, 36:979-87, 1990.
18. PASSOS, M.R.L. & TIBÚRCIO, A.S. Antibióticos e Terapia Antimicrobiana. In: PASSOS, M.R.L. *Doenças Sexualmente Transmissíveis*. Rio de Janeiro: Cultura Médica. 552p., 1995.
19. LAWRENCE, A.G. & SHANSON, C.D. Single Dose Oral Amoxicilin 3g with Either 125 or 250mg Clavulanic Acid to Treat Uncomplicated Anogenital Gonorrhoeae. *Genitourin Med* 61: 168-171, 1985.
20. NOTOWICZ, A. et al. Comparative Study of Treatment of Uncomplicated Gonorrhoea with Thiamphenicol and Cefotaxime. *Sex. Transm. Dis.*, 11:379-81, 1984.
21. LASSUS, A. Comparative Studies of Azithromycin in Skin and Soft-tissue Infections and Sexually Transmitted Infections by *Neisseria* and *Chlamydia* Species. *J. Antimicrob. Chemoter.*, 25: 115-121, 1990.
22. HANDSFIELD, H.H. et al. A Comparison of Single-dose Cefixime with Ceftriaxone as Treatment for Uncomplicated Gonorrhoea. *N. Engl. J. Med.*, 325:1337-41, 1991.
23. ROZENFELD, S. & PEPE, V.L.E. (org.) *GTA 1992/93 - Guia Terapêutico Ambulatorial*. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 408 p., 1992.

## DST IN RIO II Um Congresso Internacional Feito para Nós

Setembro de 1998

Inscrições e Informações: Setor de DST (MIP/CMB/CCM) Universidade Federal Fluminense. Rua Hernani Melo 101, Anexo, Niterói - RJ. Tel.: (021) 717-6301 / 719-4433  
Fax: (021) 719-2588 - E-Mail: MIP/MAU/R@VM.UFF.BR - http: WWW.UFF.BR/DST