



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À
DERMATOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS APLICADAS A DERMATOLOGIA

**FREQUÊNCIA RELATIVA DE AGENTES ETIOLÓGICOS DE CORRIMENTO
URETRAL EM HOMENS ATENDIDOS EM CLÍNICA ESPECIALIZADA NA CIDADE
DE MANAUS, AMAZONAS, BRASIL**

MESTRANDA: LUCILENE SALES DE SOUZA

ORIENTADORA : PROFA. DRA CAROLINA TALHARI CORTEZ

Manaus, 2020



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À
DERMATOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS APLICADAS A DERMATOLOGIA

FREQUÊNCIA RELATIVA DE AGENTES ETIOLÓGICOS DE CORRIMENTO
URETRAL EM HOMENS ATENDIDOS EM CLÍNICA ESPECIALIZADA NA CIDADE
DE MANAUS, AMAZONAS, BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Dermatologia da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação Alfredo da Matta, para conclusão do curso de Mestrado Profissional afim da obtenção do título de mestre em Ciências Aplicadas à Dermatologia.

Manaus, 2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Souza, Lucilene Sales.

Frequência relativa de agentes etiológicos de corrimento uretral em homens atendidos em clínica especializada na cidade de Manaus, Amazonas, Brasil. Lucilene Sales Souza. – Manaus, 2020.

xi.91

Dissertação (Mestrado) - Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Dermatologia – Mestrado em Ciências Aplicadas à Dermatologia

Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2020.

Inclui bibliografia

Orientadora: Cortez, Carolina Chusciak Talhari

1. Uretrites. 2. Corrimento uretral. 3. Infecções Sexualmente Transmissíveis. 4. Reação de Polimerase em Cadeia. I. Cortez, Carolina Chusciak Talhari (Orient). II. Universidade do Estado do Amazonas. III. Frequência relativa de agentes etiológicos de corrimento uretral em homens atendidos em clínica especializada na cidade de Manaus, Amazonas, Brasil.

FOLHA DE JULGAMENTO**FREQUÊNCIA RELATIVA DE AGENTES ETIOLÓGICOS DE CORRIMENTO
URETRAL EM HOMENS ATENDIDOS EM CLÍNICA ESPECIALIZADA NA CIDADE
DE MANAUS, AMAZONAS, BRASIL****LUCILENE SALES DE SOUZA**

“Essa dissertação foi julgada adequada para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Aplicadas à Dermatologia, aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Dermatologia da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Dermatologia e Venereologia Alfredo da Matta”.

Banca Julgadora:

Presidente

Membro

Membro

DEDICATÓRIA

À minha família, por nossa conquista,
porque graças à união de todos,
os obstáculos foram ultrapassados,
vitórias foram conquistadas e
alegrias divididas.

AGRADECIMENTOS

- A Deus, por ter abençoado todos os dias da minha vida, por iluminar meus caminhos e me dar forças para seguir sempre em frente.
- Aos meus orientadores Dr. Sinésio Talhari e Dra. Carolina Talhari por terem sido meu guia nesse caminho profissional.
- Ao amigo, mestre e sempre professor Dr. José Carlos Gomes Sardinha por ser sempre disponível e doar com afeto seus conhecimentos enriquecedores.
- Meu reconhecimento aos amigos da Fundação Alfredo da Matta que participaram direta e indiretamente desse projeto sem os quais não teria sido possível realiza-lo, obrigado pelo apoio.
- Aos colaboradores: Jairo Gomes, Jamile Júnior, Júlio Sampaio, Francinete Contente.
- Aos pacientes que concordaram em participar desta pesquisa por perceberem a importância deste estudo em benefício da população.
- À Universidade do Estado do Amazonas (UEA) pela aceitação no curso de Mestrado.
- À Fundação Alfredo da Matta por ser minha casa há 34 anos e que me proporcionou essa conquista sendo uma Instituição com objetivo maior de buscar e oferecer saúde, de qualidade e resolutividade à cidade de Manaus e estado do Amazonas.

EPÍGRAFE

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

- Marthin Luther King

RESUMO

Introdução: As infecções sexualmente transmissíveis representam importante problema global de saúde pública. As uretrites estão entre as doenças mais comuns nesse grupo de enfermidades. Essas doenças podem ocasionar complicações importantes e, também, facilitar a transmissão do vírus HIV. **Material e métodos:** No presente estudo foram investigados os aspectos epidemiológicos, clínicos e etiológicos de 170 casos de uretrite, em homens, atendidos no serviço de infecções sexualmente transmissíveis da Fundação Alfredo da Matta, Manaus, Amazonas. Foram realizados exame de Gram e cultura em meio de Thayer-Martin para *Neisseria gonorrhoeae* e PCR para *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* e herpes simples dos tipos 1 e 2. **Resultados:** No total, 170 pacientes, com média de idade de 25 anos, foram incluídos no estudo. Observou-se que a maioria dos pacientes iniciou atividade sexual antes dos 15 anos de idade e informou relacionamento com mais de um parceiro nos últimos três meses. Em relação aos agentes etiológicos foram identificados: *Neisseria gonorrhoeae* em 102 (60%) pacientes, *Chlamydia trachomatis* em 50 (29,4%), *Ureaplasma urealyticum* em 29 (17%) e *Mycoplasma genitalium* em 11 (6,5%) enfermos. Não foram identificados *Trichomonas vaginalis* e herpes vírus 1 em nenhum dos casos estudados. Em 69 casos havia coinfeção; as mais frequentes foram: *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* em 21 (12,5%) enfermos; *N. gonorrhoeae* e herpes simples tipo 2 em 11 (6,5%) e *N. gonorrhoeae* e *U. urealyticum* em 9 (5,3%). Nessa investigação foram, também, avaliadas as taxas de concordância diagnóstica dos resultados dos exames laboratoriais, utilizando biologia molecular e os resultados dos exames microbiológicos convencionais. **Conclusão:** A identificação dos patógenos *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* como os mais frequentes agentes etiológicos de corrimento uretral em pacientes do sexo masculino sugere que o esquema terapêutico da abordagem sindrômica atualmente utilizada na conduta terapêutica desse quadro clínico continua adequada. A ausência do *Trichomonas vaginalis* indica a exclusão do tratamento direcionado a esse patógeno nos casos de falha terapêutica da primeira linha de tratamento do corrimento uretral.

Palavras-chave: Uretrites; Corrimento uretral; Infecções Sexualmente Transmissíveis; Reação de Polimerase em Cadeia.

ABSTRACT

Introduction: Sexually transmitted infections are a global health problem. Among these infections is urethritis which is common, can cause important complications and facilitates HIV transmission. **Materials and methods:** In the present study, the epidemiological, clinical and etiological aspects of urethritis were investigated in male patients who attended to a sexually transmitted infections outpatient clinic at Alfredo da Mata Foundation, Manaus, Amazonas. Samples from urethral exudate were tested by conventional and molecular diagnostic methods. **Results:** In total, 170 male patients with an average age of 25 years old, were included in the study. Most of studied patients had sexual initiation before the age of 15 years and reported more than three sexual partners for the past three months. *Neisseria gonorrhoeae* was identified in 102 (60%) cases, *Chlamydia trachomatis* in 50 (29,4%), *Ureaplasma urealyticum* in 29 (17%) and *Mycoplasma genitalium* in 11 (6,5%). No cases of *Trichomonas vaginalis* were diagnosed. Concordance tax rates between conventional and molecular diagnostic tests were also evaluated. **Conclusion:** Since *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* were the most frequent etiologic agents in the studied patients, this work suggests that the syndromic approach currently used by the Brazilian Ministry of Health remains adequate. Moreover, the absence of *Trichomonas vaginalis* in the tested samples indicates the necessity of exclusion of second-line treatments targeting this parasite.

Palavras-chave: Urethritis; Urethral discharge; Sexually Transmitted Infections; Polymerase Chain Reaction.

RESUMO LEIGO

As infecções sexualmente transmissíveis são doenças de transmissão principalmente sexual. Entre essas infecções, a uretrite é a infecção da uretra, cujo principal sintoma é o corrimento ou secreção uretral e dor ao urinar, causada por pelo menos 30 agentes, como fungos, vírus, bactérias e protozoários. O tratamento é simples e rápido, além de eficaz, mas apesar disso, essa ainda é considerada um problema de saúde pública em todo o mundo. O objetivo deste projeto foi de pesquisar quais agentes causais das uretrites são mais comuns em homens que procuram a Fundação Alfredo da Matta no sentido de que este conhecimento possa melhorar a eficácia do tratamento e prevenir complicações ao realizar o tratamento de forma mais rápida, quebrando a cadeia de transmissão dessas doenças. Foram avaliados 170 homens do sexo masculino que realizaram exame de biologia molecular obtido através da coleta de secreção uretral e urina. O resultado dos exames revelou nove agentes causais das uretrites nos pacientes avaliados, contrastando com nosso conhecimento anterior de menor número de agentes causais das uretrites em nosso meio. Diante desse fato acreditamos que podemos trabalhar a eficácia e eficiência em relação ao tratamento, prevenção e quebra da cadeia de transmissão das uretrites na Fundação Alfredo da Matta.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1. Manejo das IST sintomáticas, segundo fluxogramas..... | 3 |
| Figura 2. Fluxograma para condutas em casos de corrimento uretral..... | 4 |
| Figura 3. Gráfico da normalidade das idades dos pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM..... | 20 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------------|---|----|
| Tabela 1. | Análise descritiva da idade dos pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM..... | 20 |
| Tabela 2. | Características epidemiológicas dos pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM..... | 21 |
| Tabela 3. | História progressiva de infecções sexualmente transmissíveis, relatadas pelos pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM..... | 23 |
| Tabela 4. | Resultados de exame de Gram, cultura para <i>N. gonorrhoeae</i> , testes para sífilis, HIV, hepatite B, hepatite C e VDRL, em pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM..... | 23 |
| Tabela 5. | Pátogenos identificados, pela PCR, nas amostras de exsudato uretral de 170 pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM..... | 24 |
| Tabela 6. | Agentes etiológicos e coinfeções identificados, pela PCR, nas amostras de exsudato uretral de 170 pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM..... | 26 |
| Tabela 7. | Agentes etiológicos identificados, pela PCR, nas amostras de urina de 47 pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM..... | 27 |
| Tabela 8. | Coeficiente de concordância Kappa entre os resultados da PCR, em exsudato uretral e urina, de pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM..... | 29 |
| Tabela 9. | Comparação entre as proporções dos resultados do exame PCR, no exsudato uretral e urina, de pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM..... | 31 |
| Tabela 10. | Desfecho clínico de 170 pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM..... | 32 |

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA

| | |
|-----------|---|
| AIDS | Acquired Immunodeficiency Syndrome (síndrome da imunodeficiência adquirida) |
| AS | Abordagem Sindrômica |
| ATP | Adenosina Trifosfato |
| EPI | Equipamento de Proteção Individual |
| FUAM | Fundação de Dermatologia e Venereologia Alfredo da Matta |
| DNA | Deoxyribonucleic acid (ácido desoxiribonucleico) |
| IST | Infecção Sexualmente Transmissível |
| HBSAg | Antígeno de Superfície da Hepatite B |
| HBV | Vírus da Hepatite B |
| HCV | Vírus da Hepatite C |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus (vírus da imunodeficiência humana) |
| HSV 1 e 2 | Herpes Vírus Simples 1 e 2 |
| MS | Ministério da Saúde |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| OPAS | Organização Pan-Americana da Saúde |
| PCDT | Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas |
| PCR | Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase) |
| PNM | Leucócitos polimorfonucleares |
| qPCR | Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real |
| SCU | Síndrome do Corrimento Uretral |
| TP | <i>Treponema pallidum</i> |
| VDRL | Venereal Disease Research Laboratory |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 15 |
| 1.1 | Uretrite masculina e principais agentes etiológicos..... | 19 |
| 1.1.1 | Uretrite gonocócica..... | 20 |
| 1.1.2 | Uretrite não-gonocócica..... | 21 |
| 1.1.3 | Características microbiológicas dos principais agentes etiológicos das uretrites..... | 22 |
| 1.1.3.1 | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 22 |
| 1.1.3.2 | <i>Chlamydia trachomatis</i> | 23 |
| 1.1.3.3 | Micoplasmas..... | 23 |
| 1.1.3.4 | <i>Ureaplasma</i> | 24 |
| 1.1.3.5 | <i>Trichomonas vaginalis</i> | 25 |
| 1.1.3.6 | Herpes simples vírus 1, 2 e adenovírus..... | 25 |
| 2 | OBJETIVOS | 26 |
| 2.1 | Objetivo geral..... | 26 |
| 2.2 | Objetivos específicos..... | 26 |
| 3 | MATERIAL E MÉTODOS | 27 |
| 3.1 | Delineamento do Estudo..... | 28 |
| 3.2 | Universo do Estudo..... | 28 |
| 3.3 | Local do Estudo..... | 28 |
| 3.4 | Amostragem..... | 28 |
| 3.5 | Critérios de Inclusão..... | 29 |
| 3.6 | Critérios de Não Inclusão..... | 29 |
| 3.7 | Avaliação Clínica..... | 29 |
| 3.8 | Coleta de Amostras..... | 29 |
| 3.8.1 | Exame de Gram..... | 30 |
| 3.8.2 | Cultura para <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 31 |
| 3.8.3 | PCR para detecção de herpes vírus 1 e 2..... | 31 |
| 3.8.4 | PCR para <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma parvum</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> | 31 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3.9 | Análise Estatística..... | 32 |
| 3.10 | Aspectos Éticos..... | 33 |
| 3.11 | Recursos Humanos..... | 33 |
| 3.12 | Produto..... | 34 |
| 4 | RESULTADOS..... | 35 |
| 5 | DISCUSSÃO..... | 48 |
| 6 | CONCLUSÃO..... | 52 |
| 7 | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 54 |
| 8 | ANEXOS E APÊNDICES..... | 64 |
| 8.1 | Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... | 64 |
| 8.2 | Apêndice B – Ficha Clínica..... | 67 |
| 8.3 | Anexo I – Parecer Ético CEP/FUAM..... | 68 |
| 8.4 | Anexo II – Artigo científico..... | 71 |

1 INTRODUÇÃO

As infecções sexualmente transmissíveis (IST) são transmitidas, principalmente, através do relacionamento sexual e, eventualmente, por via hematológica (1). Essas enfermidades são ocasionadas por vírus, bactérias, fungos e protozoários. Aproximadamente 30 diferentes microrganismos podem causar IST (1,2). Essas doenças podem ocasionar infertilidade masculina, e feminina; câncer; doença inflamatória pélvica; prostatite; epididimite, e outras complicações (1,3).

As IST representam importante problema de Saúde Pública, em todo o mundo. Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de um milhão de pessoas adquirem, diariamente, uma IST (1,4,5). Essas afecções são importantes devido à alta morbidade, custos associados ao tratamento e dificuldades associadas ao manejo desses agravos (6).

Nos Estados Unidos, em 2010, os custos relacionados as IST curáveis foram estimados em 19,7 milhões de dólares (7,8). Nos países em desenvolvimento, essas doenças fazem parte das cinco principais causas que levam adultos aos serviços de saúde.⁷ No Brasil, de acordo com dados do Ministério da Saúde (MS), 12 milhões de pessoas adquirem uma IST por ano (4).

Apesar da alta morbidade e impacto sobre a saúde sexual e reprodutiva relacionados as IST, foi somente com o advento da AIDS que as atenções governamentais começaram a priorizar o controle dessas doenças (1). É bem conhecida a importância das IST como cofatores na transmissão do HIV (6,9-14). Vários estudos evidenciaram a associação entre as IST ulcerativas e corrimento uretral com o aumento do risco de transmissão do HIV e modificação da evolução dessas infecções (15-17).

Em geral, o diagnóstico das IST é clínico e/ou etiológico. O diagnóstico etiológico é mais oneroso por exigir maior complexidade, e, portanto, mais difícil de ser implementado na maioria dos países em desenvolvimento (18). Nesse contexto, com o objetivo de viabilizar o tratamento adequado, controle das IST e redução da transmissão do HIV, a OMS, em 1991, sugeriu a implantação da Abordagem Síndrômica (AS) das IST, particularmente nos países em desenvolvimento (19,20).

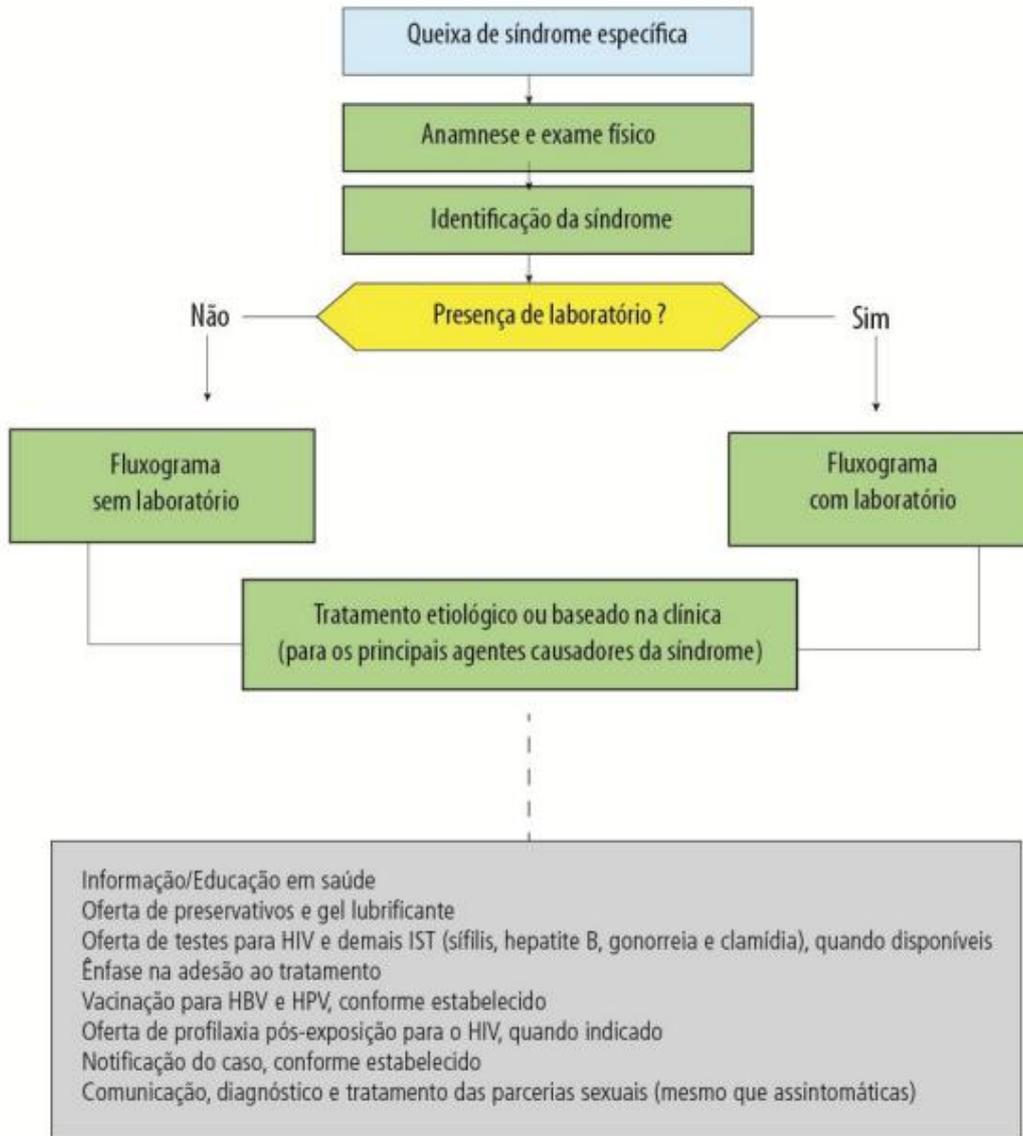
O fundamento dessa estratégia, também adotada pelo MS do Brasil, é o conhecimento prévio dos diferentes agentes etiológicos que ocasionam as principais enfermidades, bem como as respectivas suscetibilidades aos fármacos preconizados para o seu tratamento. Essas informações possibilitaram a construção de fluxogramas específicos para tomada de decisões, incluindo os tratamentos e manejo integral das IST, tais como notificação de parceiros sexuais, adesão ao tratamento, oferta de sorologia para HIV, hepatites e sífilis, seguimento clínico, e notificação epidemiológica (20).

Desde 1993, essa estratégia vem sendo utilizada no Brasil (20), sendo esse um dos primeiros países a adotar a AS. No ano seguinte, a AS foi iniciada no ambulatório de IST da Fundação Alfredo da Matta de Dermatologia (FUAM), Manaus, Amazonas (21).

São três as abordagens síndrômicas (AS) recomendadas pela OMS e Ministério da Saúde: AS do corrimento uretral masculino, AS das úlceras genitais, AS das verrugas genitais (20).

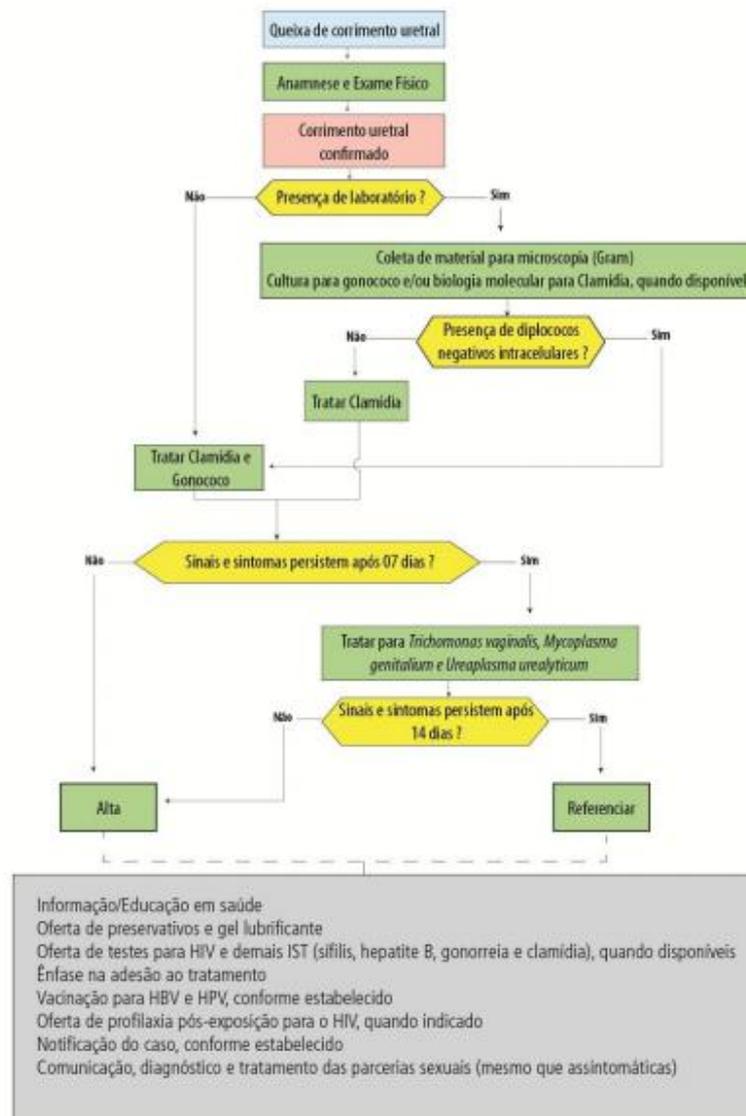
Nas Figuras 1 e 2 são apresentados os fluxogramas da abordagem síndrômica das IST sintomáticas e corrimento uretral, respectivamente, de acordo com a última versão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral as Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (PCDT) (20).

Figura 1- Abordagem sintrômica das IST sintomáticas, segundo fluxograma.



Fonte: Departamento de IST, HIV e Hepatites Virais/Secretaria Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde/Brasil, 2020.

Figura 2 - Fluxograma para conduta em casos de corrimento uretral



Fonte: Departamento de IST, HIV e Hepatites Virais/Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde/Brasil, 2020

A AS possibilita o tratamento adequado da maioria dos pacientes, quando comparado ao diagnóstico clínico presuntivo, isoladamente (20).

No Brasil, são poucos os estudos relativos à AS. Em 1995, realizou-se investigação sobre sensibilidade da AS no diagnóstico etiológico do corrimento uretral masculino em Manaus, Recife, Belo Horizonte, São Paulo e Porto Alegre. Esse estudo mostrou que a sensibilidade da AS, com o exame de Gram, na

identificação da *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* foi 98,8% 86,3%, respectivamente (21).

Em outro estudo, também realizado em Manaus, na FUAM, em 2013, concluiu-se que a AS foi eficaz em 98% (620) dos 633 pacientes masculinos com corrimento uretral; 91,5% (579) dos enfermos ficaram curados na primeira consulta, 6,5% (41) na segunda, e 3% (13) dos pacientes não responderam a nenhum tratamento (22).

Há discordâncias sobre a eficácia da AS, nas diferentes síndromes, nos diferentes países que a adotaram (23-26). Porém, apesar das divergências, há consenso em relação à importância da implementação da AS, principalmente para o corrimento uretral (24,26-28). Possivelmente, essa estratégia contribui para a prevenção do HIV, reduz custos e pode ser implementada na atenção primária (29-31).

Para a implementação adequada da AS é essencial o conhecimento dos principais agentes etiológicos que podem estar associados às diferentes IST. No presente estudo foram investigados os principais agentes etiológicos do corrimento uretral masculino, em pacientes atendidos num centro de IST, em Manaus, Amazonas.

1.1 Uretrite masculina e principais agentes etiológicos

A uretrite é caracterizada pela inflamação da uretra, acompanhada ou não de exsudato uretral (20). Pode ser de etiologia infecciosa (mais frequente), traumática (corpo estranho) e química (por exemplo, espermicidas). Em geral, as uretrites são classificadas em uretrites gonocócicas e não-gonocócicas (20).

Entre os fatores de risco mais frequentemente associados as uretrites devem ser considerados: idade jovem dos pacientes, baixo nível socioeconômico, múltiplos

ou novos parceiros sexuais, história pregressa de IST e uso irregular de preservativos (1,3,6,7,11,13,15,19).

No Brasil, o conhecimento em relação aos agentes etiológicos das uretrites é limitado. No país, a *N. gonorrhoeae*, e a *C. trachomatis* são os patógenos mais frequentemente identificados (1,4,20-22,32).

Estudo multicêntrico, realizado em Manaus, Recife, Belo Horizonte, São Paulo e Porto Alegre, em 1995, com 473 homens, identificou, através de exame de Gram e cultura para gonococo, *N. gonorrhoeae* em 44% de amostras; *N. gonorrhoeae* em associação com *C. trachomatis* em 11%; *C. trachomatis* em 7% e *T. vaginalis* em 2% (21). Dez anos depois, novo estudo multicêntrico, realizado em São Paulo, Rio de Janeiro, Porto Alegre, Goiânia, Fortaleza e Manaus, em homens com IST, identificou, através de PCR em amostras de urina, *N. gonorrhoeae* em 18,4% e *C. trachomatis* em 13.1% das amostras (32).

Em Manaus, dentre os 633 homens com corrimento uretral, em 42,7% foi identificada *N. gonorrhoeae*; 10,7%, *C. trachomatis*, 7,3% infecção pelos dois patógenos e em 39,3% dos enfermos, o agente etiológico não foi identificado (22).

No cenário mundial, estudos realizados nos últimos anos ressaltam a importância do *Mycoplasma genitalium* e *Ureaplasma urealyticum* na etiologia das uretrites (33-42). Outros agentes, tais como o *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, herpes simples 1 e 2, adenovírus, *T. vaginalis*, *Haemophilus influenza* e *Gardnerella vaginalis* também têm sido identificados como causadores de uretrite masculina (35,39-54).

1.1.1 Uretrite gonocócica

A uretrite gonocócica (UG) é caracterizada pela inflamação da mucosa uretral, sendo ocasionada pela *N. gonorrhoeae*, um diplococo intracelular, Gram negativo (20,35).

O risco de transmissão de um parceiro infectado para outro é estimado em 50%. O período médio de incubação é de três a cinco dias. Os sintomas mais frequentes são: exsudato mucóide ou francamente purulento, com volume variável, dor uretral, disúria e prurido (20,35,55-57).

1.1.2 Uretrite Não-Gonocócica

São chamadas de uretrites não gonocócicas (UNG) as uretrites sintomáticas, cuja bacterioscopia, pela coloração de Gram e ou cultura, é negativa para o *N. gonorrhoeae* (58-61).

O aspecto do exsudato pode variar de mucoide a purulento, e estar associado à disúria, dor uretral, estrangúria e outros sintomas (58-61).

A UNG pode ter diversas etiologias, tais como *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, herpes simples 1 e 2 (HSV 1 e 2), adenovírus e outros. Em percentual significativo de homens com UNG não se consegue identificar o agente etiológico, mesmo com tecnologias laboratoriais sofisticadas (33-55,58-61).

1.1.3 Características microbiológicas dos principais agentes etiológicos das uretrites

1.1.3.1 *Neisseria gonorrhoeae*

A *N. gonorrhoeae*, também conhecida como gonococo, é diplococo Gram-negativo, não flagelado, não formador de esporos, encapsulado, anaeróbio facultativo, com diâmetro entre 0,6 a 1,0 μ (6). Na bacterioscopia corada pelo método de Gram, apresenta-se como duas estruturas reniformes justapostas, espelhadas pela concavidade e aproximadas pela extremidade, quase sempre agrupadas em massa no espaço extracelular e/ou no citoplasma dos polimorfonucleares abundantes (20,35).

O gênero *Neisseria* apresenta 10 espécies saprófitas ou patogênicas ao homem, sendo a *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *N. pharyngis* e a *N. catarrhalis* as mais importantes. A diferenciação das espécies pode ser feita através da oxidação dos açúcares. A *N. gonorrhoeae* oxida a glicose, mas não a maltose, sucrose ou lactose (35).

Como todas as bactérias Gram-negativas, o gonococo possui envelope celular composto de três camadas distintas: membrana citoplasmática interna, parede celular de peptidoglicanas e membrana externa. A camada de peptidoglicanas da *N. gonorrhoeae* pode também estimular a resposta inflamatória (35).

A resistência cromossômica da *N. gonorrhoeae* a antibióticos beta-lactâmicos e as tetraciclinas ocorre devido a mutações individuais, algumas das quais alteram a permeabilidade da membrana externa do organismo (62).

1.1.3.2 *Clamídia trachomatis*

A clamídia é bactéria Gram negativa, parasita intracelular obrigatório de células eucarióticas, com diâmetro entre 0,3 a 0,4 μm (33,35). Essa bactéria apresenta transmissão predominantemente sexual (1). Atualmente, o mecanismo pelo qual esse patógeno induz inflamação e dano tecidual é parcialmente conhecido. A clamídia tem crescimento intracelular obrigatório, utilizando-se do aparato enzimático da célula do hospedeiro para a produção de adenosina trifosfato (ATP); sua replicação, invariavelmente, determina a morte da célula do hospedeiro, sendo considerada sempre patogênica (2).

Essas bactérias apresentam ciclo de desenvolvimento que as diferenciam das demais. Esse ciclo apresenta duas formas: os corpúsculos elementares (CE) que constituem a forma infectante e resistente ao meio extracelular; e os corpúsculos reticulares (CR) que se reproduzem por divisão binária e reorganizam-se em CE (20).

1.1.3.3 Micoplasmas

As micoplasmas são bactérias caracterizadas pela ausência de parede celular; apresentam reduzida atividade metabólica e crescimento lento em meio de cultura. Essas características constituem fatores limitantes ao seu cultivo e diagnóstico laboratorial (61-68).

Dentre as espécies do gênero *Mycoplasma*, três podem ser patogênicas: *M. penetrans*, *M. hominis* e *M. genitalium* (40,47,61-68).

O *M. genitalium* está associado à uretrite, em homens (34,40,42,53,59-61). Essa bactéria pertence à classe dos Mollicutes; sendo uma das primeiras a ter seu genoma totalmente sequenciado e quimicamente sintetizado. Coloniza o trato urogenital masculino e feminino. O papel dessa bactéria, como agente causal de

uretrites, tornou-se evidente na década de 1990 com o desenvolvimento dos testes de amplificação de ácido nucleico (40,47,61-68).

1.1.3.4 *Ureaplasma*

O *Ureaplasma urealyticum* tem sido associado à etiologia da uretrite não gonocócica masculina (34,37,58,59).

1.1.3.5 *Trichomonas vaginalis*

A associação do *T. vaginalis* com a uretrite masculina varia de acordo com a idade e área geográfica; é considerado o agente etiológico em 13% dos pacientes com a doença nos Estados Unidos (67) e, em até 17,3% em alguns países africanos (52,53). É, aparentemente, rara, em homens, na Suécia (48) Japão (49,50) e Inglaterra (34,54). No Brasil, estudo multicêntrico identificou *T. vaginalis* em 2% dos pacientes estudados (21).

1.1.3.6 Herpes simples vírus 1, 2 e adenovírus

As evidências científicas da associação etiológica desses vírus com as uretrites são escassas na literatura consultada (43-47).

A uretrite por herpes vírus simples (HSV) pode manifestar-se sem exsudato visível, na maioria dos casos (43,44). Estudo comparando a UNG por clamídia e por HSV verificou que as uretrites masculinas por HSV estavam significativamente associadas à disúria grave, sintomas constitucionais e reduzido exsudato uretral. Sugere-se que essa etiologia seja considerada quando houver esses sintomas (44).

Face a importância epidemiológica e terapêutica do contínuo monitoramento dos agentes etiológicos das uretrites masculinas, decidiu-se investigar os principais agentes etiológicos associados ao corrimento uretral masculino. Devido as

dificuldades laboratoriais, esse tipo de investigação ainda não havia sido realizada no Estado do Amazonas.

2 Objetivos

2.1 Geral

Identificar os agentes etiológicos causadores de uretrites em homens atendidos no serviço de IST da FUAM, em Manaus, Amazonas.

2.2 Específicos

- Descrever os dados epidemiológicos dos pacientes do sexo masculino com uretrite;
- Identificar a frequência dos agentes etiológicos das uretrites;
- Descrever a frequência das coinfeções;
- Estimar as taxas de concordância diagnóstica dos resultados dos testes microbiológicos convencionais com os resultados do PCR;
- Estimar as taxas de concordância diagnóstica dos resultados do PCR nas amostras de exsudato uretral e urina;

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de estudo transversal descritivo e exploratório, realizado no período de novembro de 2015 a maio de 2016, em pacientes atendidos na FUAM.

3.2 Universo do Estudo

Homens, sexualmente ativos, com uretrite, moradores da região metropolitana da cidade de Manaus e outras localidades que procuraram assistência médica no ambulatório de IST da FUAM.

3.3 Local do Estudo

A FUAM é órgão da administração indireta do poder executivo do Estado do Amazonas, sendo vinculada à Secretaria Estadual de Saúde. A instituição foi fundada em 28 de agosto de 1955 e credenciada, em 1988, pelo Programa de DST/AIDS do Ministério da Saúde do Brasil, como Centro de Referência e Treinamento para IST em toda a região Norte do país.

3.4 Amostragem

Em 2014, verificou-se que 40% dentre os 2161 homens atendidos no ambulatório de IST da FUAM apresentavam uretrite. Foi, portanto, estimado que num trimestre do ano (tempo de duração da coleta de material biológico), 216 pacientes do sexo masculino apresentariam essa doença. O limite de confiança utilizado foi 5%, com efeito de desenho de 1%, o que resultou em tamanho amostral de 137 indivíduos (Programa OpenEpi, versão 3).

No intuito de garantir a representatividade, o estudo foi iniciado a partir de dia, determinado ao acaso, e os pacientes foram, consecutivamente, incluídos, até alcançar o tamanho amostral mínimo previamente estimado.

3.5 Critérios de Inclusão

Pacientes do sexo masculino, com idade igual ou superior a 18 anos, apresentando corrimento uretral, sem tratamento prévio com antibiótico, atendidos no ambulatório de IST da FUAM e que aceitem participar do estudo.

3.6 Critérios de Não Inclusão

Pacientes que tenham urinado até 2 horas antes do momento da coleta de exsudato uretral.

3.7 Avaliação Clínica

Os pacientes do sexo masculino com uretrite foram incluídos no estudo mediante comparecimento ao ambulatório de IST da FUAM, por demanda espontânea, de segunda a quarta-feira, no horário de 7 as 11:00 horas, no período de realização do estudo.

O participante foi, inicialmente, atendido na triagem do ambulatório de IST, por técnico de enfermagem, o qual coletava dados pessoais em ficha padronizada.

A seguir, o mesmo era encaminhado ao dermatologista para preenchimento de formulário específico do ambulatório (APENDICE B), onde constam idade da primeira relação sexual, orientação sexual, número de parceiros nos últimos 3 meses, frequência de uso de preservativo, história pregressa de IST e uso de medicamentos. Após a constatação da presença de uretrite, durante o exame físico, o paciente era orientado sobre o diagnóstico, tratamento a ser instituído, uso de preservativos, agendamento de consulta para parceiros sexuais e necessidade de realização de todos exames de rotina, de acordo com o preconizado pelo PCDT (20).

Posteriormente, o paciente era demandado acerca de seu interesse em participar do estudo; todos os procedimentos relacionados ao projeto eram

relatados e era realizada a leitura do TCLE. Todas as dúvidas eram esclarecidas nesse momento e, no caso de consentimento, o paciente assinava o termo.

A punção digital para realização dos testes rápidos para HIV, lues, hepatites B e C eram realizadas após a consulta ambulatorial; a leitura dos resultados era feita no laboratório da FUAM, no mesmo dia da coleta. A coleta de exsudato uretral era realizada no ambulatório de IST da FUAM.

Seguindo a rotina do ambulatório de IST, após coleta dos exames, o paciente era encaminhado à sala de pós consulta para administração das medicações de primeira linha para o tratamento da síndrome do corrimento uretral, azitromicina 1g, em dose única e ciprofloxacina 500mg, dose única. No período de realização do estudo, a ciprofloxacina era o tratamento de primeira escolha para a *N. gonorrhoeae*. Após o tratamento, o participante era agendado em 7 dias (20).

Após 7 dias, na ausência de manifestações clínicas, o paciente recebia alta por cura; no caso de persistência do quadro clínico, era realizado tratamento de segunda linha da AS, conforme PCDT (20) e nova avaliação era agendada em 7 dias. Se o paciente ainda apresentasse sintomas após realização de terapia de segunda linha, o mesmo era encaminhado para consulta com urologista, na FUAM, para investigação de outras causas de uretrites.

3.8 Coleta de Amostras

Foi realizada punção digital para testes rápidos de sífilis, hepatite B e C, HIV 1 e 2. Nos casos em que o teste rápido para *Treponema pallidum* (TP) e HIV foram positivos, foi feita punção venosa para a realização de VDRL e confirmação do HIV, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde (20). O teste rápido para HIV foi realizado com o kit *Tri Line*, de terceira geração da marca Bioclin e o kit Imunoblot rápido DPP HIV (Biomanguinhos) foi usado como teste confirmatório. Para testagem rápida de TP empregou-se o kit *Alere sífilis* (Alere-Abbott). O VDRL utilizado foi da marca Laborclin. Para os testes rápidos de hepatites C e B, foram utilizados os kits *Alere HCV* (Alere-Abbott) e *Vikia HBsAg* (Biomérieux), respectivamente.

No mesmo dia do primeiro atendimento do paciente, foram coletadas duas amostras de exsudato uretral (69). Esse procedimento foi executado com o kit *Digene* (hc2 DNA Collection Device). Uma das amostras de exsudato uretral, enviada para o laboratório da FUAM, foi utilizada para realização do exame de Gram, cultura em meio Thyer-Martin para *N. gonorrhoeae* e PCR para herpes simples tipo 1 e 2. A outra amostra foi enviada para laboratório conveniado, em Manaus, para realização de PCR para *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *U. parvum*, *T. vaginalis*, *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*.

A amostra de urina foi coletada duas horas após o procedimento de armazenamento de exsudato uretral. Os pacientes foram orientados a, no momento da coleta da urina, recolher o prepúcio, desprezar o primeiro jato e coletar o jato médio. O material foi mantido refrigerado, a 7°C, até o envio ao laboratório conveniado.

3.8.1 Exame de Gram

O exame de Gram, também conhecida como técnica de Gram, é método de coloração de bactérias. Essa técnica permite diferenciar bactérias com diferentes estruturas de parede celular a partir das colorações que essas adquirem após tratamento com agentes químicos específicos. O método consiste em tratar sucessivamente esfregaço bacteriano, fixado pelo calor, com os reagentes cristal violeta, lugol, etanol-acetona e fucsina básica (20, 69).

O procedimento consiste em corar o material biológico com cristal de violeta por 60 segundos, lavar com água destilada, cobrir com iodo de Gram ou lugol por 60 segundos, lavar novamente com água destilada, descorar com álcool a 95% ou acetona por 10-20 segundos e corar com fucsina por 20 segundos. A seguir, lava-se o material com água destilada, seca-se e o exame ao microscópio pode ser realizado. As bactérias consideradas Gram-positivas são coradas de roxo e as Gram-negativas, pela cor rosa (20, 69).

A infecção gonocócica é estabelecida pela presença de diplococos gram-negativos intracelulares em leucócitos polimorfonucleares (20).

3.8.2 Cultura para *Neisseria gonorrhoeae*

O ágar Thayer-Martin é meio de cultura em placas de petri destinado ao isolamento e cultivo de *N. gonorrhoeae* e *N. meningitidis*. É meio de cultura seletivo, enriquecido com suplementos e antibióticos que inibem o crescimento de microbiótas autóctone (20, 69).

Esse procedimento é realizado através da inoculação da amostra por estrias com esgotamento da alça de platina. Sequencialmente, a placa inoculada é incubada em atmosfera úmida, com 5 a 10% de CO₂, à 35 ± 2°C durante 24 a 48 horas. Após incubação, observar as placas (20, 69).

3.8.3 PCR para detecção de herpes vírus 1 e 2

Para a detecção dos vírus HSV1 e HSV2 foi realizado ensaio multiplex de qPCR *in house*, com sondas do tipo Taqman[®] tendo como alvo o gene da glicoproteína B (*gB*), método esse padronizado pelo Laboratório de Biologia Molecular da FUAM, em equipamento StepOneplus[®] da Applied Biosystems.

3.8.4 PCR para *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*

O Laboratório conveniado realizou os testes moleculares para identificação dos seguintes agentes nas amostras de exsudato uretral e urina: *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. parvum*, *U. urealyticum* e *T. vaginalis*. Para a pesquisa desses microrganismos foi utilizada a técnica de PCR em tempo real, com kits comerciais da *Abbott* e equipamento M2000sp (registro ANVISA MS: 80146501731).

A técnica de PCR multiplex com eletroforese capilar (método *in house*), utilizando iniciadores específicos marcados com fluorescência diferente, foi padronizada para amplificação simultânea dos microorganismos. Após a amplificação dos fragmentos, pela técnica de PCR, o produto foi submetido ao sequenciador automático ABI 3730 para realização de eletroforese capilar. Durante a eletroforese capilar, os fragmentos foram separados por tamanho de fragmento e por fluorescência; sequencialmente, foram classificados conforme tamanho (peso molecular) esperado para cada microorganismo.

3.9 Análise Estatística

Os dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes foram obtidos por meio de entrevistas dos pacientes pelos investigadores participantes da FUAM (Modelo FUAM 004), com os quais se criou uma base de dados Epiinfo 2000 versão 3.5.3 para Windows. Nesta mesma base de dados foram incluídos os resultados dos testes de laboratório e dados epidemiológicos que constam na ficha clínica padrão. Foram estimadas as prevalências de cada um dos agentes etiológicos confirmados pelo laboratório e das coinfeções. As variáveis qualitativas foram analisadas em taxas e porcentagens foram utilizadas medidas de tendência central e de dispersão.

As variáveis pesquisadas foram as quantitativas e qualitativas como: idade, gênero, orientação sexual, história de IST, idade da primeira relação sexual, número de parceiros nos últimos 3 meses, uso de preservativos.

Para estimar a prevalência foi utilizada a fórmula: número de casos positivos para cada agente etiológico, dividido pelo total de casos estudados multiplicado por 100. A taxa de prevalência está expressa em porcentagem.

As medidas de tendência central utilizadas foram a média e a mediana e as de dispersão valores extremos (maior e menor).

As taxas foram calculadas dividindo o número de indivíduos com as características pelo total de estudados como foi feito na prevalência, expressos em porcentagens por 100. As variáveis estudadas foram: idade, idade da primeira relação sexual, número de parceiros nos últimos 3 meses uso de preservativos, orientação sexual, passado venéreo.

3.10 Aspectos Éticos

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FUAM (CAAE 52491215.2.0000.0002) (ANEXO I), seguindo todas as diretrizes e normas da pesquisa com seres humanos.

Os procedimentos adotados nessa pesquisa não trouxeram riscos adicionais à saúde dos participantes, uma vez que os exames laboratoriais e métodos de coletas são os mesmos realizados na rotina do ambulatório de IST da FUAM. Esse estudo propiciou, na verdade, a oportunidade de, pela primeira vez na cidade de Manaus, utilizar técnicas laboratoriais mais sofisticadas, de forma gratuita e mais precisa, levando a adoção de esquemas terapêuticos mais adequados para os participantes.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi ofertado e assinado por todos os participantes desse estudo (APÊNDICE A).

3.11 Recursos Humanos

Lucilene Sales de Souza: Dermatologista. Mestranda em Ciências Aplicadas à Dermatologia.

Carolina Chrusciak Talhari Cortez: Dermatologista. Doutora em Medicina Tropical. Coordenadora do projeto e orientadora da mestranda.

Sinésio Talhari: Dermatologista.

José Carlos Gomes Sardinha: Dermatologista.

Marcel Heibel: Urologista. Doutor em Urologia.

Henrique Galbán: Epidemiologista. Doutor em Epidemiologia.

Ewerton Sales: Farmacêutico –bioquímico.

Régis Torres Silva: Farmacêutico –bioquímico. Laboratório Sabin.

Ana Cristina Zurra de Moraes: Farmacêutico –bioquímico. Laboratório Sabin.

Cyntia Ferreira: Farmacêutica–bioquímica.

3.12 Produto

Após a análise dos resultados desse estudo, foi elaborado artigo científico, o qual será submetido ao jornal, *Anais Brasileiros de Dermatologia* (ANEXO II).

4 Resultados

Foram incluídos, no estudo, 170 pacientes do sexo masculino, diagnosticados com uretrite, no ambulatório de IST da FUAM. A idade desses enfermos variou entre 18 (mínima) e 53 anos (máxima), sendo a idade média $27,7 \pm 8,9$ (dp) anos (Tabela 1).

Tabela 1 – Análise descritiva da idade dos pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM.

| Média | dp ¹ | Mínimo | Q ₁ | Mediana | Q ₃ | Máximo | IQ ² |
|--------|-----------------|--------|----------------|---------|----------------|--------|-----------------|
| 27,671 | 8,872 | 18 | 21 | 25 | 33 | 53 | 12 |

¹Desvio-Padrão; ²Intervalo Interquartilico

O teste de normalidade dos dados foi realizado com a variável idade; o teste de Anderson-Darling evidenciou ausência de normalidade dessa variável, ao nível de 5% de significância, com valor de $p < 0,05$ (Figura 3).

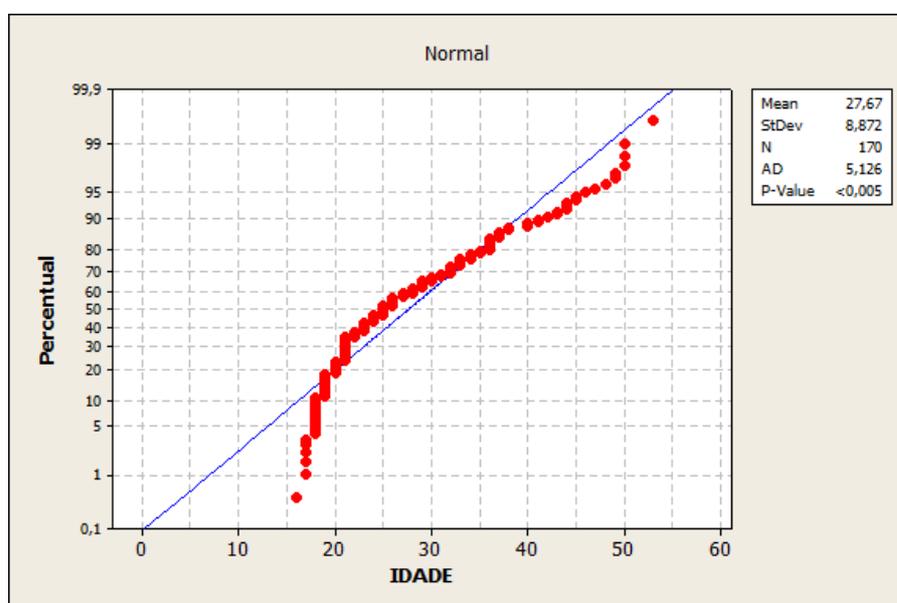


Figura 3 – Gráfico da normalidade das idades dos pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM.

Em relação à faixa etária dos pacientes avaliados, observou-se que a maioria dos enfermos apresentava entre 20 e 29 anos (80; 47,1%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Características epidemiológicas dos pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM.

| CARACTERÍSTICAS | n* | % |
|--------------------------------------|-----------|----------|
| Faixa Etária | | |
| < 20 | 31 | 18,2 |
| 20 a 29 | 80 | 47,1 |
| 30 a 39 | 38 | 22,4 |
| 40 a 49 | 17 | 10,0 |
| > 49 | 4 | 2,4 |
| Idade da 1ª relação (n = 167) | | |
| < 15 | 66 | 39,5 |
| 15 a 19 | 96 | 57,5 |
| 20 a 23 | 5 | 3,0 |
| Não informados = 3 | | |
| Parceiros nos últimos 3 meses | | |
| Nenhum | 18 | 10,6 |
| 1 | 60 | 35,3 |
| 2 a 4 | 56 | 32,9 |
| ≥ 5 | 36 | 21,2 |
| Uso de Preservativo (n = 167) | | |
| Em todas as relações | 7 | 4,2 |
| Às vezes | 128 | 76,6 |
| Não usa | 32 | 19,2 |
| Não informados = 3 | | |
| Orientação sexual (n = 167) | | |
| HSH ativo | 1 | 0,6 |
| HSH passivo | 2 | 1,2 |
| HSH ativo/passivo | 6 | 3,6 |
| Bissexual | 7 | 4,2 |
| Heterossexual | 151 | 90,4 |
| Não informados = 3 | | |
| Passado venéreo | | |
| Sim | 94 | 55,3 |
| Não | 76 | 44,7 |

*n = 170

Dentre os pacientes incluídos no estudo, 167 responderam ao item “idade da primeira relação sexual”; desses, 96 (57,5%) pacientes iniciaram a vida sexual entre 15 e 19 anos. No que se refere ao número de parceiros nos últimos 3 meses, 60 (35,3%) declaram ter apenas um parceiro nesse período, 56 (32,9%) tiveram 2 a 4, 36 (21,2%) mais de 5, enquanto que 18 (10,6%), não tiveram nenhum parceiro nesse período (Tabela 2).

Em relação à frequência do uso de preservativo durante as relações sexuais, dentre os 167 enfermos que responderam a esse item do questionário, sete (4,2%) pacientes confirmaram que o usavam em todas as relações, 128 (76,6%) usavam algumas vezes e 32 (19,2%) nunca utilizavam preservativos (Tabela 2).

Quanto à orientação sexual de 167 pacientes, nove (5,4%) pacientes declararam-se homens que fazem sexo com homens (HSH), sete (4,2%) bissexuais e 151 (90,4%) heterossexuais.

Dentre os 170 pacientes incluídos no estudo, 94 (55,3%) declararam história pregressa de IST e 76 (44,7%) negaram passado de doenças venéreas (tabela 2). No grupo de pacientes com história pregressa de IST, 76 (75,2%) enfermos relataram ter apresentado uretrite, 12 (11,9%) condiloma, oito (7,9%) herpes, três (3,0%) sífilis e dois (2,0%) úlcera genital de etiologia desconhecida (Tabela 3). O número total de doenças descritas na Tabela 3 é 101, uma vez que alguns pacientes referiram ter tido, no passado, mais de uma doença de transmissão sexual.

Tabela 3 – História pregressa de infecções sexualmente transmissíveis, relatadas pelos pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM.

| CARACTERÍSTICAS | n | % |
|-----------------|------------|------|
| IST | (n = 101) | |
| Úlcera | 2 | 2.0 |
| Sífilis | 3 | 3.0 |
| Herpes | 8 | 7.9 |
| Condiloma | 12 | 11.9 |
| Uretrite | 76 | 75.2 |

O exame de Gram foi realizado em 152 pacientes; desses, 94 (61,8%) tiveram resultado positivo e 58 (38.2%), negativo.

A cultura para *N. gonorrhoeae* foi realizada em 153 pacientes, sendo que em 82 (53,6%) casos esse exame foi positivo e em 71 (46,4%), negativo (Tabela 4).

Tabela 4 – Resultados de exame de Gram, cultura para *N. gonorrhoeae*, testes para sífilis, HIV, hepatite B, hepatite C e VDRL, em pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM.

| EXAMES | n | RESULTADO | | | |
|-----------------------|-----|-----------|------|----------|-------|
| | | Positivo | % | Negativo | % |
| Exame de Gram | 152 | 94 | 61,8 | 58 | 38,2 |
| Cultura Para Gonococo | 153 | 82 | 53,6 | 71 | 46,4 |
| Teste Rápido Sífilis | 158 | 17 | 10,8 | 141 | 89,2 |
| VDRL | 23 | 12 | 52,2 | 11 | 47,8 |
| Teste Rápido HIV | 164 | 8 | 4,9 | 156 | 95,1 |
| Hepatite B | 142 | 0 | 0,0 | 142 | 100,0 |
| Hepatite C | 157 | 1 | 0,6 | 156 | 99,4 |

Em 158 enfermos, o teste rápido para sífilis foi realizado; 17 (10,8%) pacientes tiveram resultado positivo e 141 (89.2%), negativo. O VDRL foi feito em 23

pacientes, sendo que 12 (52,2%) doentes apresentaram resultado reagente e 11 (47,8%), não-reagente (Tabela 4).

Dentre os 164 pacientes que realizaram teste rápido para HIV, oito (4,9%) enfermos tiveram resultado positivo e 156 (95,1%), negativo. A sorologia para hepatite B foi negativa em todos os 142 participantes do estudo que foram submetidos a esse exame. Apenas um (0,6%) paciente, dentre os 157 que realizaram sorologia para hepatite C, apresentou resultado positivo para esse exame (Tabela 4).

Todos os pacientes incluídos no estudo realizaram exame de PCR, em exsudato uretral, para *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *U. parvum* e *T. vaginalis*. Esse exame identificou *N. gonorrhoeae* em 102 (60,0%) enfermos, *C. trachomatis* em 50 (29,4%), *U. urealyticum* em 29 (17,0%), *M. genitalium* em 11 (6,5%), *U. parvum* em 10 (5,9%) e *M. hominis* em sete (4,1%). O microorganismo *T. vaginalis* não foi identificado, pelo método de PCR, em nenhuma das amostras de exsudato uretral testadas. Em 23 (13,5%) doentes, não foi identificado nenhum dos patógenos testados (Tabela 5).

Tabela 5 - Pátogenos identificados, pela PCR, nas amostras de exsudato uretral de 170 pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM.

| PCR | n | RESULTADO | | | |
|---------------------------|-----|-----------|------|----------|-------|
| | | Positivo | % | Negativo | % |
| PCR <i>N. gonorrhoeae</i> | 170 | 102 | 60,0 | 68 | 40,0 |
| PCR <i>C. trachomatis</i> | 170 | 50 | 29,4 | 120 | 70,6 |
| PCR <i>M. genitalium</i> | 170 | 11 | 6,5 | 159 | 93,5 |
| PCR <i>U. urealyticum</i> | 170 | 29 | 17,1 | 141 | 82,9 |
| PCR <i>M. hominis</i> | 170 | 7 | 4,1 | 163 | 95,9 |
| PCR <i>U. parvum</i> | 170 | 10 | 5,9 | 160 | 94,1 |
| PCR <i>T. vaginalis</i> _ | 170 | 0 | 0,0 | 170 | 100,0 |
| HSV2 | 111 | 24 | 21,6 | 87 | 78,4 |

A PCR para HSV-1 e HSV-2 foi realizada em 111 pacientes, sendo positiva para HSV-2 em 24 (21,6%) das amostras examinadas. O HSV-1 não foi identificado em nenhuma amostra analisada (Tabela 5).

Em 78 (45,9%) enfermos foi identificado, pela PCR, somente um patógeno: *N. gonorrhoeae* (46; 27,1%), *C. trachomatis* (13; 7,6%), *U. urealyticum* (7; 4,1%), *M. genitalium* (5; 2,9%), *U. parvum* (5; 2,9%) e HSV-2 (2; 1,2%) (Tabela 6).

Tabela 6 - Agentes etiológicos e coinfeções identificados, pela PCR, nas amostras de exsudato uretral de 170 pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM.

| AGENTES ETIOLÓGICOS | n* | % |
|---|----|------|
| <i>N. gonorrhoeae</i> | 46 | 27,1 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> e <i>C. trachomatis</i> | 21 | 12,4 |
| <i>C. trachomatis</i> | 13 | 7,6 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> e HSV tipo 2 | 11 | 6,5 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> e <i>U. urealyticum</i> | 9 | 5,3 |
| <i>U. urealyticum</i> | 7 | 4,1 |
| <i>M. genitalium</i> | 5 | 2,9 |
| <i>U. parvum</i> | 5 | 2,9 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> e HSV 2 | 4 | 2,4 |
| <i>C. trachomatis</i> e <i>U. urealyticum</i> | 3 | 1,8 |
| HSV tipo 2 | 2 | 1,2 |
| <i>M. genitalium</i> e <i>U. urealyticum</i> | 2 | 1,2 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>U. parvum</i> e HSV 2 | 2 | 1,2 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> e <i>U. urealyticum</i> | 2 | 1,2 |
| <i>U. urealyticum</i> e <i>M. hominis</i> | 3 | 1,8 |
| <i>C. trachomatis</i> e HSV 2 | 1 | 0,6 |
| <i>C. trachomatis</i> , <i>M. hominis</i> e <i>U. urealyticum</i> | 1 | 0,6 |
| <i>C. trachomatis</i> , <i>M. genitalium</i> | 1 | 0,6 |
| <i>C. trachomatis</i> , <i>M. genitalium</i> e HSV 2 | 1 | 0,6 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>M. hominis</i> , <i>U. parvum</i> e HSV 2 | 1 | 0,6 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> e <i>M. genitalium</i> | 1 | 0,6 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>U. parvum</i> e <i>M. hominis</i> | 1 | 0,6 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>U. urealyticum</i> e HSV 2 | 1 | 0,6 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> e <i>M. genitalium</i> | 1 | 0,6 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> e <i>M. hominis</i> | 1 | 0,6 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> e <i>U. parvum</i> | 1 | 0,6 |
| <i>U. urealyticum</i> e HSV 2 | 1 | 0,6 |
| Nenhum agente | 23 | 13,5 |

*n = 170

Na maioria dos pacientes incluídos no estudo (102; 60,0%), a PCR identificou *N. gonorrhoeae* no exsudato uretral; em 46 (27,1%) enfermos esse patógeno foi o único identificado e os demais pacientes apresentavam coinfeção com outros microorganismos: *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* (21; 12,4%); *N. gonorrhoeae* e HSV tipo 2 (11; 6,5%); *N. gonorrhoeae* e *U. urealyticum* (9; 5,3%); *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e HSV tipo 2 (4; 2,4%); *N. gonorrhoeae*, *U. parvum* e HSV do tipo 2 (2; 1,2%); *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e *U. urealyticum* (2; 1,2%); *N. gonorrhoeae*, *M. hominis*, *U. parvum* e HSV tipo 2 (1; 0,6%); *N. gonorrhoeae* e *M. genitalium* (1; 0,6%); *N. gonorrhoeae*, *U. parvum*, e *M. hominis* (1; 0,6%); *N. gonorrhoeae*, *U. urealyticum* e HSV-2 (1; 0,6%); *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e *M. genitalium* (1; 0,6%); *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e *M. hominis* (1; 0,6%) e *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e *U. parvum* (1; 0,6%) (Tabela 6).

Em 50 (29,4%) pacientes, a PCR realizada no exsudato uretral identificou *C. trachomatis*; em 13 (7,6%) esse foi o único agente etiológico constatado e em 37 (21,8%) havia coinfeção com outros microorganismos: *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* (21; 12,4%); *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* e HSV-2 (4; 2,4%); *C. trachomatis* e *U. urealyticum* (3; 1,8%); *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e *U. urealyticum* (2; 1,2%); *C. trachomatis* e HSV-2 (1; 0,6%); *C. trachomatis*, *M. hominis* e *U. urealyticum* (1; 0,6%); *C. trachomatis* e *M. genitalium* (1; 0,6%); *C. trachomatis*, *M. genitalium* e HSV-2 (1; 0,6%); *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e *M. genitalium* (1; 0,6%); *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e *M. hominis* (1; 0,6%); *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e *U. parvum* (1; 0,6%) (Tabela 6).

Em 21 (12,4%) pacientes foi identificada, pela PCR, nas amostras de exsudato uretral, associação de *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*. Dessa forma, 80 (47%) pacientes apresentavam infecção por *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, isoladamente ou em associação. Oito (4,7%) pacientes apresentaram coinfeção desses dois microorganismos com mais um terceiro patógeno.

Dentre o total de pacientes incluídos no trabalho, o exame de PCR foi realizado nas amostras de urina de 47 pacientes. A bactéria *N. gonorrhoeae* foi

identificada em 25 (53,2%) pacientes, *C. trachomatis* em 11 (23,4%), *U. urealyticum* em três (6,4%), *M. genitalium* em dois (4,3%) e *U. parvum* em um caso (2,1%). Os patógenos *M. hominis* e *T.vaginalis* não foram identificados em nenhuma amostra. Em cinco pacientes (10,6%), nenhum agente etiológico foi encontrado na urina (Tabela 7).

Tabela 7 - Agentes etiológicos identificados, pela PCR, nas amostras de urina de 47 pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM.

| TESTE | n | RESULTADO | | | |
|----------------------------------|----|-----------|------|----------|-------|
| | | Positivo | % | Negativo | % |
| PCR <i>N. gonorrhoeae</i> _urina | 47 | 25 | 53,2 | 22 | 46,8 |
| PCR <i>C. trachomatis</i> _urina | 47 | 11 | 23,4 | 36 | 76,6 |
| PCR <i>M.genitalium</i> _urina | 47 | 2 | 4,3 | 45 | 95,7 |
| PCR <i>U.urealyticum</i> _urina | 47 | 3 | 6,4 | 44 | 93,6 |
| PCR <i>M. hominis</i> _urina | 47 | 0 | 0,0 | 47 | 100,0 |
| PCR <i>U. parvum</i> _urina | 47 | 1 | 2,1 | 46 | 97,9 |
| PCR <i>T.vaginalis</i> _urina | 47 | 0 | 0,0 | 47 | 100,0 |

Em relação à correlação entre idade, orientação sexual e diferentes agentes etiológicos, dentre os 170 pacientes incluídos no estudo, verificou-se que “idade inferior a 30 anos” constituiu fator de risco para a infecção por *N. gonorrhoeae* (OR= 3,08; IC 95% 1,52-6,27; p-0,001). Não foi observada significância estatística entre os resultados dos exames laboratoriais para os três principais agentes etiológicos das uretrites e as diferentes orientações sexuais declaradas pelos pacientes (Tabelas 1 e 2).

Com a finalidade de verificar as taxas de concordância entre os testes microbiológicos convencionais, exame de Gram e cultura para *N. gonorrhoeae*, com a PCR (em exsudato) para o mesmo agente etiológico, foram considerados todos os 152 e 153 pacientes que realizaram ambos os métodos convencionais, respectivamente, de acordo com a Tabela 4.

Em relação ao exame de Gram, foi observado coeficiente de Kappa de concordância de 0.83 com os resultados da PCR, em exsudato uretral, para *N. gonorrhoeae*, ou seja, concordância quase perfeita e significativa ($p < 0,0001$). Resultado semelhante foi verificado entre cultura e PCR para *N. gonorrhoeae*; o coeficiente de Kappa de concordância foi 0.87 (quase perfeita e significativa; $p < 0,0001$).

Foi realizada ainda análise das taxas de concordância entre os testes diagnósticos de PCR nas diferentes amostras clínicas coletadas, exsudato uretral e urina. Para essa análise, foram considerados os 47 pacientes que realizaram ambos os métodos diagnósticos (Tabela 8).

Tabela 8 – Coeficiente de concordância Kappa entre os resultados da PCR, em exsudato uretral e urina, de pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM.

| TESTE DIAGNÓSTICO | PCR Urina | | Total | NÍVEL DE CONCORDÂNCIA | | p* |
|------------------------------|--------------|-----------|-----------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | Positivo | Negativo | | Coeficiente ¹ (%) | Interpretação ² | |
| <i>N. gonorrhoeae</i> | | | | | | |
| PCR Exsudato | Positivo | 24 | 2 | 26 | 87,1% | Quase perfeita $p < 0,0001$ |
| | Negativo | 1 | 20 | 21 | | |
| | Total | 25 | 22 | 47 | | |
| <i>C. trachomatis</i> | | | | | | |
| PCR Exsudato | Positivo | 10 | 5 | 15 | 68,4% | Forte $p < 0,0001$ |
| | Negativo | 1 | 31 | 32 | | |
| | Total | 11 | 36 | 47 | | |
| <i>M. genitalium</i> | | | | | | |
| PCR Exsudato | Positivo | 2 | 0 | 2 | 100,0% | Quase perfeita $p < 0,0001$ |
| | Negativo | 0 | 45 | 45 | | |
| | Total | 2 | 45 | 47 | | |
| <i>U. urealyticum</i> | | | | | | |
| PCR Exsudato | Positivo | 3 | 4 | 7 | 56,1% | Moderado $p < 0,0001$ |
| | Negativo | 0 | 40 | 40 | | |
| | Total | 3 | 44 | 47 | | |
| <i>M. hominis</i> | | | | | | |
| PCR Exsudato | Positivo | 0 | 2 | 2 | - | Não se aplica - |
| | Negativo | 0 | 45 | 45 | | |
| | Total | 0 | 47 | 47 | | |
| <i>U. parvum</i> | | | | | | |
| PCR Exsudato | Positivo | 1 | 3 | 4 | 37,9% | Razoável $0,001$ |
| | Negativo | 0 | 43 | 43 | | |
| | Total | 1 | 46 | 47 | | |
| <i>T. vaginalis</i> | | | | | | |
| PCR Exsudato | Positivo | 0 | 0 | 0 | - | Não se aplica - |
| | Negativo | 0 | 47 | 47 | | |
| | Total | 0 | 47 | 47 | | |

¹Coeficiente de concordância - Kappa

*Valores de p são significativos para $p < 0,05$ (5%)

²Landis Jr & Koch (1977) - Disponível em <http://www.jstor.org/stable/2529310>

Na identificação da *N. gonorrhoeae*, 24 casos foram positivos e 20 negativos em ambas as amostras, exsudato uretral e urina, com coeficiente de concordância de 87,1% entre as mesmas, o que indica concordância quase perfeita e significativa ($p < 0,0001$). O exame PCR foi positivo, em ambas as amostras, para *C. trachomatis*,

em 10 casos e negativo em 31 negativos, com concordância de 68,4%, considerada forte e significativa ($p < 0,0001$). Em relação à identificação do *M. genitalium*, dois casos foram positivos e 45 negativos, estabelecendo nível de concordância de 100,0%, considerada como concordância quase perfeita e significativa entre os resultados do PCR no exsudato uretral e na urina ($p < 0,0001$).

Os resultados da técnica de PCR, nas amostras de exsudato e urina, para a identificação de *U. urealyticum*, tiveram resultados coincidentes em três casos positivos e 40 negativos. O nível de concordância foi 56,1%, o que é considerado moderado e significativo ($p < 0,0001$). Os resultados para a identificação do patógeno *U. parvum*, nas diferentes amostras, coincidiram em um caso positivo e 43 casos negativos, o que resultou em nível de concordância igual a 37,9%, considerado razoável e também o menor nível de concordância entre os agentes etiológicos investigados. Apesar do baixo nível de concordância, o mesmo foi considerado significativo, ao nível de 5% de significância, por meio do Coeficiente de Concordância Kappa ($p = 0,001$).

Os testes de concordância entre os resultados dos exames das amostras de exsudato uretral e urina para a identificação de *M. hominis* e *T. vaginalis* não foram realizados porque os mesmos não foram encontrados na urina de nenhum dos casos analisados.

Com a finalidade de garantir a confiabilidade dos resultados da análise de concordância encontrados por meio do Coeficiente de Concordância Kappa, foram realizadas as comparações por meio do teste da proporção na associação entre os resultados do exame PCR em ambas as amostras, exsudato uretral e urina (Tabela 9).

Tabela 9 - Comparação entre as proporções dos resultados do exame PCR, no exsudato uretral e urina, de pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM.

| TESTE DIAGNÓSTICO | PCR Urina (%) | | Total | <i>p</i> * | |
|------------------------------|---------------|--------------|---------------|---------------|-------|
| | Positivo | Negativo | | | |
| <i>N. gonorrhoeae</i> | | | | | |
| PCR Exsudato (%) | Positivo | 51,06 | 4,26 | 55,32 | 0,836 |
| | Negativo | 2,13 | 42,55 | 44,68 | |
| | Total | 53,19 | 46,81 | 100,00 | |
| <i>C. trachomatis</i> | | | | | |
| PCR Exsudato (%) | Positivo | 21,28 | 10,64 | 31,92 | 0,354 |
| | Negativo | 2,13 | 65,96 | 68,09 | |
| | Total | 23,41 | 76,60 | 100,01 | |
| <i>M.genitalium</i> | | | | | |
| PCR Exsudato | Positivo | 4,26 | 0,00 | 4,26 | 1,000 |
| | Negativo | 0,00 | 95,74 | 95,74 | |
| | Total | 4,26 | 95,74 | 100,00 | |
| <i>U.urealyticum</i> | | | | | |
| PCR Exsudato | Positivo | 6,38 | 8,51 | 14,89 | 0,177 |
| | Negativo | 0,00 | 85,11 | 85,11 | |
| | Total | 6,38 | 93,62 | 100,00 | |
| <i>M. hominis</i> | | | | | |
| PCR Exsudato | Positivo | 0,00 | 4,26 | 4,26 | 0,148 |
| | Negativo | 0,00 | 95,74 | 95,74 | |
| | Total | 0,00 | 100,00 | 100,00 | |
| <i>U. parvum</i> | | | | | |
| PCR Exsudato | Positivo | 2,13 | 6,38 | 8,51 | 0,164 |
| | Negativo | 0,00 | 91,49 | 91,49 | |
| | Total | 2,13 | 97,87 | 100,00 | |
| <i>T.vaginalis</i> | | | | | |
| PCR Exsudato | Positivo | 0,00 | 0,00 | 0,00 | - |
| | Negativo | 0,00 | 100,00 | 100,00 | |
| | Total | 0,00 | 100,00 | 100,00 | |

*Valores de *p* são significativos para *p* < 0,05 (5%)

Teste da proporção

Dentre os 170 pacientes incluídos no estudo, 100 (58,8%) apresentaram cura clínica da uretrite com o tratamento de primeira linha preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil. Em três (1,8%) enfermos foi empregada medicação de segunda linha com resolução clínica do quadro; um (0,6%) paciente não respondeu as

medicações de primeira e segunda linha. Dentre os 170 pacientes, 66 (38,8%) não retornaram à FUAM sete dias após a instituição do tratamento de primeira linha, o que foi considerado como abandono de tratamento (tabela 10).

Tabela 10 – Desfecho clínico de 170 pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM.

| DESFECHO CLÍNICO | n | % |
|-------------------------|----------|----------|
| Cura | 100 | 58.8 |
| Sem cura | 1 | 0.6 |
| Segunda linha | 3 | 1.8 |
| Abandono de tratamento | 66 | 38.8 |

5 DISCUSSÃO

De acordo com a literatura consultada, esse é o primeiro estudo, realizado no Brasil, que utilizou a PCR, em amostras de exsudato uretral, para a identificação dos principais agentes etiológicos de corrimento uretral em pacientes do sexo masculino (20-23).

Dentre os principais fatores de risco para as IST estão idade entre 20 e 35 anos, multiplicidade de parceiros, relacionamento entre HSH e história pregressa de IST (1,2,15,20). Os achados da presente investigação corroboram com essas observações. Dentre os 170 pacientes estudados, verificou-se que idade inferior a 30 anos constituiu fator de risco para a infecção por *N. gonorrhoeae*. A maioria desses pacientes relatava uso eventual de preservativo (76,6%), história pregressa de IST (55,3%) e mais de um parceiro sexual nos últimos 3 meses (54,1%).

A coinfeção com o HIV foi diagnosticada em 8 (4,9%) dos pacientes estudados. Sabe-se que a presença (9,10) ou história pregressa (16) de corrimento uretral aumenta a chance de transmissão de HIV, nos homens. Nas Cidades do Cabo e Johannesburgo, África do Sul, a incidência de HIV, nessa população, foi 23,8% e 38,6%, respectivamente (6). Na Índia, 32,2% dos pacientes estavam coinfectados com HIV no momento do diagnóstico do corrimento uretral (9). No Zimbábue, 28,5% dos homens com corrimento uretral apresentavam HIV; no entanto, dentre os homens com úlcera genital, a coinfeção foi maior, 45,2% (18). Nos países desenvolvidos, tais como Itália (19) a coinfeção com o HIV, em homens com uretrite, foi menos frequente (4,1%).

Dentre os 170 pacientes estudados, os agentes etiológicos de corrimento uretral mais identificados, isoladamente e em associação, foram a *N. gonorrhoeae* e a *C. trachomatis*. Esses dois patógenos foram identificados nas amostras de 131 (77,05%) pacientes, sendo que 46 (27,05%) apresentaram somente *N. gonorrhoeae* e 13 (7,6%), *C. trachomatis*. Em países desenvolvidos, como os Estados Unidos (60), Japão (35), Austrália (70,78) e Estônia (40), Inglaterra (34) a *C. trachomatis* tem sido mais frequentemente identificada do que a *N. gonorrhoeae*.

No presente estudo, realizado em Manaus, a principal associação de agentes etiológicos em homens com corrimento uretral foi composta pelas bactérias *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* (12,4%). Esse dado é pouco superior aos identificados em Baltimore, Estados Unidos (5,9%) (60) em Israel (5,9%) (65) e em comunidades aborígenas, na Austrália (4,1%) (71). No entanto, estudo realizado em diferentes unidades federativas dos Estados Unidos mostrou que a associação entre essas duas bactérias nesse grupo de pacientes foi superior (20%) (55) do que a evidenciada no presente estudo. Outro estudo realizado em 14 centros de detenção juvenil, nos EUA, observou que 51% dos adolescentes do sexo masculino com *N. gonorrhoeae* estavam coinfectados com *C. trachomatis* (56). Na Itália, entre 157 pacientes masculinos com uretrites; 30,1% dos pacientes com *C. trachomatis* estavam coinfectados com *N. gonorrhoeae* (57).

Outro aspecto importante do presente estudo consiste na identificação, em pacientes do sexo masculino com corrimento uretral, de outras coinfeções como *N. gonorrhoeae* e HSV tipo 2 (11 pacientes; 6,5%); *N. gonorrhoeae* e *U. urealyticum* (9; 5,3%); *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e HSV tipo 2 (4; 2,4%) e *C. trachomatis* e *U. urealyticum* (3; 1,8%). Associações de *T. vaginalis* com *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* (71), *U. urealyticum* e *M. genitalium* (72) e *C. trachomatis* e *U. urealyticum* (69) já foram demonstradas, em casos de corrimento uretral.

Na presente investigação, além da *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, foram identificados ainda, isoladamente ou em associação com outros patógenos: *U. urealyticum* (29 pacientes; 17%), *M. genitalium* (11; 6,5%), *U. parvum* (10; 5,9%) e *M. hominis* (7; 4,1%). Bactérias dos gêneros *Mycoplasma* (72-75) e *Ureaplasma* (36,37,39,58,59,66,76-79) tem sido identificadas como importantes causas de UNG, particularmente o *M. genitalium* e o *U. urealyticum*.

Em relação as demais espécies de *Mycoplasma* e *Ureaplasma*, ainda persistem dúvidas do papel etiopatogênico dessas nas uretrites (61,76,80,81). Em estudo com grupo de pacientes com uretrite e sem essa condição clínica, *U. parvum*, *M. hominis*, *H. influenzae* e HSV tipo 1 foram identificados, nas amostras de swab uretral, em proporções semelhantes, em ambos os grupos (37). No presente estudo,

apesar da identificação por PCR, em alguns casos isoladamente, não é possível definir se esses patógenos são realmente causadores de uretrites não gonocócicas. Outros estudos serão necessários para investigar essa possibilidade.

Dentre os 111 pacientes com corrimento uretral que realizaram PCR para HSV do tipo 2, esse exame foi positivo em 24 (21,6%) enfermos, isoladamente ou em associação com outros patógenos. É discutível o papel desse vírus na etiologia das uretrites, podendo ser agente causal ou oportunista. Na literatura, há dados similares aos do presente estudo em relação à identificação do HSV do tipo 2 em corrimentos uretrais (43,44).

A ausência de identificação do *T. vaginalis*, por PCR, dentre as amostras dos 170 pacientes investigados deve ser ressaltada. Em alguns países africanos esse patógeno é o agente etiológico em até 17% dos casos estudados (51,52,53) Na Suécia (48), Japão (49,50), Inglaterra (34,54) e Brasil (21), o *T. vaginalis* é raramente identificado nos pacientes com uretrite. Resultado semelhante à presente pesquisa foi relatado, em Israel, por Gottemann e colaboradores, em 2017; nesse estudo não foi identificado nenhum caso de corrimento uretral causado por *T. vaginalis* (70). O papel etiopatogênico desse patógeno nas uretrites ainda é controverso (54,82).

Atualmente, é empregado, no Brasil, como tratamento de primeira linha para o corrimento uretral em pacientes do sexo masculino, a ceftriaxona e a azitromicina. A primeira droga tem ação sobre a *N. gonorrhoeae* e a segunda sobre a *C. trachomatis*, os principais agentes etiológicos do corrimento uretral masculino (20). No entanto, deve-se salientar que a azitromicina tem ação também sobre o *U. urealitycum* e *U. parvum* (83,84). Dessa forma, essa droga seria também efetiva no tratamento das uretrites causadas por esses agentes isoladamente ou em associação.

Nesse estudo, 131 (77,0%) pacientes apresentaram, nas amostras de corrimento uretral, *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, isoladamente, em associação ou com outros patógenos. Em outros 13 (7,6%) enfermos foram identificados *U. urealitycum* e *U. parvum*. Dessa forma, a combinação das drogas ceftriaxona e

azitromicina seria eficaz em 144 (84,7%) dos pacientes incluídos no estudo. Face ao elevado número de participantes que não retornaram ao ambulatório de IST (66; 38.8%), essa constatação não pode ser observada.

Nesse trabalho, houve concordância quase perfeita e significativa entre os resultados dos exames convencionais, cultura e exame de Gram, com a PCR para a identificação da *N. gonorrhoea*. Esse resultado demonstra confiabilidade nos resultados dos exames convencionais no diagnóstico desse patógeno, fato relevante, principalmente em países em desenvolvimento, sem acesso a métodos mais onerosos. Resultados semelhantes entre cultura e PCR de exsudato uretral, na identificação da *N. gonorrhoea*, já foram relatados na literatura (85,86). No entanto, deve-se lembrar que, no presente estudo, sem o uso da PCR, a coinfeção com outros patógenos não seria diagnosticada em 56 (33%) pacientes e, em 68 (40%) enfermos, não haveria identificação do agente etiológico da uretrite.

Dentre os pacientes que realizaram PCR nas amostras de exsudato uretral e urina, a concordância foi forte para *C. trachomatis* e quase perfeita e significativa na identificação dos patógenos *N. gonorrhoea* e *M. genitalium*. Na Dinamarca, estudo conduzido em homens e mulheres, demonstrou maior sensibilidade na detecção de *C. trachomatis* e *M. genitalium*, por PCR, nas amostras de urina em comparação as de exsudato uretral e cervical (87).

6 CONCLUSÃO

- Dentre os 170 pacientes estudados, 80 (47,1%) apresentavam idade entre 20 e 29 anos. A maioria desses enfermos relatava uso eventual de preservativo (76,6%), história pregressa de IST (55,3%) e mais de um parceiro sexual nos últimos 3 meses (54,1%).
- No presente trabalho, em 102 pacientes (60%) foi identificada, pela PCR, isoladamente ou em associação com outros agentes etiológicos, a *N. gonorrhoeae*.
- A identificação das bactérias *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, isoladamente, em associação entre si e com outros patógenos, em 131 pacientes (77%) justifica o emprego da atual combinação de antibióticos de primeira linha, ceftriaxona e azitromicina, no tratamento do corrimento uretral (abordagem sindrômica).
- O HSV tipo 2 foi identificado em mais de 21% dos 111 pacientes submetidos à análise para o diagnóstico desse patógeno. No momento, não há evidências científicas que permitam afirmar que esse vírus é agente etiológico de corrimento uretral ou apenas oportunista da mucosa uretral.
- Diferentes espécies das bactérias *Mycoplasma* e *Ureaplasma* foram identificadas, por PCR, isoladamente ou em associação com outros patógenos, nas amostras de corrimento uretral de 55 pacientes (32,3%). Esses resultados necessitam de melhores estudos para se estabelecer a importância desses agentes como causadores de corrimento uretral.
- Não foi identificado, nas amostras dos 170 pacientes estudados, o protozoário *T. vaginalis*, o que sugere a exclusão do tratamento direcionado a esse patógeno nos casos de falha terapêutica da primeira linha de tratamento do corrimento uretral.

- Houve concordância entre os resultados da cultura e exame de Gram quando comparados aos pacientes com *N. gonorrhoeae*. Os exames de PCR para a identificação de *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e *M. genitalium*, realizados nas amostras de exsudato uretral e urina, tiveram resultados semelhantes.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Sexually transmitted infections. Geneva: WHO; 2019 [citado em 15 maio 2020]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329888/WHO-RHR-19.22-eng.pdf?ua=1>.
2. Ahrens P, Frolund M, Abu Al Soud A, et al. Bacteria in the first-void urine of urethritis patients and healthy controls analyzed by 454 high throughput sequencing. San Francisco, CA: *American Society for Microbiology* 2012: C2282.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;**64**:3.
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico Aids/DST; 2011. [citado em 12 março 2020]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/node/76>.
5. World Health Organization. Report on Global of sexually transmitted infection surveillance - 2018. Geneva: WHO; 2018. [citado em 15 maio 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/stis-surveillance-2018/en/>
6. Low N, Broutet N, Adu-Sarkodie Y, et al. Global control of sexually transmitted infections. *Lancet* 2006;**368**:2001.
7. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections. methods and results, used by WHO to generate 2005 estimates. Geneva: WHO; 2011.
8. World Health Organization, Press release, WHO/64. Sexually transmitted diseases three hundred and thirty-three millions new, curable cases in 1995. Genebra: OMS; 1995.
9. Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA, Kazembe P, Dyer JR, Daly CC et al. Resolution of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. *Lancet* 1997;**349**:1868-73.

10. Johnson LF, Lewis DA. The effect of genital tract infections on HIV-1 shedding in the genital tract: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2008;**35**:946-59.
11. Rietmeijer CA, Mungati M, Machiha A, Mugurungi O, Kupara V, Rodgers L, Kilmarx PH, Roloff AH, Gonese E, Tippet-Barr BA, Shambira G, Lewis DA, Handsfield HH, Tshimanga M. The Etiology of Male Urethral Discharge in Zimbabwe: Results from the Zimbabwe STI Etiology Study. *Sex Transm Dis* 2018;**45**:56-60.
12. Mhlongo S, Magooa P, Müller EE, Nel N, Radebe F, Wasserman E, Lewis DA. Etiology and STI/HIV coinfections among patients with urethral and vaginal discharge syndromes in South Africa. *Sex Transm Dis* 2010;**37**:566-70.
13. Laga M. Epidemiology and control of sexually transmitted diseases in developing countries. *Sex Transm Dis* 1994;**21**:45-50.
14. Wasserheit JN. Epidemiological synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infections and other sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis* 1992;**19**:61-77
15. Fleming DT, Wasserheit JN. HIV from epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases sexual transmission of infection. *Sex Transm Infect* 1999;**75**:3-17
16. McKinnon LR, Gakii G, Juno JA, Izulla P, Munyao J, Ireri N, Kariuki CW, Shaw SY, Nagelkerke NJ, Gelmon L, Musyoki H, Muraguri N, Kaul R, Lorway R, Kimani J. High HIV risk in a cohort of male sex workers from Nairobi, Kenya. *Sex Transm Infect* 2014;**90**:237-42.
17. WHO. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: overviews and estimates. WHO/HIV_AIDS/2001.02 Geneva: WHO, 2001.
18. Vuylsteke B. Current status of syndromic management of sexually transmitted infections in developing countries. *Sex Transm Infect* 2004;**80**:333-4.
19. WHO Study Group on Management of Sexually Transmitted Diseases Patients. WHO Technical Report Series, 810: Management of Patients with Sexually Transmitted Diseases: report of a WHO group. Geneva: World Health Organization; 1990.

20. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília; 2020. [citado em 20 abril 2020]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>.
21. Moherdau F, Vuylsteke B, Siqueira LFG, Santos Jr. MQ, Jardim ML, Sardinha, JC et al. Validation of national algorithms for the diagnosis of sexually transmitted diseases in Brasil: results from a multicentre study. *Sex Transm Infect* 1998;**74**:38-43.
22. Menezes Filho JR, Sardinha JCG, Galban E, Saraceni V, Talhari C. Efetividade da Abordagem Sindrômica em homens com corrimento uretral em Amazonas, Brasil. *An Bras Derm* 2017;**92**:779-84.
23. Clark JL, Lescano AG, Konda KA, Leon SR, Jones FR, Klausner JD, Coates TJ, Caceres CF; NIMH International Collaborative HIV/STD Prevention Trial. Syndromic management and STI control in urban Peru. *PLoS One* 2009;**4**:e7201.
24. Pettifor A, Walsh J, Wilkins V, Raghunathan P. How effective is syndromic management of STI? *Sex Transm Dis* 2000;**27**:371-85.
25. Mathews C, van Rensburg A, Coetzee N. The sensitivity of a syndromic management approach in detecting sexually transmitted diseases in patients at a public health clinic in Cape Town. *S Afr Med J* 1998;**88**:1337-40.
26. Wang, Q; Yang, P; Zhong, M e Wang, G. Validation of diagnostic algorithms for syndromic management of sexually transmitted diseases. *Chin Med J* 2003;**116**:181-6.
27. Di Carlo A. Sexually transmitted diseases syndromic approach: urethral discharge. *G Ital Dermatology Venereol* 2012;**147**:389-94.
28. Liu H, Jamison D, Li X, Ma E, Yin Y, Detels R. Is Syndromic management better the current approach for treatment of stds in China? Evaluation of the cost-effectiveness of syndromic management for male STD patients. *Sex Transm Dis* 2003;**30**:327-30.

29. Tsai CH, Lee TC, Chang HL, Tang LH, Chiang CC, Chen KT. The cost-effectiveness of syndromic management for male sexually transmitted disease patients with urethral discharges symptoms and genital ulcer disease in Taiwan. *Sex Transm Infect* 2008;**84**:400-4.
30. Khan MA, Javed W, Ahmed M, Walley J, Munir MA. Sexually transmitted disease syndromic case management through public sector facilities: development and assessment study in Punjab Pakistan. *Ann Glob Health* 2014;**80**:486-92.
31. Mayaud P, Ka-Gina G, Grosskurth H. Effectiveness, impact and cost of syndromic management of sexually transmitted diseases in Tanzania. *Int J STD AIDS* 1998;**9**:11-4.
32. Barbosa MJ, Moherdau F, Pinto VM, Ribeiro D, Cleuton M, Miranda AE. Prevalence of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection in men attending STD clinics in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010;**43**:500-3.
33. Gupta CM, Sanghi S, Sayal SK, Das AL, Prasad GK. Clinical and bacteriological study of urethral discharge. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2001;**67**:185-7.
34. Khatib N, Bradbury C, Chalker V, Koh GC, Smit E, Wilson S, Watson J. Prevalence of *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in men with urethritis attending urban sexual health clinic. *Int J STD AIDS* 2015;**26**:388-92.
35. Ito S, Hanaoka N, Shimuta K, Seike K, Tsuchiya T, Yasuda M, et al. Male non-gonococcal urethritis: from microbiological etiologies to demographic and clinical features. *Int J Urol* 2016;**23**:325-31.
36. Kularatne RS, Niit R, Rowley J, Kufa-Chakezha T, Peters RPH, Taylor MM, Johnson LF, Korenromp EL. Adult gonorrhoea, chlamydia and syphilis prevalence, incidence, treatment and syndromic case reporting in South Africa: Estimates using the Spectrum-STI model, 1990-2017. *PLoS One* 2018;**13**:e0205863.
37. Couldwell D, Gidding H, Freedman E, McKechnie M, Biggs K, Sintchenko V, et al. *Ureaplasma urealyticum* is significantly associated with non-gonococcal urethritis in heterosexual Sydney men. *Int J STD AIDS* 2010;**21**:337-41.

38. Wetmore C, Manhart L, Lowens M, Golden M, Whittington W, Xet-Mull A, et al. Demographic, behavioral, and clinical characteristics of men with nongonococcal urethritis differ by etiology: a case-comparison study. *Sex Transm Dis* 2011;**38**:180–6.
39. Deguchi T1, Shimada Y2, Horie K3, Mizutani K3, Seike K3, Tsuchiya T3, Yokoi S3, Yasuda M3 IS. Bacterial loads of *Ureaplasma parvum* contribute to the development of inflammatory responses in the male urethra. *Int J STD AIDS* 2015;**26**:1035–9.
40. Tjagur S, Mändar R, Punab M. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and other sexually transmitted infections causing urethritis among high-risk heterosexual male patients in Estonia. *Infect Dis* 2018;**50**:133–9.
41. Schwebke J, Rompalo A, Taylor S, A AS, Martin D, Lopez L, et al. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2011;**52**:163–70.
42. Ross J DC, Jensen J S. *Mycoplasma genitalium* as a sexually transmitted infection: implications for screening, testing, and treatment. *Sex Transm Infect* 2006;**82**:269–71.
43. Ito S, Yasuda M, Kondo H, Yamada Y, Nakane K, Mizutani K, tsuchiya T, Yokoi S, Nakano M, Deguchi T. Clinical courses of Herpes simplex virus-induced urethritis in men. *J Infect Chemother* 2017;**23**:717-9.
44. Ong JJ, Morton AN, Henzell HR, Berzins K, druce J, Fairley CK, Bradshaw CS Read TR, Hocking JS, Chen MY. Clinical characteristics of Herpes simplex virus urethritis compared with chlamydia urethritis among men. *Sex Transm Dis* 2017;**44**:121-5.
45. Tabrizi SN, Ling AE, Bradshaw CS, fairley CK, Garland SM. Human adonoviruses types associated with non-gonococcal urethritis. *Sex Health* 2007;**4**:41-4.
46. Tonsberg E, Hartgill U. The urethral smear as a tool in diagnosing adenovirus-induced urethritis. *Int J STD AIDS* 2014;**25**:1047-9.

47. Bradshaw C, Tabrizi S, Read T, Garland S, Hopkins C, Moss L, et al. Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. *J Infect Dis* 2006;**193**:336–45.
48. Pellrud H, Golparian D, Nilsson C, Falk M, Fredlund H, Unemo M. *Trichomonas vaginalis* infections are rare among young patients attending an STI clinic in Sweden. *Acta Derm Vener* 2015;**95**:343–4.
49. Maeda S, Kubota Y, Senda Y, Tamaki M, Yasuda M, deguchi T. Failure to detect urethral *Trichomonas vaginalis* in Japanese men with or without urethritis. *Int J Urol* 2006;13:1418-20.
50. Seike K, Maeda S, Kubota Y, Tamaki M, Yasuda M, deguchi T. Prevalence and morbidity of urethral *Trichomonas vaginalis* in Japanese men with or without urethritis. *Sex Transm Infect* 2013;**89**:528-30.
51. Watson-Jones D, Mugeye K, Mayaud P, Ndeki L, Todd J, Mosha F, et al. High prevalence of trichomoniasis in rural men in Mwanza, Tanzania: results from a population based study. *Sex Transm Infect* 2000;**76**:355-62.
52. Price MA, Zimba D, Hoffman IF, Kaydos-Daniels SC, Miller WC, Martinson F, Chilongozi D, Kip E, Msowoya E, Hobbs MM, Kazembe P, Cohen MS. Addition of treatment for trichomoniasis to syndromic management of urethritis in Malawi: a randomized clinical trial. *Sex Transm Dis* 2003;**30**:516-22.
53. Pepin J, Sobeia F, Deslandes s, Alary M, Wegner K, Khonde N, Kintin F, Kamuragiye A, Sylla M, Zerbo PJ, Baganizi E, Koné A, Kane F, Masse B, Viens P, Frost E. Etiology of urethral discharge in West Africa: the role of mycoplasma genitalium and trichomonas vaginalis. *Bull World Health Organ* 2001;**79**:118-26.
54. Ng A, Ross JD. *Trichomonas vaginalis* infection: how significant is it in men presenting with recurrent or persistent symptoms of urethritis? *Int J STD AIDS* 2016;**27**:63-5.
55. Lyss S, Kamb M, Peterman T, Moran J, Newman D, Bolan G, et al. Chlamydia trachomatis among patients with and treated for Neisseria gonorrhoeae in sexually transmitted disease clinics in the United States. *Ann Intern Med* 2003;**139**:178–85.

56. Kahn R, Mosure D, Blank S, Kent C, Chown J, Boudov M, Brock J, Tulloch S. Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae prevalence and coinfection in adolescents entering selected US juvenile detention centers, 1997-2002. *Sex Transm Dis* 2005;**32**:255-9.
57. Donati M, Di Francesco A, D'Antuono A, Pignanelli S, Shurdhi A, Moroni A, Baldelli R, Cevenini R. Chlamydia Trachomatis Serovar Distribution and Other Concurrent Sexually Transmitted Infections in Heterosexual Men With Urethritis in Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;**28**:523-6.
58. Kiliç D, Basan MM, Kaygusuz S, Yilmaz E, Basan H, Batislam E. Prevalence and treatment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in patients with non-gonococcal urethritis. *J Infect Dis* 2004;**57**:17-20.
59. Yokoi S, Maeda S, Kubota Y, Tamaki M, Mizutani K, Yasuda M, et al. The role of mycoplasma genitalium and Ureaplasma urealyticum biovar 2 in postgonococcal urethritis. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:866–71.
60. Gaydos C, Maldeis N, Hardick A, Hardick J, Quinn T. Mycoplasma genitalium compared to Chlamydia, gonorrhoea and Trichomonas as an aetiological agent of urethritis in men attending STD clinics. *Sex Transm Infect* 2009;**85**:438–40.
61. Plantamura J, Bigaillon C, Bousquet A, Delaune D, Larréché S, Bugier S, Mérens A, Ficko C. Mycoplasma genitalium: a mycoplasma still underestimated. 2017;**75**:209-214
62. ECDC. Stockholm:2016. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe 2014. [citado em 15 maio 2019]. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/gonococcal-antimicrobial-susceptibility-surveillance-europe-2014.pdf>.
63. Sethi S, Singh G, Samanta P, Sharma M. Mycoplasma genitalium: an emerging sexually transmitted pathogen. *J Med Res* 2012;**136**:942-55.
64. Andersen B, Sokolowski I, Ostergaard L, Kjolseth Moller J, Olesen F, Jensen JS. Mycoplasma genitalium: prevalence and behavioural risk factors in the general population. *Sex Transm Infect* 2007;**83**:237-41.

65. Gottesman T, Yossepowitch O, Samra Z, Rosenberg S, Dan M. prevalence of *Mycoplasma genitalium* in men with urethritis and in high risk asymptomatic males in Tel Aviv: a prospective study. *J STD AIDS* 2017;**28**:127-32.
66. Ito S, Tsuchiya, Yasuda M, Yokoi S, Nakano M, Deguchi T. Prevalence of genital *Mycoplasma* and *ureaplasma* in men younger 40 years-of-age with acute epididymitis. *Int J Urol* 2012;**19**:234-8.
67. Seña AC, Lensing S, Rompalo A, et al. Chlamydia trachomatis, *Mycoplasma genitalium*, and *Trichomonas vaginalis* infections in men with nongonococcal urethritis: predictors and persistence after therapy. *J Infect Dis* 2013;**206**:357-65.
68. Vesic S, Vukicevic J, Gvozdenovic E, Skijevec D, Janosevic S, Medenica L. Chlamydia trachomatis and urogenital mycoplasma in nonconococcal urethritis in men. *Med Pregl* 2010;**63**:47-50.
69. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Brasil. Técnicas para coleta de secreções, 2001. [citado em 10 de dezembro 2018]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/118tecnicas_coleta.pdf
70. Chen W, Connor S, Gunathilake M. Men at Risk of Gonococcal Urethritis: A Case-Control Study in a Darwin Sexual Health Clinic. *BMC Infect Dis* 2019;**19**:991.
71. Guy R, Ward James, Wand H, Rumbold A, Garton L, Hengel B, Silver B, Taylor-Tomson D, Mcgregor S, Dyda A, Fairlay C, Maher L, Donovan B, Kaldor J. Coinfection with *Clamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and *trichomonas vaginalis*: a cross-sectional analysis of positivity and risk factors in remote Australian Aboriginal communities. *Sex Transm Infect* 2015;**91**:201-6.
72. Yokoi S, Maeda S, Kubota Y, Tamaki M, Mizutani K, Yasuda M. The role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* biovar 2 in posgonococcal urethritis. *Clin Infect Dis* 2007; **45**:866-71.
73. Maeda S, Deguchi T, Ishiko H, Matsumoto T, Naito S, Kumon H, Tsukamoto T, Onodera S, Kamidono S. Detection of *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* (biovar 1) and *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2) in patients with non-gonococcal urethritis using polymerase chain reaction-microtiter plate hybridization. *Int J Urol* 2004;**11**:750-4.

74. Bjornelius E, Lidbrink P, Jensen JS. Mycoplasma genitalium in non-gonococcal urethritis- a study in Swedish male STD patients. *Int J STD AIDS* 2000;**11**:292-6.
75. Jensen JS, Uldum SA, Søndergård-Andersen J, Vuust J, Lind K. Polymerase chain reaction for detection of Mycoplasma genitalium in clinical samples. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:46-50.
76. Yoshida T, deguchi T, meda S, Kubota Y, Tamaki M, Yokoi S, et al. Quantitative detection of Ureaplasma parvum (biovar 1) and Ureaplasma urealyticum (biovar 2) in urine specimens from men with and without urethritis by real-time polymerase chain reaction. *Sex Transm Dis* 2007;**34**:416-9
77. Shimada Y, Ito S, Mizutani K, Sugawara T, Seike K, Tsuchiya T, et al. Bacterial loads of Ureaplasma urealyticum contribute to development of urethritis in men. *Int J STD AIDS* 2014;**25**:294-8.
78. Coudwell DL, Gidding HF, freedman EV, Mckechnie ML, Biggs K, Sinthchenko V, Gilbert GL. Ureaplasma urealyticum is significantly associated with non-gonococcal urethritis in heterosexual Sydney men. *Int J STD AIDS* 2010;**21**:337-41.
79. Kilmarx PH, Gonese E, Lewis DA, Chirenje ZM, Barr BAT, Latif AS, Gwanzura L, Handsfield HH, Machiha A, Mugurungi O, Rietmeijer CA. HIV infection in patients with sexually transmitted infections in Zimbabwe - Results from the Zimbabwe STI etiology study. *PLoS One* 2018;**13**:e0198683.
80. Ox C, Mckenna JP, Watt AP, Coyle PV. Ureaplasma parvum and Mycoplasma genitalium are found to be significantly associated with microscopy-confirmed urethritis in a routine genitourinary medicine setting. *J STD AIDS* 2016;**27**:861-7.
81. Deguchi S, Shimada Y, Horie K, Mizutani K, Seike K, Tsuchiya T, Yokoi S, Yasuda M, Ito S. Bacterial loads of Ureaplasma parvum contribute to the development of inflammatory in the male urethra. *J STD AIDS* 2015;**26**:1035-9.
82. Rossignol L, Feuillepain L, Ndeikoundam Ngangro N, Souty C, Fournet N, Le Strat Y, Baroux N, Hanslik T, Lot F, Blanchon T. Estimate of male urethritis incidences in France between 2007 and 2017 with a specific focus on Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, and Trichomonas vaginalis infections. *BMC Infect Dis* 2019;**19**:561.

83. Skiljevic D, Mirkov D, Vukicevic J. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in genital samples collected over 6 years at a Serbian university hospital. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016;**82**:37-41.
84. Kasprzykowska U, Sobieszcańska B, Duda-Madej A, Secewicz A, Nowicka J, Gościński G. A Twelve-Year Retrospective Analysis of Prevalence and Antimicrobial Susceptibility Patterns of *Ureaplasma* Spp. And *Mycoplasma Hominis* in the Province of Lower Silesia in Poland. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;**220**:44-9.
85. Skulska E, Mlynarczyk-Bonikowska B, Walthoffen WS, Mlynarczyk G, Malejczyk M, Majewski S. The comparison of Real-Time PCR and bacterial culture in laboratory diagnostics of gonorrhea in patients of Department of dermatology and venereology Medical University of Warsaw. *Med Dosw Mikrobiol* 2015;**67**:29-38.
86. Jahan F, Shamsuzzaman SM, Akter S. Diagnosis of common bacterial causes of urethritis in men by Gram stain, culture and multiplex PCR. *Malays J Pathol* 2014;**36**:175-80.
87. Jensen JS, Björnelius E, Dohn B, Lidbrink P. Comparison of first void urine and urogenital swab specimens for detection of *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* by polymerase chain reaction in patients attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis* 2004;**31**:499-507.

8 ANEXOS E APÊNDICES

8.1 APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado como voluntário a participar da pesquisa: “Frequência relativa de agentes etiológicos de corrimento uretral em homens atendidos em clínica especializada na cidade de Manaus, Amazonas, Brasil”.

Este estudo tem a finalidade de conhecer os agentes causadores do corrimento uretral na Fundação Alfredo da Matta, aqueles já bem conhecidos e os demais menos frequentes como responsáveis por essas infecções.

Os procedimentos de coleta do material dos corrimentos uretrais, são realizados através de swabs da uretra, uma única vez para o presente estudo, uma parte da amostra será enviada para análises laboratoriais mais modernos. Existe um desconforto mínimo para você que se submeter a coleta do material para o exame laboratorial, sendo que se justifica pelo benefício que um melhor diagnóstico trará a você. Todos os participantes serão atendidos e encaminhados a consulta com especialistas, como médicos, psicólogos, assistente sociais, enfermeiros técnicos de enfermagem e de laboratório, seguindo a rotina da clínica de IST da FUAM.

Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos critérios da Ética em Pesquisa com seres humanos conforme resolução no. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos a sua dignidade.

Você será esclarecido sobre a pesquisa em qualquer aspecto que você desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada e outra será fornecida a você.

A sua participação no estudo não terá nenhum tipo de despesa, bem como nada será pago pela sua participação no estudo.

Nome do pesquisador

Assinatura

Eu,.....

CPF:, fui informado dos objetivos da pesquisa acima, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. Os pesquisadores me certificaram de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Em caso de dúvidas poderei entrar em contato com:

Pesquisador principal: Lucilene Sales de Souza (981014747/36631007)

Pesquisador Orientador: José Carlos Gomes Sardinha (984471607)

Comitê de Ética em pesquisa: Rua Codajás 24, telefone: 36325800

Declaro que concordo participar desse estudo. Recebi uma cópia desse termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome do participante

Assinatura

Nome do pesquisador

Assinatura

Testemunha

8.3 ANEXO I – PARECER ÉTICO CEP / FUAM

FUNDAÇÃO ALFREDO DA
MATTA - FUAM



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Frequência relativa de agentes etiológicos de corrimento uretral em homens atendidos em clínica especializada na cidade de Manaus, Amazonas, Brasil

Pesquisador: LUCILENE SALES DE SOUZA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 52491215.2.0000.0002

Instituição Proponente: Fundação Alfredo da Matta

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.662.858

Apresentação do Projeto:

O projeto pretende determinar as frequências relativas dos diferentes agentes etiológicos causadores de uretrites em homens, por meio de realizar um estudo transversal descritivo de indivíduos com corrimento uretral, maiores de 18 anos atendidos no Ambulatório de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Fundação Alfredo da Matta (FUAM) em Manaus/Amazonas

Objetivo da Pesquisa:

Geral : Estimar a frequência relativa de cinco agentes etiológicos causadores de exsudato uretral em homens (N. gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis, Ureaplasma urealyticum e Mycoplasma hominis) em populações atendida no serviço de DST da FUAM em Manaus, Amazonas, no período de agosto de 2016 a fevereiro de 2017.

Específicos: Descrever as características clínicas e epidemiológicas mais frequentemente associadas às infecções por um ou mais agentes produtores de corrimento uretral;

Estimar a frequência de coinfeções; e

Estimar as taxas de concordância diagnóstica dos resultados dos testes de Reação da Cadeia de Polimerases (PCR) realizados no laboratório de referência Sabin, com os resultados dos testes sorológicos e microbiológicos realizados na Fundação Alfredo da Matta.

Endereço: Rua Codajás,24

Bairro: Cachoeirinha

CEP: 69.065-130

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3632-5872

Fax: (92)3632-5802

E-mail: cep@fuam.am.gov.br

**FUNDAÇÃO ALFREDO DA
MATTA - FUAM**

Continuação do Parecer: 1.662.858

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os autores o estudo proposto apresenta riscos relacionado com o desconforto doloroso (pequena intensidade) durante e após a introdução do swab com hastes. Risco este controlado visto que o mesmo se baseia em métodos de coleta laboratoriais realizados na rotina diária da clínica de DST da FUAM, para todos os pacientes atendidos nesta instituição.

Quanto aos benefícios são citados a ampliação do conhecimento em relação aos patógenos envolvidos na etiologia das infecções sexualmente transmissíveis na população estudada. Além da implantação e implementação de métodos diagnósticos mais precisos os agentes causadores das uretrites e, dessa forma, ampliar os conhecimentos dos patógenos envolvidos na etiologia das infecções sexualmente transmissíveis na nossa cidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para a clínica de DST na cidade de Manaus/AM e em especial na Fundação "Alfredo da Matta". Apresenta delineamento, método, amostragem, análise estatística, equipe, financiamento e cronograma compatíveis com os objetivos propostos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou Termo de Anuência de Setores da FUAM GLAB e DST;

Apresentou Termo de Anuência e Compromisso do Sr. Regis Torres (pesquisador) e neste projeto representante do laboratório Sabin, onde serão realizados testes de PCR;

Apresentou Termo de Anuência e Compromisso do Sra. Ana Cristina Zurra de Moraes (pesquisadora) e neste projeto realizará testes de PCR;

Apresentou TCLE, com as considerações realizadas por este CEP, na última apreciação;

Apresentou o PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO, com as considerações realizadas por este CEP.

Recomendações:

1) Retirar o período de estudo dos Objetivos nos dois arquivos: Projeto Completo e Informações Básicas do Projeto

Endereço: Rua Codajás,24**Bairro:** Cachoeirinha**CEP:** 69.065-130**UF:** AM**Município:** MANAUS**Telefone:** (92)3632-5872**Fax:** (92)3632-5802**E-mail:** cep@fuam.am.gov.br

**FUNDAÇÃO ALFREDO DA
MATTA - FUAM**



Continuação do Parecer: 1.662.858

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O protocolo de pesquisa sofreu adequações sugeridas por este CEP;

Recomenda-se retirar o período de estudo dos Objetivos nos dois arquivos: Projeto Básico (PB) e INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO,

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|-------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_618075.pdf | 03/08/2016 12:03:02 | | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE.docx | 03/08/2016 11:50:02 | LUCILENE SALES DE SOUZA | Aceito |
| Outros | TermoAnuencia_GLAB.pdf | 18/07/2016 10:07:37 | LUCILENE SALES DE SOUZA | Aceito |
| Outros | TermoAnuencia_GDST.pdf | 18/07/2016 10:07:04 | LUCILENE SALES DE SOUZA | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PESQUISA_VERSAO_8.doc | 18/07/2016 10:00:57 | LUCILENE SALES DE SOUZA | Aceito |
| Outros | TermoAnuenciaCompromissoRegisTorres.pdf | 18/07/2016 09:55:29 | LUCILENE SALES DE SOUZA | Aceito |
| Outros | TermoAnuenciaCompromissoAnaCristinaZurra.pdf | 18/07/2016 09:55:06 | LUCILENE SALES DE SOUZA | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TermoAnuenciaSinesioTalhari.pdf | 18/12/2015 18:10:27 | LUCILENE SALES DE SOUZA | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TermoAnuenciaPesquisadoresassinado.pdf | 18/12/2015 18:08:35 | LUCILENE SALES DE SOUZA | Aceito |
| Folha de Rosto | Termo_de_Anuencia.pdf | 29/10/2015 13:05:42 | LUCILENE SALES DE SOUZA | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Codajás,24

Bairro: Cachoeirinha

CEP: 69.065-130

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3632-5872

Fax: (92)3632-5802

E-mail: cep@fuam.am.gov.br

8.4 ANEXO II – ARTIGO CIENTÍFICO

Principais agentes etiológicos identificados em 170 homens com uretrite, atendidos na Fundação Alfredo da Matta de Dermatologia e Venereologia, Manaus, Amazonas, Brasil

Autores: Lucilene Sales de Souza, José Carlos Sardinha, Marcel Heibel, Mônica Nunes dos Santos, Sinésio Talhari, Carolina Talhari

Resumo

Introdução: As infecções sexualmente transmissíveis representam problema global de saúde pública. As uretrites estão entre as doenças mais comuns desse grupo de enfermidades, podendo ocasionar diversas complicações e facilitar a transmissão do vírus HIV. **Objetivos:** Investigar os principais agentes etiológicos causadores de uretrite em 170 homens atendidos na Fundação Alfredo da Matta, em Manaus, Amazonas. **Métodos:** Para a identificação dos agentes colheram-se exsudato uretral e urina. Foram realizados exame de Gram e cultura em meio de Thayer-Martin para *Neisseria gonorrhoeae* e PCR para *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* e herpes simples tipos 1 e 2. **Resultados:** Foram identificados *N. gonorrhoeae* em 102 (60,0%) enfermos, *C. trachomatis* em 50 (29,4%), *U. urealyticum* em 29 (17,0%), *M. genitalium* em 11 (6,5%), *U. parvum* em 10 (5,9%) e *M. hominis* em sete (4,1%). Herpes simples tipo 2 foi diagnosticado em 24 (21,6%) dos 111 pacientes que realizaram PCR para esse patógeno. Em 69 casos havia coinfeção; as mais frequentes foram: *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* em 21 (14,7%) enfermos; *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* em 21 (12,4%) enfermos; *N. gonorrhoeae* e herpes simples tipo 2 em 11 (6,5%) e *N. gonorrhoeae* e *U. urealyticum* em 9 (5,3%). **Conclusão:** *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum* e herpes simples tipo 2 foram os agentes patogênicos identificados com maior frequência no presente estudo. A principal coinfeção encontrada foi *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*. *T. vaginalis* e herpes simples tipo 1 não foram identificados em nenhum dos pacientes.

Limitações do estudo: não relevante.

Conflito de interesses: os exames de PCR para identificação de *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* e *Trichomonas vaginalis* foram realizados pelo Laboratório Sabin, por meio de convênio com a FUAM.

Palavras-chave: Infecções Sexualmente Transmissíveis; Uretrite; *Neisseria gonorrhoeae*; *Chlamydia trachomatis*; *Mycoplasma genitalium*; *Mycoplasma hominis*; *Ureaplasma urealyticum*; *Ureaplasma parvum*; *Trichomonas vaginalis*; Herpes simples tipos 1 e 2

Introdução

As infecções sexualmente transmissíveis (IST) representam problema global de saúde pública. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de um milhão de pessoas adquirem uma IST diariamente. Em 2016, houve 376 milhões de novos casos de infecção por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* e *Trichomonas vaginalis*.¹

As IST são afecções contagiosas, transmitidas, principalmente, por meio da relação sexual. Dentre os agentes causadores das IST destacam-se bactérias, fungos e protozoários. As IST podem estar associadas a infertilidade masculina e feminina, câncer, doença inflamatória pélvica, prostatite, epididimite e outras complicações.^{1,2} É bem conhecida a importância das IST como cofator na transmissão do HIV. Vários estudos evidenciaram a associação entre o corrimento uretral, úlceras genitais e condiloma com o aumento do risco de transmissão do HIV e modificação da evolução dessas infecções.³⁻⁷

Dentre as IST, a uretrite é uma das enfermidades mais comuns.¹ Na África do Sul, estima-se que, em 2017, ocorreram 1,42 milhão de casos de uretrite masculina causados pelo *N. gonorrhoeae* e 1,28 milhão por *C. trachomatis*.⁸

A uretrite é definida como inflamação da uretra, acompanhada ou não de exsudato uretral e, ao exame microscópico do esfregaço, presença de mais de cinco polimorfonucleares por campo examinado.² Entre os fatores de risco para as

uretrites estão: idade, entre 20 e 35 anos, multiplicidade de parceiros, homens que fazem sexo com homens (HSH) e indivíduos com antecedente de IST.^{1,3-8,9}

Os agentes mais comuns das uretrites são *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma genitalium*.^{2,5,6,9,10} *M. hominis*, *U. parvum*, herpes-vírus tipo 2, *Haemophilus influenza* e adenovírus também têm sido associados à etiologia das uretrites em homens.¹¹⁻¹³

No Brasil, há poucas investigações sobre a etiologia das uretrites. Estudo multicêntrico, realizado em Manaus, Recife, Belo Horizonte, São Paulo e Porto Alegre, em 1995, com 473 homens, identificou, por meio de exame de Gram e cultura para gonococo, *N. gonorrhoeae* em 44% das amostras; *C. trachomatis* em 7%; *N. gonorrhoeae* em associação com *C. trachomatis* em 11% e *T. vaginalis* em 2%.¹⁴ Dez anos depois, por meio de novo estudo com 767 homens apresentando IST, residentes em São Paulo, Rio de Janeiro, Porto Alegre, Goiânia, Fortaleza e Manaus, verificou-se, por meio de PCR, em amostras de urina, a presença de *N. gonorrhoeae* em 18,4% e *C. trachomatis* em 13,1% das amostras.¹⁵

Estudo conduzido em Manaus identificou, dentre 800 pacientes do sexo masculino com corrimento uretral, *N. gonorrhoeae* em 42,7% dos casos; *C. trachomatis* em 10,7%, infecção pelos dois patógenos em 7,3%; em 39,3% dos enfermos, o agente etiológico não foi identificado.¹⁶

Face ao reduzido número de investigações relativas às uretrites no Brasil, decidiu-se conduzir estudo para identificar os agentes etiológicos de 170 pacientes do sexo masculino com corrimento uretral. Os resultados dos principais aspectos relacionados a idade, fatores de risco, agentes etiológicos e coinfeções são apresentados nesse trabalho.

Métodos

Trata-se de estudo transversal descritivo e exploratório, realizado no período de novembro de 2015 a maio de 2016, em pacientes atendidos na FUAM, centro de referência para diagnóstico e tratamento de IST no estado do Amazonas. Foram incluídos pacientes do sexo masculino com corrimento uretral, sem tratamento prévio com antibiótico.

Quanto aos aspectos clínicos, seguiu-se a orientação do Ministério da Saúde,² avaliando-se a presença de exsudato uretral. Dados como idade da primeira relação sexual, orientação sexual, número de parceiros nos últimos três meses, história pregressa de IST, uso de medicamentos e frequência de utilização de preservativos também foram inseridos no protocolo configurado para esse projeto.

Após o exame clínico, foi realizada punção digital para os seguintes testes rápidos: HIV, Lues, hepatites B e C. Em caso de positividade do teste rápido para sífilis, colheu-se sangue para VDRL.² Os testes rápidos para HIV foram realizados com o kit *Tri Line* (Bioclin) e o kit *Imunoblot* rápido HIV (Biomanguinhos). Para testagem rápida de sífilis empregou-se o kit *Alere sífilis* (Alere-Abbott); para o VDRL, utilizou-se reagente da marca Laborclin. Os kits *Alere HCV* (Alere-Abbott) e *Vikia HBsAg* (Biomérieux) foram utilizados para os testes rápidos de hepatites B e C.

No mesmo dia do primeiro atendimento do paciente, foram coletadas duas amostras de exsudato uretral. Esse procedimento foi executado com o kit *Digene* (hc2 DNA *Collection Device*). Uma das amostras foi enviada para o laboratório da FUAM para a realização dos exames de Gram, cultura em meio de Thayer-Martin e PCR para herpes simples (HSV) tipos 1 e 2. A outra amostra foi enviada para o laboratório conveniado, em Manaus, para realização de PCR para *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *U. parvum*, *T. vaginalis*, *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*.

A amostra de urina foi coletada duas horas após a obtenção do exsudato uretral. Os pacientes foram orientados para, no momento da coleta da urina, recolher o prepúcio, desprezar o primeiro jato e coletar o jato médio. O material foi mantido refrigerado, a 7°C, até o envio ao laboratório conveniado.

Todos os pacientes foram tratados com azitromicina 1g, em dose única, e ciprofloxacino 500mg, também em dose única. No período de realização do estudo, o ciprofloxacino era o tratamento de primeira escolha para o *N. gonorrhoeae*.² Nos casos de persistência dos sintomas, após sete dias, foram utilizadas as drogas de segunda linha, indicadas para o tratamento do corrimento uretral masculino.²⁰

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FUAM (CAAE 52491215.2.0000.0002). Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

Foram incluídos 170 pacientes no estudo. A idade média dos enfermos era 27,7 anos e verificou-se que 96 (57,5%) casos iniciaram a vida sexual entre 15 e 19 anos de idade. Em relação ao número de parceiros nos últimos três meses, 60 (35,3%) declararam ter tido apenas um parceiro; 56 (32,9%) tiveram dois a quatro; 36 (21,2%), mais de cinco, e 18 (10,6%) informavam não ter tido parceiro nesse período (Tabela 1). Sobre a frequência do uso de preservativo durante as relações sexuais, 167 enfermos responderam a esse item do questionário: 128 (76,6%) utilizavam-no eventualmente e 32 (19,2%) nunca o usaram. Dentre os que referiram orientação sexual, 151 (90,4%) eram heterossexuais, nove (5,4%) declararam-se homens que fazem sexo com homens (HSH) e sete (4,2%) eram bissexuais (Tabela 1).

Do total de pacientes incluídos no estudo, 94 (55,3%) referiam IST progressiva, sendo 76 (75,2%) com histórico de corrimento uretral, 12 (11,9%) informavam ter tido condiloma, 8 (7,9%) referiam herpes, três (3,0%) tiveram sífilis e dois (2,0%), úlcera genital de etiologia desconhecida.

O exame de Gram foi realizado em 152 pacientes; desses, 94 (61,8%) tiveram resultado positivo para *N. gonorrhoeae*. A cultura para *N. gonorrhoeae* foi realizada em 153 pacientes; foi positiva em 82 (53,6%) casos e negativa em 71 (46,4%) (Tabela 2).

O teste rápido para sífilis foi realizado em 158 enfermos: 17 (10,8%) foram reagentes. Fez-se VDRL de 23 pacientes, sendo que 12 (52,2%) apresentaram resultado reagente.

Dentre os 164 pacientes que realizaram teste rápido para HIV, oito (4,9%) foram positivos. Um (0,6%) dos 157 pacientes que fizeram sorologia para hepatite C foi positivo, e a sorologia para hepatite B foi negativa em todos os 142 submetidos a esse exame (Tabela 2).

A PCR, realizada no exsudato uretral, identificou *N. gonorrhoeae* em 102 (60,0%) enfermos, *C. trachomatis* em 50 (29,4%), *U. urealyticum* em 29 (17,0%), *M. genitalium* em 11 (6,5%), *U. parvum* em 10 (5,9%) e *M. hominis* em sete (4,1%). O

T. vaginalis não foi identificado em nenhuma das amostras testadas. Em 23 (13,5%) doentes, não foi identificado nenhum dos patógenos testados. A PCR para HSV-2 foi realizada em 111 pacientes, sendo positiva em 24 (21,6%) amostras examinadas. A frequência dos patógenos identificados, isoladamente e em associação a outros, está listada na Tabela 3.

Em 21 (12,4%) pacientes foi identificada, pela PCR, nas amostras de exsudato uretral, associação de *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*. Dessa forma, 80 (47%) pacientes apresentavam infecção por *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, isoladamente ou em associação. Oito (4,7%) pacientes apresentaram coinfeção desses dois micro-organismos com mais um terceiro patógeno (Tabela 3).

As outras coinfeções mais frequentes foram: *N. gonorrhoeae* e HSV tipo 2 em 11 (6,5%) pacientes; *N. gonorrhoeae* e *U. urealyticum* em 9 (5,3%); *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e HSV tipo 2 em 4 (2,4%) e *C. trachomatis* e *U. urealyticum* em 3 (1,8%) (Tabela 3).

Dentre o total de pacientes incluídos no trabalho, o exame de PCR foi realizado nas amostras de urina de 47 pacientes. *N. gonorrhoeae* foi identificado em 25 (53,2%) pacientes, *C. trachomatis* em 11 (23,4%), *U. urealyticum* em três (6,4%), *M. genitalium* em dois (4,3%) e *U. parvum* em um (2,1%). Os patógenos *M. hominis* e *T. vaginalis* não foram identificados em nenhuma das amostras. Em cinco pacientes (10,6%), os exames foram negativos.

Com a finalidade de verificar as taxas de concordância entre os testes microbiológicos convencionais, exame de Gram e cultura para *N. gonorrhoeae* com a PCR (em exsudato) para o mesmo agente etiológico, foram considerados todos os 152 e 153 pacientes que realizaram ambos os métodos convencionais, respectivamente. Em relação ao exame de Gram e PCR para *N. gonorrhoeae*, foi observado coeficiente de Kappa de concordância de 0,83 (concordância quase perfeita e significativa; $p < 0,0001$). Resultado semelhante foi verificado entre cultura e PCR para *N. gonorrhoeae*: 0,87 (concordância quase perfeita e significativa; $p < 0,0001$).

Foi realizada ainda análise das taxas de concordância entre os testes diagnósticos de PCR nas diferentes amostras clínicas coletadas, exsudato uretral e urina. Para essa análise, foram considerados os 47 pacientes que realizaram ambos

os métodos diagnósticos. Concordância quase perfeita e significativa foi identificada para *M. genitalium* (100%) e *N. gonorrhoeae* (87,1%); forte e significativa para *C. trachomatis* (68,4%); moderada e significativa para *U. urealyticum* (56,1%); e razoável para *U. parvum* (56,1%) ($p < 0,0001$).

Dentre os 170 pacientes incluídos no estudo, 100 (58,8%) ficaram curados com o tratamento de primeira linha. Em três (1,8%) enfermos foi empregada medicação de segunda linha com resolução clínica do quadro; um (0,6%) paciente não respondeu às medicações de primeira e segunda linhas, e 66 (38,8%) não retornaram sete dias após a administração do tratamento de primeira linha, o que foi considerado como abandono de tratamento.

Não foi observada significância estatística nos resultados dos exames laboratoriais para os três principais agentes etiológicos das uretrites entre os pacientes com diferentes orientações sexuais.

Em relação ao comportamento das quatro variáveis referidas como de maior vulnerabilidade para IST (idade, orientação sexual, número de parceiros sexuais e passado venéreo),^{2,15} verificou-se que idade inferior a 30 anos constituiu fator de risco maior para a infecção por *N. gonorrhoeae* (OR= 3,08; IC 95%) ($p < 0,001$).

Discussão

De acordo com a revisão bibliográfica realizada, esse é o primeiro estudo brasileiro em que a PCR foi utilizada para a identificação dos principais agentes etiológicos de corrimento uretral em homens.¹³⁻¹⁵

Dentre os principais fatores de risco para as IST estão idade entre 20 e 35 anos, multiplicidade de parceiros, relacionamento entre HSH e história pregressa de IST,^{1,2,5} especialmente uretrite.¹⁷ Os achados da presente investigação corroboram essas observações; a maioria dos pacientes relatava uso eventual de preservativo (76,6%), história pregressa de IST (55,3%) e mais de um parceiro sexual nos últimos três meses (54,1%).

A coinfeção com o HIV foi diagnosticada em oito (4,9%) pacientes estudados. Sabe-se que a presença^{3,4} ou história progressa⁷ de corrimento uretral aumenta a chance de transmissão de HIV nos homens. Na Cidade do Cabo e em Johannesburgo, África do Sul, a incidência de HIV nessa população foi de 23,8% e 38,6%, respectivamente.⁶ Na Índia, 32,2% dos pacientes estavam coinfectados com HIV no momento do diagnóstico do corrimento uretral.⁹ No Zimbábue, 28,5% dos homens com corrimento uretral apresentavam HIV+; no entanto, dentre os homens com úlcera genital, a coinfeção foi maior: 45,2%.¹⁸ Nos países desenvolvidos, tais como Itália,¹⁹ a coinfeção com o HIV, em homens com uretrite, foi menos frequente (4,1%).

Em 152 enfermos, além da PCR, fez-se esfregaço para a identificação de diplococos Gram-negativos, verificando-se positividade em 94 (61,8%); 153 fizeram cultura, em meio de Thayer-Martin, havendo crescimento de *N. gonorrhoeae* em 82 (53,4%) casos. É importante enfatizar que, no presente estudo, sem o uso da PCR, a coinfeção com outros patógenos não seria diagnosticada em 56 (33%) pacientes, e, em 68 (40%) enfermos, não haveria identificação do agente etiológico da uretrite.

Os agentes etiológicos de corrimento uretral identificados com maior frequência por meio da PCR, isoladamente ou associados, foram *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*. Esses agentes foram observados nas amostras de 131 (77,05%) pacientes: 46 (27,05%) eram só portadores de *N. gonorrhoeae* e 13 (7,6%) tinham somente *C. trachomatis*. Esses resultados são similares aos relatados na Índia,⁹ África do Sul,⁸ Zimbábue⁵ e Israel.²⁰ Em países desenvolvidos, como os Estados Unidos,^{21,22} Japão,²³ Austrália,^{24,25} Estônia²⁶ e Inglaterra,⁹ o *C. trachomatis* é mais frequente que o *N. gonorrhoeae*.

A associação entre *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* foi identificada em 12,4% da amostra estudada. Esse achado é superior aos identificados em estudos realizados nos Estados Unidos (5,9%),²¹ Israel (5,9%)²⁰ e comunidades aborígenes da Austrália (4,1%).²⁷ Essa associação foi encontrada com maior frequência no Zimbábue (24,5%)⁵ e na Itália (30,1%).¹⁹

No presente estudo, além das bactérias *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, foram identificados, em amostras de exsudato uretral, isoladamente ou em

associação com outros patógenos: *U. urealyticum* (29 pacientes; 17%), *M. genitalium* (11; 6,5%), *U. parvum* (10; 5,9%) e *M. hominis* (7; 4,1%).

Dentre os 170 pacientes da presente investigação foram identificadas outras coinfeções, tais como *N. gonorrhoeae* e HSV tipo 2 (11 pacientes; 6,5%), *N. gonorrhoeae* e *U. urealyticum* (9; 5,3%), *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e HSV tipo 2 (4; 2,4%) e *C. trachomatis* associado a *U. urealyticum* (3; 1,8%). Associações de *T. vaginalis* com *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*;²⁷ *M. genitalium* e *N. gonorrhoeae*;²⁰ *M. genitalium* e *C. trachomatis*;^{21,28} e *C. trachomatis* e *U. urealyticum*^{28,29} já foram demonstradas em casos de corrimento uretral.

Bactérias dos gêneros *Mycoplasma* e *Ureaplasma* têm sido identificadas como importantes causas de uretrite não-gonocócica (UNG), particularmente o *M. genitalium*³⁰⁻³² e o *U. urealyticum*.^{8,28,30,32-34} Em relação às demais espécies de *Mycoplasma* e *Ureaplasma*, ainda persistem dúvidas do papel etiopatogênico dessas nas uretrites.^{33,35}

Em estudos com grupos de pacientes com uretrite e sadios, identificou-se *U. parvum*^{28,32} e *M. hominis*,²⁸ em ambos os grupos, em proporções semelhantes. Apesar da ambiguidade do papel etiopatogênico do *U. parvum*, estudo realizado com pacientes sintomáticos e assintomáticos, com PCR positiva para esse patógeno na urina, verificou correlação positiva entre o número de cópias de genes 16 S rRNA de *U. parvum* e contagem de polimorfonucleares na urina.³³ No presente estudo não é possível definir se o *M. hominis* e o *U. parvum* são, realmente, causadores de uretrites. É importante ressaltar que *U. parvum* e *M. hominis* fazem parte da microbiota da uretra.^{30,33} Portanto, outros estudos são necessários.

Dentre os 111 pacientes com corrimento uretral que realizaram PCR para HSV2, esse exame foi positivo em 24 (21,6%) enfermos, isoladamente ou em associação com outros patógenos. Na literatura, há relatos de que esses pacientes tendem a apresentar inflamação do meato urinário, disúria,³⁶ ulceração genital e linfadenopatia inguinal; a presença de exsudato uretral é menos comum quando comparada a pacientes com uretrite causada por *C. trachomatis*.³⁷

A ausência de identificação de *T. vaginalis*, pela PCR, dentre as amostras dos 170 pacientes investigados deve ser ressaltada. No Malawi, esse patógeno foi identificado em 17,3% dos casos estudados.³⁸ No Japão,³⁹ na Inglaterra⁹ e no Brasil,¹⁴ o *T. vaginalis* é raramente identificado nos pacientes com uretrite. Resultado semelhante à presente pesquisa foi relatado em Israel, por Gottemann e cols; nesse estudo não foi identificado nenhum caso de corrimento uretral causado por *T. vaginalis*.²⁰ O papel etiopatogênico desse patógeno nas uretrites é controverso.

Atualmente, é empregado, no Brasil, como tratamento de primeira linha para o corrimento uretral em pacientes do sexo masculino, a ceftriaxona e a azitromicina. A primeira droga tem ação sobre o *N. gonorrhoeae* e a segunda, sobre o *C. trachomatis*,² patógenos identificados em 131 (77%) pacientes do presente estudo. Deve-se salientar que a azitromicina tem ação também sobre o *U. urealitycum* e *U. parvum*.⁴⁰ No presente estudo, essas duas bactérias foram identificadas em 13 (7,6%) enfermos. Portanto, a combinação de drogas utilizadas no estudo seria, teoricamente, eficaz em mais de 84% da presente amostra. Face à elevada taxa de pacientes que não retornaram após o tratamento (38,8%), essa constatação não pôde ser observada.

A escolha do método diagnóstico das uretrites dependerá do contexto em que o paciente for atendido. Porém, quando houver disponibilidade, o exame de PCR seria o ideal pelo fato de, no mesmo material, serem investigados os demais agentes que possam estar associados ao *N. gonorrhoeae* ou, isoladamente, causar UNG. A cultura, em meio de Thayer-Martin, é também importante para a identificação do *N. gonorrhoeae*, particularmente nos casos com dúvida diagnóstica.

Dentre os pacientes que realizaram PCR nas amostras de exsudato uretral e urina, a concordância entre os resultados foi quase perfeita e significativa na identificação dos patógenos *N. gonorrhoeae* e *M. genitalium* e forte para *C. trachomatis*. A PCR na urina vem sendo realizada em vários centros^{30,33,35} e seria um exame factível quando não houver exsudato uretral evidente.

Conclusão

De acordo com os dados obtidos, verificou-se, nessa investigação, que os exames de Biologia Molecular, tais como a PCR, são importantes para o rápido e preciso diagnóstico dos agentes etiológicos das uretrites gonocócicas e não gonocócicas. Esses procedimentos possibilitam, também, o diagnóstico de coinfeções e tratamento adequado dos pacientes que não respondem às recomendações preconizadas nos fluxogramas para a abordagem sindrômica dos corrimentos uretrais.

No presente trabalho, foi demonstrada a presença de *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, isolados ou em associação, em 47% das amostras. Em 77% das amostras, esses agentes foram identificados, isoladamente, em associação entre si e com outros patógenos, o que justifica a manutenção da ceftriaxona e azitromicina como drogas de primeira linha no esquema terapêutico do corrimento uretral no Brasil. Face ao aumento dos casos de resistência do *N. gonorrhoeae* ao ciprofloxacino, esse antibiótico foi substituído pelo ceftriaxona em 2018.²

Os achados deste estudo indicam não haver necessidade de tratamento para *T. vaginalis* nos casos de falha terapêutica com a abordagem sindrômica, pois o mesmo não foi isolado em nenhum dos pacientes. Novos estudos são necessários para a comprovação deste achado.

Agradecimentos

Ao Laboratório Sabin pela realização dos exames de PCR para a detecção de *M. genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *U. urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *T. vaginalis*, *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*. Os autores agradecem ainda à Enrique Galban pelo apoio na análise estatística dos dados do estudo.

Tabelas:

Tabela 1 – Características epidemiológicas dos pacientes do sexo masculino, com uretrite, atendidos no ambulatório de IST da FUAM.

| CARACTERÍSTICAS | n* | % |
|--------------------------------------|-----------|----------|
| Faixa Etária | | |
| < 20 | 31 | 18,2 |
| 20 a 29 | 80 | 47,1 |
| 30 a 39 | 38 | 22,4 |
| 40 a 49 | 17 | 10,0 |
| > 49 | 4 | 2,4 |
| Idade da 1ª relação (n = 167) | | |
| < 15 | 66 | 39,5 |
| 15 a 19 | 96 | 57,5 |
| 20 a 23 | 5 | 3,0 |
| Não informados = 3 | | |
| Parceiros nos últimos 3 meses | | |
| Nenhum | 18 | 10,6 |
| 1 | 60 | 35,3 |
| 2 a 4 | 56 | 32,9 |
| ≥ 5 | 36 | 21,2 |
| Uso de Preservativo (n = 167) | | |
| Em todas as relações | 7 | 4,2 |
| Às vezes | 128 | 76,6 |
| Não usa | 32 | 19,2 |
| Não informados = 3 | | |
| Orientação sexual (n = 167) | | |
| HSH ativo | 1 | 0,6 |
| HSH passivo | 2 | 1,2 |

| | | |
|------------------------|-----|-----------------------|
| HSH ativo/passivo | 6 | 3,6 |
| Bissexual | 7 | 4,2 |
| Heterossexual | 151 | 90,4 |
| | | Não informados = 3 |
| Passado venéreo | | |
| Sim | 94 | 55,3 |
| Não | 76 | 44,7 |
| *n = 170 | | |

Tabela 2 – Resultados de exame de Gram, cultura para *N. gonorrhoeae*, testes para sífilis, HIV, hepatite B, hepatite C e VDRL, em pacientes do sexo masculino, com corrimento uretral, atendidos no ambulatório de IST da FUAM.

| EXAMES | n | RESULTADO | | | |
|-----------------------|-----|-----------|------|----------|-------|
| | | Positivo | % | Negativo | % |
| Exame de Gram | 152 | 94 | 61,8 | 58 | 38,2 |
| Cultura Para Gonococo | 153 | 82 | 53,6 | 71 | 46,4 |
| Teste Rápido Sífilis | 158 | 17 | 10,8 | 141 | 89,2 |
| VDRL | 23 | 12 | 52,2 | 11 | 47,8 |
| Teste Rápido HIV | 164 | 8 | 4,9 | 156 | 95,1 |
| Hepatite B | 142 | 0 | 0,0 | 142 | 100,0 |
| Hepatite C | 157 | 1 | 0,6 | 156 | 99,4 |

Tabela 3 - Agentes etiológicos e coinfeções identificados, pela PCR, nas amostras de exsudato uretral de 170 pacientes do sexo masculino, com corrimento uretral, atendidos no ambulatório de IST da FUAM.

| AGENTES ETIOLÓGICOS | n* | % |
|---|----|------|
| <i>N. gonorrhoeae</i> | 46 | 27,1 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> e <i>C. trachomatis</i> | 21 | 12,4 |
| <i>C. trachomatis</i> | 13 | 7,6 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> e HSV tipo 2 | 11 | 6,5 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> e <i>U. urealyticum</i> | 9 | 5,3 |
| <i>U. urealyticum</i> | 7 | 4,1 |
| <i>M. genitalium</i> | 5 | 2,9 |
| <i>U. parvum</i> | 5 | 2,9 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> e HSV 2 | 4 | 2,4 |
| <i>C. trachomatis</i> e <i>U. urealyticum</i> | 3 | 1,8 |
| HSV tipo 2 | 2 | 1,2 |
| <i>M. genitalium</i> e <i>U. urealyticum</i> | 2 | 1,2 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>U. parvum</i> e HSV 2 | 2 | 1,2 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> e <i>U. urealyticum</i> | 2 | 1,2 |
| <i>U. urealyticum</i> e <i>M. hominis</i> | 3 | 1,8 |
| <i>C. trachomatis</i> e HSV 2 | 1 | 0,6 |
| <i>C. trachomatis</i> , <i>M. hominis</i> e <i>U. urealyticum</i> | 1 | 0,6 |
| <i>C. trachomatis</i> , <i>M. genitalium</i> | 1 | 0,6 |
| <i>C. trachomatis</i> , <i>M. genitalium</i> e HSV 2 | 1 | 0,6 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>M. hominis</i> , <i>U. parvum</i> e HSV 2 | 1 | 0,6 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> e <i>M. genitalium</i> | 1 | 0,6 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>U. parvum</i> e <i>M. hominis</i> | 1 | 0,6 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>U. urealyticum</i> e HSV 2 | 1 | 0,6 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> e <i>M. genitalium</i> | 1 | 0,6 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> e <i>M. hominis</i> | 1 | 0,6 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> e <i>U. parvum</i> | 1 | 0,6 |
| <i>U. urealyticum</i> e HSV 2 | 1 | 0,6 |
| Nenhum agente | 23 | 13,5 |

*n = 170

Refências:

1. World Health Organization. Sexually transmitted infections. Geneva: WHO; 2019 [citado em 15 maio 2020]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329888/WHO-RHR-19.22-eng.pdf?ua=1>.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília; 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>.
3. Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA, Kazembe P, Dyer JR, Daly CC et al. Resolution of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. *Lancet* 1997;**349**:1868-73.
4. Johnson LF, Lewis DA. The effect of genital tract infections on HIV-1 shedding in the genital tract: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2008;**35**:946-59.
5. Rietmeijer CA, Mungati M, Machiha A, Mugurungi O, Kupara V, Rodgers L, Kilmarx PH, Roloff AH, Gonese E, Tippett-Barr BA, Shambira G, Lewis DA, Handsfield HH, Tshimanga M. The Etiology of Male Urethral Discharge in Zimbabwe: Results from the Zimbabwe STI Etiology Study. *Sex Transm Dis* 2018;**45**:56-60.
6. Mhlongo S, Magooa P, Müller EE, Nel N, Radebe F, Wasserman E, Lewis DA. Etiology and STI/HIV coinfections among patients with urethral and vaginal discharge syndromes in South Africa. *Sex Transm Dis* 2010;**37**:566-70.
7. McKinnon LR, Gakii G, Juno JA, Izulla P, Munyao J, Ireri N, Kariuki CW, Shaw SY, Nagelkerke NJ, Gelmon L, Musyoki H, Muraguri N, Kaul R, Lorway R, Kimani J. High HIV risk in a cohort of male sex workers from Nairobi, Kenya. *Sex Transm Infect* 2014;**90**:237-42.
8. Kularatne RS, Niit R, Rowley J, Kufa-Chakezha T, Peters RPH, Taylor MM, Johnson LF, Korenromp EL. Adult gonorrhoea, chlamydia and syphilis prevalence,

incidence, treatment and syndromic case reporting in South Africa: Estimates using the Spectrum-STI model, 1990-2017. **PLoS One**. 2018; **13**:e0205863. <https://doi:10.1371/journal.pone.0205863>.

9. Gupta CM, Sanghi S, Sayal SK, Das AL, Prasad GK. Clinical and bacteriological study of urethral discharge. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2001;**67**:185-7.

9. Khatib N, Bradbury C, Chalker V, Koh GC, Smit E, Wilson S, Watson J. Prevalence of *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in men with urethritis attending urban sexual health clinic. *Int J STD AIDS* 2015;**26**:388-92.

10. Beeton ML, Payne MS, Jones L. The Role of *Ureaplasma* spp. in the Development of Nongonococcal Urethritis and Infertility among Men. *Clin Microbiol Rev* 2019; **32**:e00137-18. <https://doi:10.1128/CMR.00137-18>.

11. Cox C, McKenna JP, Watt AP, Coyle PV. *Ureaplasma parvum* and *Mycoplasma genitalium* are found to be significantly associated with microscopy-confirmed urethritis in a routine genitourinary medicine setting. *Int J STD AIDS* 2016;**27**:861-7.

12. Shigehara K, Kawaguchi S, Sasagawa T, Furubayashi K, Shimamura M, Maeda Y, Konaka H, Mizokami A, Koh E, Namiki M. Prevalence of Genital *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Gardnerella*, and Human Papillomavirus in Japanese Men with Urethritis, and Risk Factors for Detection of Urethral Human Papillomavirus Infection. *J Infect Chemother* 2011;**17**:487-92.

13. Ito S, Yasuda M, Kondo H, Yamada Y, Nakane K, Mizutani K, Tsuchiya T, Yokoi S, Nakano M, Deguchi T. Clinical courses of Herpes simplex virus-induced urethritis in men. *J Infect Chemother* 2017;**23**:717-9.

14. Moherdau F, Vuylsteke B, Siqueira LFG, Santos Jr. MQ, Jardim ML, Sardinha, JC et al. Validation of national algorithms for the diagnosis of sexually transmitted diseases in Brasil: results from a multicentre study. *Sex Transm Infect* 1998;**74**:38-43.

15. Barbosa MJ, Moherdau F, Pinto VM, Ribeiro D, Cleuton M, Miranda AE. Prevalence of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection in men attending STD clinics in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010;**43**:500-3.

16. Menezes Filho JR, Sardinha JCG, Galban E, Saraceni V, Talhari C. Efetividade da Abordagem Sindrômica em homens com corrimento uretral em Amazonas, Brasil. *An Bras Derm* 2017;**92**:779-84.
17. Chen W, Connor S, Gunathilake M. Men at Risk of Gonococcal Urethritis: A Case-Control Study in a Darwin Sexual Health Clinic. *BMC Infect Dis* 2019;**19**:991.
18. Kilmarx PH, Gonese E, Lewis DA, Chirenje ZM, Barr BAT, Latif AS, Gwanzura L, Handsfield HH, Machiha A, Mugurungi O, Rietmeijer CA. HIV infection in patients with sexually transmitted infections in Zimbabwe - Results from the Zimbabwe STI etiology study. *PLoS One* 2018; **13**:e0198683. <https://doi:10.1186/s12879-019-4625-8>.
19. Donati M, Di Francesco A, D'Antuono A, Pignanelli S, Shurdhi A, Moroni A, Baldelli R, Cevenini R. Chlamydia Trachomatis Serovar Distribution and Other Concurrent Sexually Transmitted Infections in Heterosexual Men With Urethritis in Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;**28**:523-6.
20. Gottesman T, Yossepowitch O, Samra Z, Rosenberg S, Dan M. Prevalence of Mycoplasma genitalium in men with urethritis and in high risk asymptomatic males in Tel Aviv: a prospective study. *J STD Aids* 2017;**28**:127–32.
21. Gaydos C, Maldeis N, Hardick A, Hardick J, Quinn T. Mycoplasma genitalium compared to Chlamydia, gonorrhoea and Trichomonas as an aetiological agent of urethritis in men attending STD clinics. *Sex Transm Infect* 2009;**85**:438–40.
22. Kahn R, Mosure D, Blank S, Kent C, Chown J, Boudov M, Brock J, Tulloch S. Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae prevalence and coinfection in adolescents entering selected US juvenile detection centers, 1997-2002. *Sex Transm Dis* 2005;**32**:255-9.
23. Ito S, Hanaoka N, Shimuta K, Seike K, Tsuchiya T, Yasuda M, et al. Male non-gonococcal urethritis: from microbiological etiologies to demographic and clinical features. *Int J Urol* 2016;**23**:325-31.
24. Chen W, Connor S, Gunathilake M. Men at Risk of Gonococcal Urethritis: A Case-Control Study in a Darwin Sexual Health Clinic. *BMC Infect Dis* 2019;**19**:991.

25. Coudwell DL, Gidding HF, freedman EV, Mckechnie ML, Biggs K, Sinthchenko V, Gilbert GL. *Ureaplasma urealyticum* is significantly associated with non-gonococcal urethritis in heterosexual Sydney men. *Int J STD AIDS* 2010;**21**:337-41.
26. Tjagur S, Mändar R, Punab M. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and other sexually transmitted infections causing urethritis among high-risk heterosexual male patients in Estonia. *Infect Dis* 2018;**50**:133–9.
27. Guy R, Ward James, Wand H, Rumbold A, Garton L, Hengel B, Silver B, Taylor-Tomson D, Mcgregor S, Dyda A, Fairlay C, Maher L, Donovan B, Kaldor J. Coinfection with *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and *trichomonas vaginalis*: a cross-sectional analysis of positivity and risk factors in remote Australian Aboriginal communities. *Sex Transm Infect* 2015;**91**:201-6.
28. Yokoi S, Maeda S et al. The role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* biovar 2 in posgonococcal urethritis. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:866-71.
29. Vesic S, Vukicevic J, Gvozdenovic E, Skijevec D, Janosevic S, Medenica L. *Chlamydia trachomatis* and urogenital mycoplasma in nonconococcal urethritis in men. *Med Pregl* 2010;**63**:47-50.
30. Maeda S, Deguchi T, Ishiko H, Matsumoto T, Naito S, Kumon H, Tsukamoto T, Onodera S, Kamidono S. Detection of *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* (biovar 1) and *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2) in patients with non-gonococcal urethritis using polymerase chain reaction-microtiter plate hybridization. *Int J Urol* 2004;**11**:750-4.
31. Libois A, Hallin M , Crucitti T, Delforge M, De Wit S. Prevalence of *Mycoplasma Genitalium* in Men With Urethritis in a Large Public Hospital in Brussels, Belgium: An Observational, Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2018; **13**:e0196217. <https://doi:10.1371/journal.pone.0196217>.
32. Couldwell D, Gidding H, Freedman E, McKechnie M, Biggs K, Sintchenko V, et al. *Ureaplasma urealyticum* is significantly associated with non-gonococcal urethritis in heterosexual Sydney men. *Int J STD AIDS* 2010;**21**:337–41.
33. Deguchi T1, Shimada Y2, Horie K3, Mizutani K3, Seike K3, Tsuchiya T3, Yokoi S3, Yasuda M3 IS. Bacterial loads of *Ureaplasma parvum* contribute to the

development of inflammatory responses in the male urethra. *Int J STD AIDS* 2015;**26**:1035–9.

34. Ito S, Tsuchiya, Yasuda M, Yokoi S, Nakano M, Deguchi T. Prevalence of genital Mycoplasma and ureaplasma in men younger 40 years-of-age with acute epididymitis. *Int J Urol* 2012;**19**:234-8.

35. Ox C, Mckenna JP, Watt AP, Coyle PV. Ureaplasma parvum and Mycoplasma genitalium are found to be significantly associated with microscopy-confirmed urethritis in a routine genitourinary medicine setting. *J STD AIDS* 2016;**27**:861-7.

36. Ito S, Yasuda M, Kondo H, Yamada Y, Nakane K, Mizutani K, tsuchiya T, Yokoi S, Nakano M, Deguchi T. Clinical courses of Herpes simplex virus-induced urethritis in men. *J Infect Chemother* 2017;**23**:717-9.

37. Ong JJ, Morton AN, Henzell HR, Berzins K, druce J, Fairley CK, Bradshaw CS Read TR, Hocking JS, Chen MY. Clinical characteristics of Herpes simplex virus urethritis compared with chlamydia urethritis among men. *Sex Transm Dis* 2017; 44:121-5.

38. Price MA, Zimba D, Hoffman IF, Kaydos-Daniels SC, Miller WC, Martinson F, Chilongozi D, Kip E, Msowoya E, Hobbs MM, Kazembe P, Cohen MS. Addition of treatment for trichomoniasis to syndromic management of urethritis in Malawi: a randomized clinical trial. *Sex Transm Dis* 2003;**30**:516-22.

39. Seike K, Maeda S, Kubota Y, Tamaki M, Yasuda M, deguchi T. Prevalence and morbidity of urethral Trichomonas vaginalis in Japanese men with or without urethritis. *Sex Transm Infect* 2013;**89**:528-30.

40. Kasprzykowska U, Sobieszcząńska B, Duda-Madej A, Secewicz A, Nowicka J, Gościński G. A Twelve-Year Retrospective Analysis of Prevalence and Antimicrobial Susceptibility Patterns of Ureaplasma Spp. And Mycoplasma Hominis in the Province of Lower Silesia in Poland. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;**220**:44-9.

