

# TRATAMENTO DE SÍFILIS ADQUIRIDA COM AZITROMICINA

## TREATMENT OF THE ACQUIRED SYPHILIS WITH AZITHROMYCIN

Mauro RL Passos<sup>1</sup>, Rubem A Goulart Filho<sup>2</sup>, Altamiro, VV Carvalho<sup>3</sup>,  
Nero A Barreto<sup>4</sup>, Auri VS Nascimento<sup>5</sup>, Renata Q Varella<sup>6</sup>, Vandira MS Pinheiro<sup>7</sup>,  
Rogério R Tavares<sup>8</sup>, Cláudio CC Santos<sup>9</sup>, Patrícia MC Azevedo<sup>10</sup>

### RESUMO

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

**Palavras-chave:** Azitromicina, sífilis, tratamento

### ABSTRACT

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

**Keywords:** Azithromycin, syphilis, treatment

ISSN: 0103-0465

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

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

<sup>2</sup> Enfermeiro, Especialista e Mestre em DST pela Universidade Federal Fluminense

<sup>3</sup> Médico Pediatra, Mestre em DST pela Universidade Federal Fluminense

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

<sup>5</sup> Enfermeira, Especialista em DST pela Universidade Federal Fluminense

<sup>6</sup> Médica Ginecologista e Obstetra, Especialista em DST pela Universidade Federal Fluminense

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

<sup>8</sup> Médico Dermatologista, Mestre em DST pela Universidade Federal Fluminense

<sup>9</sup> Biólogo, Mestrando em Neurobiologia do Instituto de Biologia da Universidade Federal Fluminense

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

## INTRODUÇÃO

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

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

Parafraçando eméritos professores brasileiros de dermatosifilografia “qualquer lesão genital tem mais de 90% de chance de ser sífilis, precisamos pensar sifiliticamente”, temos em nossa prática médica sempre a atenção viva para essa patologia. Os percentuais citados nas décadas do meio do século passado podem ser elevadas em relação a 2001, todavia, “pensar sifiliticamente” faz com que nossa equipe tenha um volume de diagnóstico da doença mais evidente que autoriza-nos a afirmar ainda é a sífilis o maior desafio nas questões de DST. Isso porque o diagnóstico e tratamento são simples, baratos com relação custo-benefício-eficácia das melhores em toda a história da medicina.

A sífilis também conhecida com cancro duro e *lues* é causada por uma bactéria espiroqueta, *Treponema pallidum*, que não de cora pela técnica de Gram nem cresce em meios de cultura artificiais e que tem no ser humano vetor e hospedeiro único.

O período de incubação varia de 21 a 30 dias, evoluindo com a lesão inicial, cancro duro, adenopatia satélite, fase exantemática, sífilides papulosas, fase de latência (recente: até um ano ou tardia após um ano) onde as manifestações clínicas são mínimas ou inexistentes e finalizando com lesões tardias tegumentares, ósseas, oculares ou viscerais (cardíaca, sistema nervoso central).

É admitido que somente a sífilis recente (cancro duro/primária) e fases exantemática/papulosa (secundária) seja infectante. Isso porque nessas fases a presença de treponemas nas lesões são em número exuberante. Já nas fases latente e tardia o encontro do treponema é uma raridade.

O padrão ouro de diagnóstico é o encontro na lesão, do agente etiológico pela técnica clássica de microscopia em campo escuro. Com a recente introdução de técnicas de biologia molecular, PCR, para diagnóstico do *Treponema pallidum* é possível que o padrão ouro seja alterado. Todavia, hoje ainda é o campo escuro a técnica mais citada.

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

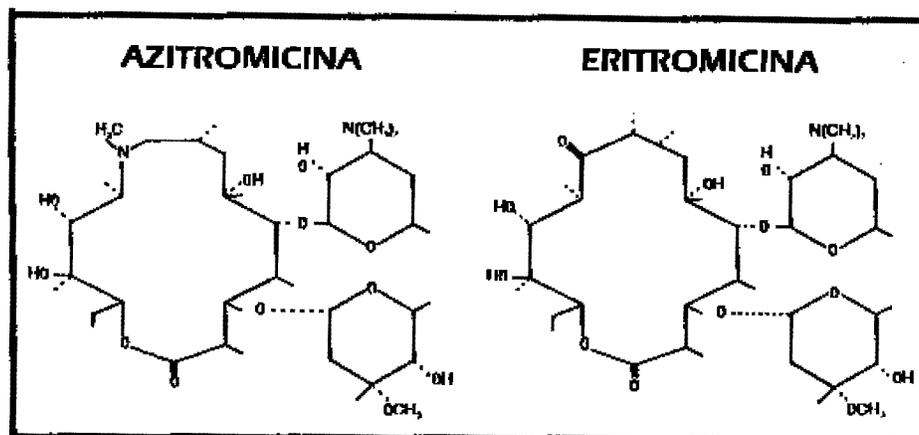
Existe ainda a possibilidade para detecção de anticorpos IgM (qualitativo e quantitativo) na classe de sorologia treponêmica. Essa reação tem por base indicar se a infecção é recente/aguda ou melhor/crônica.

Infelizmente, muitos pacientes podem permanecer positivos, mesmo nas reações de IgM, apesar de devidamente tratados. Contudo, é aceito como cura quando o título da sorologia decresce quatro diluições. Por outro lado, é considerado reinfeção se apresentar clínica suspeita e detecção por bacterioscopia direta ou PCR para *Treponema*, ou subida de 4 títulos ou mais da última sorologia efetuada.

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

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

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



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

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

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

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

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

A azitromicina é o primeiro de uma nova classe de compostos antibióticos, os azalídeos, derivados da eritromicina, um macrolídeo, pela adição de um átomo de nitrogênio no anel lactônico (Foulds-Schentag, 1991).

Esta modificação química conferiu a esta molécula maior penetração através da parede dos microrganismos Gram positivos, grande resistência à acidez gástrica, um volume de distribuição maior e uma meia-vida prolongada quando comparada aos macrolídeos, betalactâmicos e quinolomas.

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

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

Nos fibroblastos, ela concentra-se em níveis intracelulares progressivamente maiores durante mais de três dias, formando reservatório tissular e permitindo transferência para macrófagos, agindo em patógenos intracelulares ou sendo transportada para o local da infecção (Glade, 1990; Mc Donald, 1991).

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

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

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

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

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

## METODOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

## RESULTADOS

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

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

Não ocorreram efeitos colaterais importantes nem hipersensibilidade ao medicamento usado.

Os principais resultados foram:

**Tabela 1** – Distribuição dos pacientes por grupo e sexo

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

**Tabela 2** – Distribuição dos grupos por fase da sífilis

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

**Tabela 3** – Distribuição dos grupos por percentual de cura

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

**Tabela 4** – Intercorrências

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

## DISCUSSÃO

Rotinas para tratamento de DST dos CDC do departamento de saúde dos Estados Unidos da América relatam que falhas podem ocorrer em qualquer regime terapêutico. Relatam ainda que critérios de cura ou falha não estão totalmente definidos. Pacientes em que os sinais ou sintomas persistem ou reaparecem ou apresentam aumento de quatro títulos do último

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

Pacientes que não apresentam queda de quatro títulos na sorologia não treponêmica em 6 meses após a terapia, são pessoas de risco para falha terapêutica.

Citam ainda que o ótimo manejo para cada paciente não está claro. Para pacientes alérgicos à penicilina recomenda-se doxiciclina ou tetraciclina. Outra opção recai na eritromicina.

Todas essas drogas não devem ser usadas no período menor do que duas semanas. Sugerem que ceftriaxone seja efetivo, todavia, faltam estudos que identifiquem ótimos padrões de dose e duração do tratamento.

Embora tudo isso seja clássico, recuperar estudo comparativo de penicilina com outras drogas no tratamento da sífilis é tarefa das mais difíceis. Encontramos trabalho randomizado, aberto (Hook *et al*, 1999) onde a azitromicina e a penicilina foram usadas em doses únicas frente a pessoas que tiveram contato com parceiro sexual com sífilis em fase infecciosa. Segundo o estudo, nenhuma das pessoas avaliadas desenvolveram evidência de sífilis, fazendo com que os autores concluíssem que a dose única de 1g V.O de azitromicina mostrou ser eficaz na prevenção de sífilis em pessoas expostas a parceiro sexual infectado.

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

As posologias são variadas, entretanto, nota-se uma constância na remissão rápida e completa dos sinais e sintomas, bem como declínio dos títulos na sorologia.

Nossa primeira experiência com azitromicina no tratamento da sífilis ocorreu em 1995. Foi o caso de uma mulher de 20 anos de idade, HIV positivo, apresentando quadro de sífilis secundária (sífilides vulvar, palmoplantar e sinal de *Fournier*) e hipersensibilidade comprovada à penicilina. A paciente apresentava ainda outra intercorrência clínica: tricomoníase vaginal. A sorologia inicial de VDRL foi de 1:512, com declínio em 6 meses para 1:4. A remissão da sintomatologia clínica em duas semanas foi total (exceto rarefação da sobrançela).

A posologia foi 1g V.O/semana durante 4 semanas. A paciente durante o período de tratamento da sífilis não fazia uso de qualquer medicação anti-retroviral pois o diagnóstico foi feito durante o nosso atendimento.

Outros casos, após este, foram catalogados até que o número, que apresentamos nessa série de casos, ficasse maior.

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

As co-infecções por HPV e *Candida* ocorreram em 5/57 (8.8%) cada e os respectivos tratamentos concomitantes não existem relatos que influenciem na resposta do paciente quando em uso de antibiótico para sífilis.

O mesmo aconteceu na associação em 2/57 (3.5%) pacientes em tricomoníase, em que foi usado o metronidazol.

Ocorreu um caso (1.8%) de associação de sífilis com cancro mole. Neste caso foi usado apenas o esquema de azitromicina, que aliás curou as duas infecções.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## CONCLUSÃO

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

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

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

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Foulds G. *et al.* The pharmacokinetics of azithromycin in serum and tissues. **J Antimicrob. Chemother**, 25 (Suppl A): 73-82, 1990
- Foulds G *et al.* Concentration of azithromycin in human prostatic tissue. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. 10, 10:-868-871,1991
- Baldwin DR *et al.* **Eur Resp J**: 3:886-890, 1990
- Center Disease Control and Prevention Guidelines for treatment of STD. **MMWR**, vol. 47, nº RR1, Syphilis, p. 28-40. 1998
- Coats P, *et al.* . **Eur. J. Clin. Microbiol Infect Dis**: 10, 10:850-852, 1991
- Tavares, W. **Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos**. 2ª ed. São Paulo: Atenas, 1996
- Brasil. Ministério da Saúde/SPS/CN DST/Aids. **Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis**. 3ª ed. Brasília,DF: Ministério da Saúde . 1999
- Glaude RPI, Sinder ME. Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts published erratum appears in **Antimicrob Agents Chemother** 1990 Oct; 34(10):2041. **Antimicrob. Agents Chemother**; 34,6: 1056-1060,1990
- Gruber F, Kastelan M, Cabrijan L, *et al.* Treatment of early syphilis with azithromycin **J Chemother** (Italy) 12 (3), Jun 2000, p. 240-3
- Harrison JD *et al.* Azithromycin levels in plasma and gastric tissue, juice and mucus. **Euro J Clin Infect Disease**, 10,10:862-864, 1991.
- Hook EW, Stephens J, Ennis DM. Azithromycin compared with penicillin G benzathine for treatment of incubating syphilis. **Ann Intern Med** (United States), 131(6), p. 434-7. Sep 21 1999
- Hopkins S. Clinical toleration and safety of azithromycin. **Am J Med**: 91 (Suppl. 3-A): 40-45, 1991.
- Krohn K. Gynaecological tissue levels of azithromycin. **Eur J Clin Microbiol Infect Disease**. 10,10:864-868, 1991
- Mc Donald, PJI Prul, H. Phagocyte uptake and transport of azithromycin. **Eur. J. Clin. Microbiol Infect Dis**; 10, 10:828-833, 1991.
- Mashkilleyson AL, Gomber MA, Mashkilleyson N, *et al.* Treatment of syphilis with azithromycin. **Int J STD Aids** (England) 1996; 7 Suppl 1, p 13-5
- Mashkilleyson, AL . Azithromycin in the treatment of syphilis. **Antibiot Khimioter** (Russia). 39 (6), p. 36-38, Jun 1994.
- Morris DL *et al.* High and prolonged pulmonary tissue concentration of azithromycin following a single oral dose. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**; 1991 10, (10):859-861.
- Passos, MRL; Barreto, NA; Goulart Filho, RA. *et al.* . Azitromicina no tratamento da sífilis em paciente HIV positivo. **DST – J bras Doenças Sex Transm**, 7(3): 27-27, 1995
- Rekart M, Patrick D, Jolly A, *et al.* Mass treatment/prophylaxis during an outbreak of infectious syphilis in Vancouver, British Columbia. **Can Commun Dis Rep** (Canada), 26 (12), p. 101-5. Jun 15, 2000
- Retsena JA. *et al.* Relationship of high tissue concentrations of azithromycin to bactericidal activity and efficacy *in vivo*. **J Antimicrob Chemother**; 25 (Suppl-A): 83-89, 1990.
- Retsena JA *et al.* The American Society for Microbiology Meeting, 1991, Abstract nº A-63.
- Schentag JJ, Ballow, CH. Tissue-directed pharmacokinetics. **AM J Med**: 91 (Suppl 3-A): 5S-11-S, 1991.
- Shepard RMI, FALKNER, FC. **J Antimicrob Chemother**; (Suppl-A): 49-61, 1990
- Stamm LV, Parrish EA. In vitro activity of azithromycin and CP-63956 against *Treponema pallidum*. **J antimicrob Chemother**, 1990-Jan; 25(suppl)A:11-4.
- Verdon MS, Handsfield HH, Jhonson RB. Pilot study of azithromycin for treatment of primary and secondary syphilis. **Clin Infect Dis** (United States). 19(3), p. 486-8. Sep 1994

### Endereço para correspondência:

Mauro RL Passos

Setor de DST-UFF

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

Niterói – RJ – 24210-150

e-mail: mipmaur@vm.uff.br