

MICOPLASMAS

Que papel nas Infecções Humanas?

DULCE DOMINGUES, FILIPA NOGUEIRA, LUÍS TAVIRA, FILOMENA EXPOSTO
Unidade de Doenças Sexualmente Transmitidas. Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Lisboa.

RESUMO

Os micoplasmas, denominação comum dos géneros *Mycoplasma* e *Ureaplasma*, representam um grupo único e complexo de microrganismos que tem sido ignorado pela maioria dos laboratórios de diagnóstico, não só devido ao seu crescimento fastidioso, falta de meios comerciais e ausência de procedimentos para um diagnóstico rápido, mas sobretudo devido a uma percepção clínica de longa data e amplamente difundida de que estes microrganismos são de menor importância. Recentemente, esta situação tem sido invertida, devido a uma melhor compreensão da sua importância clínica, da sua recente associação à infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), a complicações na grávida e no recém nascido e a doenças do foro reumatológico, assim como da necessidade da sua erradicação em pessoas infectadas. Também o aparecimento de técnicas que permitem a sua cultura e/ou identificação tem contribuído para uma clarificação do papel destes microrganismos como agentes etiológicos ou como co-factores de determinadas patologias clínicas.

Este artigo pretende ser, não só uma revisão sobre as principais características dos micoplasmas humanos, como também contribuir para um melhor conhecimento deste fascinante grupo de microrganismos por parte dos profissionais de Saúde, quanto às doenças a que são associados e métodos de diagnóstico mais comuns.

Palavras-chave: Micoplasmas, cultura, conservação, diagnóstico, laboratorial, serologia, biologia molecular, susceptibilidade, antimicrobianos

SUMMARY

MYCOPLASMAS: WHAT IS THE ROLE IN HUMAN INFECTIONS?

Mycoplasmas, the common denomination of the *Mycoplasma* and *Ureaplasma* genera, represent a unique and complex group of microorganisms that has been ignored by the majority of diagnostic laboratories, not only because of its fastidious growth, absence of commercial media and of procedures for a rapid diagnosis, but most of all due to a clinical perception established for many years that these microorganisms are of *minor* importance. Recently, this situation has changed, because there is a better understanding of mycoplasmas clinical importance, they have been recently associated with Human Immunodeficiency Virus (HIV), complications in pregnant women and their neonates and with rheumatological disorders, resulting in a need to cure infected persons. The development of laboratory techniques that allows their culture and identification has contributed for a clarification of the role of these microorganisms as etiological agents or as co-factor of specific diseases.

This article wishes to be, not only a revision of the main characteristics of the human mycoplasmas, but also to contribute for a better understanding of the diseases to

which these fascinating microorganisms are associated and of the available diagnostic methods by the health professionals.

Key-words: Mycoplasmas, culture, maintenance, diagnosis, laboratory, serology, molecular biology, susceptibility, antimicrobials.

INTRODUÇÃO

Nenhum outro grupo de procariotas tem gerado tanta controvérsia, em relação ao estabelecimento de um nicho patogénico claro, como os micoplasmas - Baseman, 1997

O primeiro micoplasma humano patogénico, *Mycoplasma hominis*, foi isolado em 1937, por Dienes e Edsall, a partir de um abcesso numa glândula de Bartholin. Em 1944, Eaton *et al* isolaram, em jovens adultos com pneumonia atípica, um outro micoplasma então denominado agente de Eaton¹, ao qual em 1963 Chanock *et al* atribuíram o nome de *Mycoplasma pneumoniae*. Em 1954, Shepard descobriu, a partir do aparelho urogenital de homens com uretrite não gonocócica primária e recorrente, um micoplasma com características morfológicas diferentes dos micoplasmas isolados até então, que na altura recebeu o nome de de T-strain. Em 1974, surge a denominação de um novo género - *Ureaplasma*, sendo o micoplasma T-strain denominado *Ureaplasma urealyticum*. *Mycoplasma fermentans* foi isolado no aparelho urogenital na década de 50. Em 1981, Tully *et al*, descobriram uma outra espécie patogénica, *Mycoplasma genitalium*, a partir de amostras uretrais de homens com uretrite não gonocócica aguda². No início da década de 90, *Mycoplasma penetrans* foi isolado por Lo *et al*, na urina de doentes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e Montagnier *et al*, também na década de 90, isolaram *Mycoplasma pirum* a partir de culturas de células mononucleares de pacientes com SIDA^{1,2}.

Taxonomia e características biológicas dos micoplasmas

Os micoplasmas são os menores microrganismos conhecidos com vida livre e auto-replicação, cujo tamanho permite a sua passagem por filtros que detêm as bactéri-

as³⁻⁵. A ausência de parede celular contribuiu para a sua inclusão na classe *Mollicutes*, sendo também responsável pelo seu acentuado polimorfismo e resistência aos antibióticos β -lactâmicos⁶. A taxonomia e as principais características da classe *Mollicutes* encontram-se resumidas no Quadro I.

Quadro I - Taxonomia e propriedades dos membros da classe Mollicutes (adaptado de Razin et al)

CLASSIFICAÇÃO	Nº DE ESPÉCIES	GENOMA (KB)	HABITAT
Ord. Mycoplasmatales			
Fam. Mycoplasmataceae			
Gén. <i>Mycoplasma</i>	102	580-1300	Humanos, animais, plantas, insectos
Gén. <i>Ureaplasma</i>	6	730-1160	Humanos e animais
Ord. Entomoplasmatales			
Fam. Entomoplasmataceae			
Gén. <i>Entomoplasma</i>	5	790-1140	Plantas, insectos
Gén. <i>Mesoplasma</i>	12	870-1100	Plantas, insectos
Fam. Spiroplasmataceae			
Gén. <i>Spiroplasma</i>	33	780-2200	Artrópodes (incluindo insectos), plantas
Ord. Acholeplasmatales			
Fam. Acholeplasmataceae			
Gén. <i>Acholeplasma</i>	13	~1600	Animais, plantas, insectos
Ord. Anaeroplasmatales			
Fam. Anaeroplasmataceae			
Gén. <i>Anaeroplasma</i>	4	~1600	Ruminantes bovinos-ovinos
Gén. <i>Asteroleplasma</i>	1	~1600	Ruminantes bovinos-ovinos
MLO's não classificados, incultiváveis, fitoplasmas	Não definido	500-1185	Plantas, insectos
Ord. Ordem	Fam.-Família	Gén.-Género	MLO's- <i>Mycoplasma-like Organisms</i>

Espécies isoladas em humanos, suas principais características e patogenicidade

Conhecem-se catorze espécies de micoplasmas que têm o homem como seu hospedeiro. No Quadro II encontram-se descritas as principais espécies isoladas em humanos, seu habitat, a data do primeiro isolamento, sua patogenicidade, assim como os substratos utilizados no seu metabolismo⁷.

Quadro II - Local preferencial de colonização e patogenicidade dos principais micoplasmas humanos (adaptado de Taylor-Robinson et al, 1998).

HABITAT	MICOPLASMAS	1ª ISOL.	PATOGENIC.	METABOLISMO
Aparelho genital	<i>M. hominis</i>	1937	Confirmada	Arginina
	<i>M. fermentans?</i>	1952	Possível	Arginina e Glucose
	<i>U. urealyticum</i>	1954	Confirmada	Ureia
	<i>M. primatum</i>	1955	Não	Arginina
	<i>M. genitalium</i>	1981	Confirmada	Glucose
	<i>M. spermatophilum</i>	1991	Não	Arginina
	<i>M. penetrans</i>	1991	Possível	Arginina e Glucose
Aparelho respiratório	<i>M. fermentans</i>	1952	Possível	Arginina e Glucose
	<i>M. salivarium</i>	1953	Não	Arginina
	<i>M. pneumoniae</i>	1962	Confirmada	Glucose
	<i>M. orale</i>	1964	Não	Arginina
	<i>M. buccale</i>	1965	Não	Arginina
	<i>M. faucium</i>	1969	Não	Arginina
	<i>M. lipophilum</i>	1974	Não	Arginina
?	<i>M. pirum</i>	1968	?	Arginina

Os micoplasmas residem normalmente na superfície epitelial das mucosas do aparelho respiratório e urogenital. A maioria é extracelular, mas existem espécies que podem ocorrer intracelularmente como *M. penetrans*, *M. fermentans*, *M. pirum* e *M. genitalium*⁶.

O facto destes microrganismos poderem invadir as células eucarióticas tem sido sugerido como um factor preponderante na cronicidade das infecções que estes agentes originam, tendo sido propostos vários mecanismos de patogenicidade: elevada taxa de variabilidade dos antígenos de superfície, activação policlonal de linfócitos B e T e indução da expressão de moléculas MHC I e II, entre outros⁴⁻⁸.

Micoplasmas e síndromas clínicas associadas

Actualmente, quatro das espécies de micoplasmas humanos são agentes etiológicos indiscutíveis de infecções do aparelho respiratório, como *M. pneumoniae*, ou urogenital como *M. genitalium*, *M. hominis* e *Ureaplasma* spp^{4, 7, 9}.

Algumas espécies, *M. fermentans*, *M. penetrans*, *M. genitalium* e *M. pirum*, têm sido consideradas co-factores da infecção pelo VIH, uma vez que conduzem a uma activação do sistema imunitário, contribuindo desta forma para a progressão desta infecção^{5,9}. A capacidade dos micoplasmas hidrolizarem a arginina e fermentarem a glucose e de aderir e invadir as células eucarióticas tem sido referida como influenciando a progressão da infecção pelo VIH. Além disso, estudos *in vitro* demonstraram que alguns destes micoplasmas são capazes de^{4, 6, 10}:

- a) aumentar o efeito citopático do VIH;
- b) funcionar como imunomoduladores, induzindo quer

a activação dos linfócitos T e B, quer a secreção de citocinas por vários tipos de células;

- c) produzir superantígenos;
- d) causar stress oxidativo e apoptose
- e) regular a expressão de genes do HIV-1 dependentes dos LTR;
- f) produzir exotoxinas, fosfolipases, proteases e hemolisinas membranares.

M. pneumoniae - este micoplasma coloniza o aparelho respiratório humano, afectando principalmente pessoas com idades compreendidas entre os 8 e os 30 anos de idade^{2,11}. É o agente etiológico de cerca de 3-15% dos casos de pneumonia atípica primária adquirida na comunidade^{1,12} originando também outras patologias do aparelho respiratório, tais como traqueobronquite e faringite⁵. Foi associado a síndromas hematopoiéticas, conjuntivite e infecções do sistema nervoso central (meningoencefalites, síndrome de Guillain-Barré, hemiplegia e psicose aguda)⁵. Pensa-se ainda que pode estar implicado em doenças do foro reumatológico como artrite e febre reumática¹³, tendo sido identificado em 20-30% dos doentes com fibromialgia ou síndrome da fadiga crónica¹⁴⁻¹⁶, em patologias do aparelho digestivo, cardíacas, em glomerulonefrites, em dermatoses (lupus eritematoso, eritema multiforme *minor*, síndrome de Stevens-Johnson) e em sequelas que afectam o ouvido, nomeadamente otite média e otite externa^{1,5}. Tem também sido isolado a partir de amostras urogenitais de mulheres que frequentam consultas de ginecologia de rotina, sugerindo que haver transmissão orogenital¹.

M. genitalium - tem sido isolado com maior frequência em indivíduos sintomáticos e em grupos de risco para Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)⁵. Foi detectado em 17% de homens com uretrite não gonocócica (UNG) e em mulheres com cervicite¹⁷⁻¹⁹ não causadas por *Chlamydia trachomatis*, pelo que foi considerado um microrganismo de transmissão sexual²⁰⁻²². *M. genitalium* tem sido detectado na cavidade nasofaríngea de indivíduos com pneumonia⁵, no fluído sinovial de doentes com artrite reactiva relacionada com IST^{5,23}, em pessoas com poliartrite após pneumonia⁵, em mulheres com doença inflamatória pélvica (DIP) ou salpingite²⁴ e, conjuntamente com *M. pneumoniae* em imunodeprimidos com sinusite, cistite e osteomielite^{7,8}, não se sabendo no entanto qual o seu verdadeiro papel. Tem também sido sugerido como co-factor na infecção por VIH e na progressão para SIDA²⁵. O seu potencial patogénico em grávidas e recém-nascidos não foi ainda averiguado⁴.

M. hominis - faz parte da flora comensal da vagina de 20 a 50% de mulheres assintomáticas, podendo atingir 90% das mulheres que frequentam as clínicas genitourinárias^{1,4}. Nos homens, a colonização varia entre os 5% (saudáveis) e os 40%. A colonização por este agente, tal como por *Ureaplasma sp*, está relacionada com a idade jovem, estado socio-económico baixo, actividade sexual com múltiplos parceiros e uso de anticoncepcionais orais, sendo mais frequente em pessoas da raça negra⁴. Contribui para o desenvolvimento de vaginose bacteriana e de DIP²⁶. Em grávidas, parece estar associado a rotura precoce de membranas, corioamnionites, partos prematuros e febre pós-parto, podendo ser transmitido a cerca de 40% dos bebés nascidos de mães infectadas^{4,27}. A aquisição destes microrganismos pelo recém-nascido parece causar meningites, abscessos cerebrais e conjuntivites⁵. Pode originar septicemia e artrite em adultos imunodeprimidos^{4,28} e foi identificado em 35.3 e 44.2% das mulheres e dos homens, respectivamente, com síndrome da fadiga crónica^{13,15}.

Ureaplasma sp - pode ser encontrado na vagina de 40 a 80% das mulheres sexualmente activas assintomáticas, sendo esta percentagem mais baixa nos homens⁴. É presentemente indiscutível a sua capacidade de originar UNG²⁹, e está associado a complicações durante a gravidez e doenças nos recém-nascidos, aumentando o risco de nascimento prematuro^{30,31}. Tem sido isolado em grávidas com corioamnionites^{32,33}, septicemia pós-parto e rotura prematura de membranas³⁰⁻³³, assim como em fetos mortos e em casos de infertilidade³⁴. Nos recém-nascidos está associado a baixo peso à nascença³⁵, pneumonias e doença crónica do pulmão, displasia broncopulmonar, hipertensão pulmonar persistente, meningite, infecção crónica do sistema nervoso central e mortalidade por insuficiência respiratória grave^{32,35, 36}. Tem sido também associado a cálculos urinários, prostatites, epididimites, artrites (principalmente em doentes hipogamaglobulinémicos com poliartrite reactiva destrutiva), síndrome de Reiter e a infecção disseminada em imunocomprometidos, DIP e a vaginose bacteriana^{8,23,35}. Actualmente, conhecem-se 14 serotipos de *Ureaplasma*, que foram agrupados em duas espécies distintas *U. parvum*, serotipos 1, 3, 6 e 14, e *U. urealyticum* que compreende os restantes serotipos, sendo que alguns têm sido mais associados a doenças que outros³⁷.

M. fermentans - apesar do seu primeiro isolamento se ter efectuado a partir do aparelho genital e de haver suspeitas de que esteja relacionado com a actividade

sexual, tem sido encontrado também no aparelho respiratório de crianças com pneumonia adquirida na comunidade, no líquido sinovial, na medula óssea de doentes com leucemia e no líquido amniótico³⁸. Foi isolado em doentes com sarcoma de Kaposi infectados por VIH, em indivíduos seronegativos para VIH que faleceram posteriormente e associado a doença respiratória aguda e nefropatia em doentes com SIDA, assim como a artrite reumatóide^{39,40}. Numerosos estudos atribuem hoje a este procaríota o papel de co-factor na infecção VIH e progressão para SIDA. O seu isolamento de doentes com balanite, vulvovaginite e a partir de sangue e medula de doentes leucémicos foi também possível⁴¹, sendo encontrado em 25.7% dos casos de fibromialgia¹⁵ e em 40-50% dos indivíduos com de síndrome da fadiga crónica¹³. Foi ainda associado a transformações malignas, podendo levar ao aparecimento de carcinomas⁸.

M. penetrans - foi recentemente isolado na urina de homossexuais seropositivos para VIH e com sarcoma de Kaposi⁷. É mais frequente na população homossexual e apresenta uma elevada seroprevalência nos indivíduos seropositivos para VIH⁷, sendo responsável por uma activação crónica do sistema imunitário⁸. Esta espécie de micoplasma é mais uma que parece estar relacionada com a infecção pelo VIH, tendo também sido associado, tal como *M. fermentans*, à síndrome da fadiga crónica, à fibromialgia e à síndrome da guerra do Golfo^{13, 15} e isolado num doente com síndrome antifosfolipídico primário⁴², sendo ainda suspeito de induzir transformações malignas e cancro⁸.

M. pirum - este micoplasma foi isolado apenas em doentes com infecção pelo VIH. Não se sabe qual o seu local de colonização primário, nem o seu modo de transmissão⁸.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DOS MICOPLASMAS

Não é conhecido qualquer protocolo específico para o diagnóstico laboratorial de micoplasmas⁴.

Colheita e transporte dos produtos biológicos

Os micoplasmas são extremamente sensíveis às condições ambientais adversas, particularmente ao aquecimento. As amostras devem ser imediatamente inoculadas em meio de cultura ou de transporte apropriados (SP4, 10 B, SP2), podendo ser refrigeradas a 4°C se não forem imediatamente transportadas para o laboratório, e conservadas por longos períodos de tempo a -70°C ou em azoto líquido^{1,4}.

Cultura

Quase todos os produtos biológicos podem ser cultivados para pesquisa de micoplasmas^{1,4}.

Não se conhece um único meio que permita o crescimento de todas as espécies patogênicas. O meio SP4 (caldo e gelose) e o Hayflick modificado (caldo e gelose) permitem o crescimento de *M. pneumoniae* e *M. hominis* e também de outras espécies mais fastidiosas e de crescimento muito lento. O caldo Shepard's 10B pode ser utilizado para a cultura de *M. hominis* e de *Ureaplasma* spp., assim como a gelose A7. O caldo de azul de bromotimol (B Broth) tem também sido recomendado para o isolamento primário de *Ureaplasma* spp., permitindo ao mesmo tempo o crescimento de *M. hominis*^{1,4}.

Para estes dois micoplasmas genitais existem meios comerciais, que para além da cultura permitem a quantificação e a execução de testes de sensibilidade a alguns dos antibióticos mais comuns no tratamento de doenças do foro genital^{4,43}. A cultura de *M. genitalium*, *M. fermentans* e de *M. penetrans*, conhecidos como espécies fastidiosas, a partir de produtos biológicos é difícil, devendo a sua detecção ser efectuada por outros métodos.

Técnicas serológicas

Detecção de antígenos - pode utilizar-se apenas para a pesquisa de *M. pneumoniae*, mas com limitações, como baixa sensibilidade e especificidade e semelhanças antigénicas com *M. genitalium*^{4,20}. No entanto, não é do nosso conhecimento a existência de estudos que quantifiquem a sensibilidade e a especificidade destas técnicas.

Pesquisa de anticorpos - podem pesquisar-se três tipos de anticorpos quando se suspeita de infecção por *M. pneumoniae*: IgG, IgM, IgA.

Apesar das suas limitações nos doentes imunocomprometidos, são ainda úteis quando a cultura ou as técnicas de biologia molecular não são possíveis. A pesquisa conjunta de anticorpos IgM e IgG é recomendada para um melhor diagnóstico. As IgA parecem ser o melhor indicador de infecção recente, independentemente do grupo etário e do tipo de infecção^{4,20}.

Ainda para o diagnóstico de *M. pneumoniae*, existem técnicas de fixação de complemento, de imunofluorescência indirecta (IFA) e de ELISA (comerciais). As mais utilizadas são as IFA por serem mais sensíveis e específicas no adulto, e as ELISA recomendadas no diagnóstico das infecções pediátricas⁴.

Pesquisa de aglutininas frias - é positiva em 30-50% das infecções por *M. pneumoniae*. Outras bactérias e vírus podem também induzir aglutininas frias, pelo que presentemente não se recomendam para o diagnóstico de infecção por *M. pneumoniae*⁴.

Técnicas de biologia molecular

Sondas de DNA - podem utilizar-se para detecção de *M. pneumoniae*, tendo como alvo os genes 16S rRNA, tendo sido desenvolvidos kits comerciais. São pouco sensíveis e específicas, pelo que foram rapidamente substituídas por outras metodologias⁴.

Técnicas de PCR - existem técnicas de PCR para quase todas as espécies. Qualquer produto biológico pode ser submetido a esta técnica⁴. Recentemente, novas sondas fluorogénicas têm sido desenhadas para detecção de *M. pneumoniae* e *M. genitalium*, permitindo a amplificação de sequências específicas em tempo real⁴³⁻⁴⁵. As técnicas de PCR são cada vez mais utilizadas no diagnóstico de micoplasmas, parecendo ser o melhor método de os detectar nos produtos clínicos⁴⁶.

Os quadros III e IV representam, respectivamente, a comparação de vários testes serológicos para o diagnóstico de *M. pneumoniae* quanto à sensibilidade, especificidade, tempo de execução, disponibilidade comercial e custo e a comparação da sensibilidade de diferentes métodos no diagnóstico de *Mycoplasma pneumoniae*. No quadro V encontram-se registadas as principais patologias associadas a micoplasmas, as espécies implicadas, assim como os produtos biológicos a colher e o método de diagnóstico mais apropriado^{1,4}.

Quadro III - Comparação de diferentes testes serológicos utilizados no diagnóstico de *Mycoplasma pneumoniae*, atendendo à sensibilidade, especificidade, tempo de execução, disponibilidade comercial e custo (adaptado de Taylor, 1998).

TÉCNICA	SENSIB.	ESPECIFIC.	T. EXEC	COMERCIAL	CUSTO
Fixação de Complemento	Moderada	Moderada	18 h	Não totalmente	Baixo
Pesquisa de Aglutininas Frias	Moderada	Baixa	4 h	Não	Baixo
Pesquisa de Anticorpos					
Imunofluorescência	Elevada	Moderada	3 h	Sim	Moderado
Aglutinação Indirecta	Elevada	Moderada	4 h	Sim	Baixo
ELISA IgG	Moderada	Moderada	4 h	Sim	Moderada
ELISA IgM	Elevada	Elevada	4 h	Sim	Moderada

Sensib.- sensibilidade; Especific.- especificidade; T. Exec.- tempo de execução

Quadro IV- Comparação, quanto à sensibilidade, de alguns métodos utilizados na detecção directa de *Mycoplasma pneumoniae* (adaptado de Taylor, 1998).

MÉTODO	CFU/ML
PCR	1.5
Cultura em agar	100-300
Gen-probe	2000
Imunoensaios enzimáticos	10000
Imunoblot	100000

CFU/ML- Unidades Formadoras de Colónias por ml.

Quadro V - Principais patologias associadas a micoplasmas. Produtos biológicos e métodos de detecção mais apropriados (adaptado de Taylor, 1998; Taylor- Robinson, 1998; Waites, 2001).

PATOLOGIA	MICOPLASMA (SP)	PROD. BIOLÓGICO	DIAGNÓSTICO
Uretrite não gonocócica	<i>M. genitalium</i>	Exsudado	PCR
	<i>Ureaplasma</i> sp	uretral*, urina**	Cultura ou PCR
Pneumonia atípica	<i>M. pneumoniae</i>	Secreções, LBA	PCR
Traqueobronquite	<i>M. pneumoniae</i>	SET	PCR
DIP	<i>M. hominis</i>	Exsudado colhido por laparoscopia	Cultura, PCR
	<i>M. genitalium</i>		PCR
Febre pós ou pré parto	<i>M. hominis</i>	Exsudado vaginal	Cultura, PCR
DCP	<i>Ureaplasma</i> sp	LBA	PCR
Corionamnionites	<i>Ureaplasma</i> sp	Liq. amniótico	PCR
Artrites	<i>Ureaplasma</i> sp,	Líquido sinovial	PCR
	<i>M. genitalium</i> <i>M. fermentans</i>		
Fibromialgia/ SFC/SGG	<i>M. pneumoniae</i>	Sangue	PCR
	<i>M. penetrans</i> <i>M. fermentans</i>		

*. produto preferencial; **, sempre que não exista possibilidade de colheita do produto preferencial; LBA- lavados broncoalveolares; SET- secreções endotraqueais; Liq. Amniótico- líquido amniótico.
DIP - doença inflamatória pélvica; DCP - doença crônica do pulmão; SFC - síndrome de fadiga crônica
SGG - síndrome da guerra do golfo

SUSCEPTIBILIDADE AOS ANTIBIÓTICOS

Antibióticos pertencentes aos grupos das tetraciclina, as lincosamidas, as estreptograminas, as fluoroquinolonas, os macrólidos, os aminoglicosídeos e o cloranfenicol são geralmente activos contra os micoplasmas. No entanto, casos de resistência à tetraciclina e às quinolonas têm sido relatados em *M. hominis* e em *Ureaplasma* spp. cada vez com mais frequência. Os testes de susceptibilidade aos antibióticos têm sido executados por vários métodos, sendo a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) o mais utilizado e o mais fiável⁴.

A terapêutica recomendada para infecções micoplásmicas é a administração de tetraciclina, sendo a alternativa na grávida e na criança o recurso à eritromicina⁷.

CONCLUSÃO

Em conclusão, pode afirmar-se que, com a ajuda das

novas tecnologias, o diagnóstico dos micoplasmas se tornou mais acessível e a sua associação a várias patologias mais clara. Contudo, vários estudos serão ainda necessários para esclarecer definitivamente o seu papel em várias síndromas clínicas, que vão desde as infecções do sistema nervoso central no recém-nascido às neoplasias e a doenças do foro reumatológico.

Deve, no entanto, mencionar-se que só uma boa ligação entre os clínicos e o laboratório, com vista à optimização da colheita e transporte dos produtos biológicos, permite não só uma correcta identificação destes microrganismos, como a utilização de esquemas terapêuticos eficazes.

BIBLIOGRAFIA

1. TAYLOR P: Medical significance of mycoplasmas. In: Milles RJ, Nicholas RAJ, eds Methods in molecular biology, vol 104: Mycoplasma protocols. Totowa, NJ: Humana Press Inc 1998:7-12
2. KRAUSE DC, TAYLOR-ROBINSON D: Mycoplasmas which infect humans. In: Maniloff J, McElhane RN, Finch LR and Baseman JB, eds Mycoplasmas: molecular biology and pathogenesis. ASM, Washington DC 1992:417-435
3. JUDLIN P: Mycoplasmes génitiaux. Gynécol Obst Fertil 2003;31:954-959
4. WAITES KB, BÉBÉAR CM, ROBERTSON JA, TALKINGTON DF, KENNY GE: Laboratory diagnosis of mycoplasmal infections, 34 In: CUMITECH Eds. ASM press 2001: 1-29
5. RIVERA-TAPIA J, CEDILLO-RAMIREZ L, VEGA-BENITEZ: Mycoplasmas y su importancia médica. Rev Biomed 2001;12:262-271
6. RAZIN S, YOGEV D, NAOT Y: Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. Microbiol Mol Biol Rev 1998;62(4):1094-1156
7. TAYLOR-ROBINSON D, FURR PM: Update on sexually transmitted mycoplasmas. Lancet 1998;351(suppl III):12-15
8. BASEMAN JB, TULLY JG: Mycoplasmas: Sophisticated, reemerging, and burdened by their notoriety. Emerg Infect Dis 1997;3(1):21-31
9. RIVERA-TAPIA J, CEDILLO-RAMIREZ L, JUÁREZ C: Some biological features of mollicutes. Rev Latinoam Microbiol 2002;44(2):53-57
10. BLANCHARD A, MONTAGNIER L: AIDS-associated mycoplasmas. Annu Rev Microbiol 1994;48:687-712
11. HARDEGGER D, NADAL D, BOSSART W: Rapid detection of *Mycoplasma pneumoniae* in clinical samples by real-time PCR. J Clin Microbiol Methods 2000;41:45-51
12. MIYASHITA N, FUKANO H, MOURI K et al: Community-acquired pneumonia in Japan: a prospective ambulatory and hospitalised patient study. J Med Microbiol 2005;54(Pt 4):395-400
13. CHAUDHRI R, NISAR N, MALHOTRA P, KUMAR A, CHAUHAN V: Polymerase chain reaction confirmed *Mycoplasma pneumoniae* arthritis: a case report. Indian J Pathol Microbiol 2003;46(3):433-436
14. NASRALLA J, HAIER J, NICOLSON G: Multiple mycoplasmal infections detected in blood of patients with chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:859-865

15. NIJS J, NICOLSON G, BECKER P, COOMANS D, MEIRLEIR K: High prevalence of *Mycoplasma* infections among European chronic fatigue syndrome patients. Examination of four *Mycoplasma* species in blood of chronic fatigue syndrome patients. FEMS Immunol Med Microbiol 2002;34:209-214
16. ENDRESEN G: Mycoplasma blood infection in chronic fatigue and fibromyalgia syndromes. Rheumatol Int 2003;23(5):211-215
17. ISHIHARA S, YASUDA M, ITO S, MAEDA S, DEGUCHI T: *Mycoplasma genitalium* urethritis in men. Int J Antimicrobial Agents 2004;S 24:S23-S27
18. PEPIN J, LABBE A, KHONDE N et al: *Mycoplasma genitalium*: an organism commonly associated with cervicitis among west African sex workers. Sex Transm Infect 2005;81(1):67-72
19. FALK L, FREDLUND H, JENSEN J: Signs and symptoms of urethritis and cervicitis among women with or without *Mycoplasma genitalium* or *Chlamydia trachomatis* infection. Sex Transm Infect 2005;81(1):73-78
20. USKULA A, KOHL PK: Genital mycoplasmas, including *Mycoplasma genitalium*, as sexually transmitted agents. Int J STD & AIDS 2002;13:79-85
21. KEANE FAE, THOMAS BJ, GILROY CB, RENTON A, TAYLOR-ROBINSON D: The association of *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* with non-gonococcal urethritis: observation on heterosexual men and their female partners. Int J STD & AIDS 2000;11:435-439
22. TOTTEEN PA, SCHWARTZ MA, SJOSTROM KE et al: Association of *Mycoplasma genitalium* with non-gonococcal urethritis in heterosexual men. J Infect Dis 2001;183(2):269-76
23. PAVLICA L, DRASKOVIĆ N, KULJIĆ-KAPULICA N, NIKOLIĆ D: Isolation of *Chlamydia trachomatis* or *Ureaplasma urealyticum* from the synovial fluid of patients with Reiter's syndrome. Vojnosanit Pregl 2003;60(1):5-10
24. BLAYLOCK M, MUSATOVOVA O, BASEMAN J, BASEMAN J: Determination of infectious load of *Mycoplasma genitalium* in clinical samples of human vaginal cells. J Clin Microbiol 2004;42(2):746-752
25. STURM P, MOODLEY P, KHAN N et al: Aetiology of male urethritis in patients recruited from a population with a high HIV prevalence. Int J Antimicrobial agents 2004;S24:S8-S14
26. HILLIARD N, DUFFY L, CRABB D, WAITES K: In vitro comparison of agar and microbroth dilution methods for determination of MICs for *Mycoplasma hominis*. J Microbiol Methods 2005;60:285-288
27. SRIRAM C, SANTOS V, KORNEEVA I et al: *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in midtrimester amniotic fluid: association with amniotic fluid cytokine levels and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 2004;191:1382-1386
28. NGAN C, LIM T, CHOO C, TOH G, LIM Y: Susceptibility testing of Singapore strains of *Mycoplasma hominis* to tetracycline, gatifloxacin, moxifloxacin, ciprofloxacin, clindamycin, and azithromycin by Etest method. Diagn Microbiol Infect Dis 2004;48:207-210
29. KIHÇ D, BASAR M, KAYGUSUZ S, YILMAZ E, BASAR H, BATISLAM E: Prevalence and treatment of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, and *Mycoplasma hominis* in patients with non-gonococcal urethritis. Jpn j Infect Dis 2004;57:17-20
30. MITSUNARI M, YOSHIDA S, HORIE S et al: Cervical *Ureaplasma urealyticum* colonization might be associated with increased incidence of preterm delivery in pregnant women without prothogistic microorganisms routine examination. J Obstet Gynecol Res 2005;31(1):16-21
31. GERBER S, VIAL Y, HOHLFELD P, WITKIN S: Detection of *Ureaplasma urealyticum* in second- trimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates with subsequent preterm labor and delivery. J Infect Dis 2003;187:518-521
32. YOON B, ROMERO R, LIM J et al: The clinical significance of detecting *Ureaplasma urealyticum* by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with preterm labor. Am J Obstet Gynecol 2003;189(4):919-924
33. AALTONEN R, JALAVA J, LAURIKAINEN E, KARKKAINEN U, ALANEN A: Cervical *Ureaplasma urealyticum* colonization: comparison of PCR and culture for its detection and association with preterm birth. Scand J Infect Dis 2002;34:35-40
34. KOTTECHA S, HODGE R, SCHABER A, MIRALLES R, SILVERMAN M, GRANT W: Pulmonary *Ureaplasma urealyticum* is associated with the development of acute lung inflammation and chronic lung disease in preterm infants. Pediat Res 2004;55(1):61-68
35. AUJARD Y, MAURY L, DOIT C et al: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* et pathologies néonatales: données personnelles et revue de la littérature. Arch Pediat 2005;12:S12-S18.
36. CASTRO-ALCARAZ S, GREENBERG E, BATEMAN D, REGAN JA: Patterns of colonization with *Ureaplasma urealyticum* during neonatal intensive care unit hospitalizations of very low birth weight infants and the development of chronic lung disease. Pediatrics 2002;110(4):1-7
37. KONG F, SILLIS M, ROBERTSON JA: Molecular genotyping of human *Ureaplasma urealyticum* species based on multiple-banded antigen (MBA) gene sequences. Int J Syst Evol Microbiol 2000;50(5):1921-9
38. JOHNSON S, SIDEBOTTOM D, BRUCKNER F, COLLINS D: Identification of *Mycoplasma fermentans* in synovial fluid samples from arthritis patients with inflammatory disease. J Clin Microbiol 2000;38(1):90-93
39. GILROY C, KEAT A, TAYLOR-ROBINSON D: The prevalence of *Mycoplasma fermentans* in patients with inflammatory arthritides. Rheumatol 2001;40:1355-1358
40. RIVER A, YÁÑEZ A, TELLO G et al: Experimental arthritis induced by a clinical *Mycoplasma fermentans* isolate. BMC Muscul Dis 2002;3:1-7
41. CAMPO L, LAROCQUE P, MALFA T, BLACKBURN WD, WATSON HL: Genotypic and phenotypic analysis of *Mycoplasma fermentans* strains isolated from different host tissues. J Clin Microbiol 1998;36(5):1371-77
42. YÁÑEZ A, CEDILLO L, NEYROLLES O et al: *Mycoplasma penetrans* bacteremia and primary antiphospholipid syndrome. Emerg Infect Dis 1999;5(1):164-167
43. DOMINGUES D, TAVIRA L, DUARTE A, SANCA A, PRIETO E, EXPOSTO F: Genital mycoplasmas in women attending a family planning clinic in Guine-Bissau and their susceptibility to antimicrobial agents. Acta Trop 2003;86(1):19-24
44. YOSHIDA T, DEGUCHI T, ITO M, MAEDA S, TAMAKI M, ISHIKO H: Quantitative detection of *Mycoplasma genitalium* from first-pass urine of men with urethritis and asymptomatic men by real-time PCR. J Clin Microbiol 2002;40(4):1451-1455
45. MALLARD K, SCHOPFER K, BODMER T: Development of real-time PCR for the differential detection and quantification of *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum*. J Microbiol Methods 2005;60:13-18
46. STELLRECHT K, WORON A, MISHRIK N, VENEZIA R: Comparison of multiplex PCR assay with culture for detection of genital mycoplasmas. J Clin Microbiol 2004;42(4): 1528-1533

