

# Freqüência de infecção pelo *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* em mulheres inférteis e relação com repercussões clínicas

Frequency of infection with *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in infertile women and clinical repercussions

Ivan Araujo Penna<sup>1</sup>, Geraldo Duarte<sup>2</sup>, Rui Alberto Ferriani<sup>3</sup>, Alcyone Artioli Machado<sup>4</sup>, Gustavo Salata Romão<sup>5</sup>, Rosana Maria dos Reis<sup>6</sup>, Marcos Dias de Moura<sup>7</sup>

## RESUMO

**Objetivos:** determinar a freqüência de infecção pelo *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* e relacioná-la a variáveis clínicas de mulheres inférteis. **Métodos:** estudo transversal com 322 pacientes inférteis submetidas à coleta de swab endocervical para pesquisa de *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*, de outubro de 2002 a maio de 2004. Todas as pacientes foram submetidas a protocolo básico de investigação clínica e laboratorial da infertilidade. Como controle, utilizou-se série histórica de 51 mulheres não gestantes, previamente pesquisadas quanto aos agentes infecciosos estudados. **Resultados:** a freqüência de infecção pelo *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* foi de 4,9% nas pacientes inférteis e 13,8% no grupo controle. Entre as pacientes inférteis observou-se relação entre a presença dos dois patógenos e alterações no resultado da histerossalpingografia (OR: 3,20; IC 95%: 1,05-9,73), presença de dispareunia (OR: 10,72; IC 95%: 3,21-35,77) e corrimento vaginal (OR: 8,5; IC 95%: 2,83-26,02), além de cultura endocervical positiva para *Escherichia coli* (OR: 16,09; IC 95%: 4,95-52,25). **Conclusão:** a taxa de infecção pelo *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* é baixa em pacientes inférteis e está associada a seqüelas reprodutivas tardias.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Mycoplasma hominis*; *Ureaplasma urealyticum*; Infertilidade e *Escherichia coli*; Histerossalpingografia

## ABSTRACT

**Purpose:** to determine the frequency of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* infection, and relate it to the associated clinical variables of infertile women. **Methods:** transversal study involving 322 infertile women, submitted to collection of endocervix swab for research of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* infection, from October 2002 to May 2004. All patients were submitted to a basic infertility investigation protocol. As control, a historical series of 51 non-pregnant women previously investigated as for the studied infectious agents, was used. **Results:** the frequency of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* infection was 4.9% in the infertile women and 13.8% in the control group. Among the infertile patients, a relationship between the presence of the two agents and changes in the histerosalpingography result (OR: 3.20; IC 95%: 1.05-9.73), presence of dyspareunia (OR: 10.72; IC 95%: 3.21-35.77) and vaginal discharge (OR: 8.5; IC 95%: 2.83-26.02), besides endocervical culture positive for *Escherichia coli* (OR: 16.09; IC 95%: 4.95-52.25) was observed. **Conclusion:** *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* infection rate is low in infertile patients and is associated with reproductive sequels.

**KEYWORDS:** *Mycoplasma hominis*; *Ureaplasma urealyticum*; Infertility and *Escherichia coli*; Hysterosalpingography

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

1 Pós-graduando

2,3,6,7 Docentes

4 Docentes do Departamento de Clínica Médica

5 Médico Assistente do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

Correspondência: Rui Alberto Ferriani

Av. Bandeirantes, 3900 – 14049-900 – Ribeirão Preto – SP – Telefone: (16) 602-2818 – e-mail: raferrria@fmrp.usp.br

Recebido em: 3/11/2004

Aceito com modificações em: 17/1/2005

## Introdução

Na rotina de investigação do casal infértil a pesquisa de infecções genitais sempre foi cercada de controvérsias. Dados da literatura fundamentam o impacto negativo dessas infecções sobre as variáveis ligadas à reprodução, mas nota-se grande variação na incidência destas alterações<sup>1</sup>. As doenças sexualmente transmissíveis podem causar alterações no aparelho genital masculino ou feminino, potencialmente predispondo a seqüelas. Atualmente, o microrganismo mais associado à infertilidade feminina é a *Chlamydia trachomatis*, com frequência que varia de 30 a 50% dos casos<sup>2,3</sup>.

A infecção pelos *Mycoplasma* também leva a seqüelas no sistema reprodutivo, principalmente na tuba uterina e na capacidade de migração dos espermatozoides. A sua frequência na população de pacientes inférteis não é homogênea na literatura, variando entre 2 e 23%. A ampla variabilidade nestas taxas depende de fatores populacionais e das diferentes técnicas diagnósticas empregadas, dificultando traçar um perfil clínico característico<sup>1,2,4</sup>.

A avaliação diagnóstica rotineira da infecção por *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* em casos de infertilidade é questionada por alguns serviços, em virtude de se instituir o tratamento profilático com antibióticos antes da realização de métodos invasivos de investigação do casal infértil<sup>5</sup>. Como a frequência de infecção pelos micoplasmas é variável, o presente estudo objetivou determinar a frequência de *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* em pacientes inférteis atendidas em centro terciário de infertilidade, avaliando as variáveis clínicas associadas a essa infecção e discutindo os custos inerentes ao processo diagnóstico comparados aos custos do tratamento profilático.

## Pacientes e Métodos

Estudo transversal no qual foram incluídas 322 pacientes inférteis atendidas em centro terciário de infertilidade conjugal (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, FMRP-USP). No período de outubro de 2002 a maio de 2004 foi instituído o procedimento rotineiro de coleta de *swab* endocervical e pesquisa de *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*, para todas as pacientes novas do ambulatório de esterilidade conjugal. Como grupo controle, foram utilizados os dados de série histórica de 51 mulheres sem quei-

xas ginecológicas e não gestantes, da mesma região demográfica (outra amostra populacional, cuja frequência de infecção por micoplasmas foi descrita anteriormente<sup>6</sup>. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMRP-USP.

Os dados foram levantados a partir das informações dos prontuários médicos das pacientes incluídas. Foram critérios básicos de inclusão no grupo de estudo: pacientes encaminhadas da rede básica de saúde com tempo de tentativa de concepção superior a dois anos ou causa de infertilidade pré-estabelecida e idade materna inferior a 38 anos e submetidas a todos os procedimentos do protocolo de investigação do ambulatório, com os dados completos no prontuário. No período pesquisado, houve exclusão de 40 prontuários por dados incompletos (11,04%).

Todas as pacientes do grupo de estudo foram submetidas ao protocolo básico de investigação dos fatores causais de infertilidade conjugal<sup>5</sup>, utilizando avaliação clínica e exame físico, espermograma e espermocultura do parceiro, *swab* endocervical, histerossalpingografia, histeroscopia, ultrasonografia transvaginal, dosagens de hormônio folículo-estimulante, hormônio estimulador da tireóide, prolactina e laparoscopia, quando indicada.

Para a detecção do *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* no *swab* endocervical utilizou-se o *kit Mycofast Screening Evolution 2*<sup>®</sup> (International Microbio, Signes, France). A positividade relaciona-se com a propriedade do *Ureaplasma* e *Mycoplasma* de metabolizarem respectivamente uréia e arginina, promovendo marcação quantitativa colorimétrica. O material colhido é semeado em bandeja com duas fileiras de tubos de ensaio contendo os dois substratos para o metabolismo. A quantificação é feita a partir da contagem do número de tubos que apresentarem mudança de coloração. A sensibilidade do método é de 98,2% e a especificidade de 100%<sup>7,8</sup>.

Foi avaliado se a presença de infecção por *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* relacionava-se à idade, tempo de infertilidade, causa de infertilidade, tipo de infertilidade (primária ou secundária), alterações na histerossalpingografia e histeroscopia, presença de outros microrganismos na cultura endocervical, queixa de dispareunia e corrimento genital na primeira consulta.

Para a análise de custos, levou-se em conta a cotação média da azitromicina 1 grama a partir do valor obtido de três diferentes farmácias da cidade de Ribeirão Preto, sendo o custo calculado a partir de um valor teórico de tratamento de todas as pacientes, independente de terem ou não infecção. O custo atribuído ao diagnóstico foi esti-

mado levando-se em conta apenas o valor dos kits para investigação.

Para a análise estatística, cujas variáveis apresentaram distribuição normal, tais como a idade e o tempo de tentativa de gravidez, utilizou-se o teste *t* de Student não pareado, considerando o nível de significância de  $p \leq 0,05$ . Para verificar as associações foram utilizados o teste do  $\chi^2$  e regressão multivariada, utilizando *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança (IC) de 95%. O *software* utilizado foi o Graph-pad Prisma, versão 3.0 (San Diego, CA, USA).

## Resultados

A freqüência de positividade para *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* foi de 4,9% para as mulheres com infertilidade. Na Tabela 1 essa freqüência do grupo de estudo é comparada à freqüência de outra amostra da mesma população sem infertilidade<sup>6</sup>, no qual se observa freqüência de 13,8% (Tabela 1). Em relação ao grupo de estudo (pacientes inférteis), a taxa de

positividade para estes micro-organismos não foi relacionada com idade ( $30,3 \pm 3,24$  anos), média de tempo de tentativa de concepção ( $4,5 \pm 2,36$  anos) e taxa de gravidez (31%) obtida após terapêutica específica (Tabela 2). Também não foi observada associação entre as várias causas de infertilidade e a positividade do teste para *Mycoplasma hominis* e/ou *Ureaplasma urealyticum* nessas pacientes (Tabela 3).

Observou-se associação significativa entre a presença dos dois patógenos estudados e algumas características clínicas nas pacientes inférteis, tais como: alteração no resultado da histerossalpingografia (n=5; 31,25%; OR: 3,20; IC 95%: 1,05-9,73), presença de dispareunia (n=5; 31,25%; OR: 10,72; IC 95%: 3,21-35,77) e corrimento genital (n=6; 37,5%; OR: 8,5; IC 95%: 2,83-26,02) como queixa na primeira consulta e cultura endocervical positiva para *Escherichia coli* (n=6; 37,5%; OR: 6,09; IC 95%: 4,95-52,25). Não se observou associação da presença de micoplasmas com alterações uterinas na histeroscopia (n=2; 12,5%; OR: 1,09; IC 95%: 0,21-9,20) e com o tipo de infertilidade (n=2; 12,5%; OR: 0,55; IC 95%: 0,20-1,50) (Tabela 4).

**Tabela 1** - Freqüência dos diagnósticos de *Mycoplasma hominis* e/ou *Ureaplasma urealyticum* no conteúdo vaginal de pacientes inférteis e do grupo controle.

Agente etiológico	Inférteis				Controle			
	Positivo		Negativo		Positivo		Negativo	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Mycoplasma hominis</i>	5	1,5	316	98,1	1	11,8	50	98
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	10	3,1	311	96,5	6	11,8	45	88,2
Ambos	1	0,3	321	99,7	0	0	51	100
Total	16	4,9	306	95,1	7	13,8	44	86,2

Valores absolutos e porcentagem.

**Tabela 3** - Freqüência das causas de infertilidade no grupo de estudo, de acordo com a positividade para *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*.

Fatores	Mycopl. e/ou Ureaplasma		Mycopl. e/ou Ureaplasma	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
	n	%	n	%
Tubária	4	25,0	46	15,0
Peritoneal	2	12,5	25	8,2
Ovulatória	2	12,5	23	7,5
Masculina	5	31,2	127	41,5
Duas causas associadas	3	0,9	77	25,1
Esterilidade sem causa aparente	0	0	8	2,8
Total	16	100	306	100

Teste  $\chi^2$ ; não houve diferença significativa.

**Tabela 2** - Características clínicas das pacientes inférteis estudadas, de acordo com a positividade para *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*.

	M. hominis	U. urealyticum	Negativo
	$\bar{x} \pm DP$	$\bar{x} \pm DP$	$\bar{x} \pm DP$
Idade (anos)	$30,3 \pm 3,24$	$29,4 \pm 3,87$	$31,5 \pm 4,37$
Tempo de tentativa (anos)	$4,5 \pm 2,36$	$4,09 \pm 2,67$	$4,78 \pm 3,10$
Taxa de gravidez (%)	31	35	30

$\bar{x}$  = média; DP =  $\pm$  desvio padrão; teste *t* de Student e teste  $\chi^2$ . Não houve diferença significativa.

**Tabela 4** - Razão de chance de positividade para *Mycoplasma hominis* e/ou *Ureaplasma urealyticum* no swab endocervical, de acordo com algumas características clínicas e laboratoriais encontradas nas pacientes inférteis.

	n	%	Odds ratio	IC 95%	p
Infertilidade primária	2	12,5	0,55	0,20-1,50	0,242
Histerossalpingografia alterada	5	31,2	3,20	1,05-9,73*	<0,05
Histeroscopia alterada	2	12,5	1,09	0,21-9,20	0,565
Dispareunia	5	31,2	10,72	3,21-35,77*	<0,05
Corrimento genital	6	37,5	8,5	2,83-26,02*	<0,05
Swab positivo para <i>Escherichia coli</i>	6	37,5	16,09	4,95-52,25*	<0,05

\*Intervalo de confiança (IC) de 95% foi estatisticamente significante.

Na avaliação de custos, a investigação diagnóstica de todas as pacientes inférteis custou R\$ 26.049,60, enquanto o tratamento a todas elas custaria R\$ 6.440,00.

## Discussão

As infecções genitais podem ser consideradas como uma das principais causas de esterilidade, uma vez que provocam seqüelas transitórias ou permanentes nos órgãos relacionados à reprodução, tanto masculinos como femininos<sup>2</sup>. Diferente de décadas passadas, quando a *Neisseria gonorrhoeae* era o agente etiológico mais conhecido e o agente causal mais freqüente, hoje observa-se que a *Chlamydia trachomatis* apresenta as maiores taxas de prevalência, variando de 30 a 50%, dependendo da população estudada<sup>2</sup>.

As infecções pelo *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* e *Ureaplasma urealyticum*, apesar de menos freqüentes, também podem causar efeitos nocivos à fertilidade e ao sistema genito-urinário<sup>1,3</sup>. No presente estudo, as pacientes inférteis apresentaram menor freqüência de infecção pelo *Ureaplasma urealyticum* que as pacientes do grupo controle e freqüência semelhante de *Mycoplasma hominis*. Apesar de a literatura também corroborar essa diferença, os valores de 4,8 e 23,5%, respectivamente para *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*, apresentados por Rodriguez et al.<sup>1</sup>, são superiores aos valores de 1,5 e 3,1%, respectivamente, encontrados nas pacientes inférteis do presente estudo. Ressalta-se, entretanto, que as pacientes do presente estudo pertencem a um serviço terciário de infertilidade conjugal, e pode ter havido tratamento prévio em serviços de atendimento de menor complexidade.

Na literatura é citado como padrão-ouro para o diagnóstico de *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* a reação em cadeia da polimerase (PCR), mas segundo Grattard et al.<sup>7</sup> a quantificação

colorimétrica do metabolismo dos dois microrganismos também possui boa sensibilidade e especificidade, justificando seu uso como método diagnóstico. A PCR, apesar de possuir a melhor especificidade para este diagnóstico, falha por não ser capaz de diferenciar a paciente portadora da infecção daquela simplesmente colonizada.

A associação entre as várias causas de esterilidade diagnosticada entre as mulheres do estudo e a presença da infecção pelo *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* não mostrou diferenças significativas. Ainda assim, a literatura relaciona essas infecções às causas masculinas e tubárias<sup>9,10</sup>. Provavelmente isso ocorreu devido à baixa freqüência do diagnóstico na população estudada e por não ter sido avaliado o fator masculino.

Apesar de não ter havido associação entre as causas tubárias de infertilidade e a infecção pelo *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*, observou-se associação entre a presença de alterações da histerossalpingografia e a infecção por estes microrganismos. Torna-se difícil com apenas um estudo determinar a ligação de causa e efeito entre a infecção por *Ureaplasma urealyticum* e as doenças obstrutivas tubárias<sup>1</sup>, pois apesar de este microrganismo estar relacionado à corioamionite e à hipertermia pós-parto, não está bem caracterizado que o mesmo possa levar a doenças obstrutivas tubárias. A literatura relaciona *Mycoplasma hominis* e o *Mycoplasma genitalium* como causas de doença inflamatória pélvica (DIP) e conseqüentes seqüelas, sendo a taxa de ocorrência cerca de 22% dos casos de acometimento pelo *Mycoplasma genitalium*<sup>11</sup>.

Em contraponto às lesões observadas na histerossalpingografia, não se notaram alterações tanto na histeroscopia quanto na ultra-sonografia no grupo de pacientes infectadas. Por isso, acredita-se serem necessários outros estudos com maior enfoque das patologias anatômicas da tuba uterina e a infecção genital por *Ureaplasma urealyticum*, como os de Xu et al.<sup>12</sup>.

Também foi observada associação entre

queixas de corrimento vaginal e dispareunia na primeira consulta no ambulatório de esterilidade e a infecção. Tais dados não foram encontrados na literatura, mas Judlin<sup>3</sup> determina que 2/3 dos casos de vaginose bacteriana estão associados à presença dos dois patógenos. Em 2001, van Belkum et al.<sup>4</sup> mostraram associação de até 79% entre *Trichomonas vaginalis* e *Mycoplasma hominis*, o mesmo não sendo observado na presença de co-infecção com *Candida albicans*. No presente estudo, observou-se associação entre a infecção por *Escherichia coli* e a infecção por *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*.

Em relação aos custos da investigação para *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*, observou-se que a realização rotineira desses testes acarretou custo significativo, que deve ser adicionado aos custos totais de propedêutica de um casal infértil. A nosso ver, acrescentar-se esses custos não é relação efetiva, já que o tratamento, se fosse aplicado sistematicamente, reduziria o custo a patamares quatro vezes menores que a investigação sistemática. Essa abordagem, entretanto, pode acarretar outros custos adicionais, não computados nesse trabalho, como alívio de efeitos colaterais e efeitos decorrentes de alterações da flora vaginal.

No presente estudo, a incidência da infecção por *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* em pacientes atendidas no ambulatório de esterilidade foi baixa, ao mesmo tempo em que não houve variação nas taxas de gravidez em relação ao grupo controle. Desta forma, a investigação rotineira de *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* em todas as mulheres inférteis não está indicada, em virtude da baixa incidência e pelo fato de serem estes agentes sensíveis a antibióticos rotineiramente utilizados previamente a procedimentos invasivos da mulher infértil, tais como a histeroscopia e fertilização *in vitro*. Nas pacientes que apresentam queixas de dispareunia e/ou corrimento genital, alterações à histerossalpingografia e portadoras de infecções por *Escherichia coli*, a possibilidade de achado de positividade destes microrganismos aumenta, podendo suscitar ilações quanto a um possível grupo de risco.

## Referências

- Rodriguez R, Hernández R, Fuster F, Torres A, Prieto P, Alberto J. Infección genital y esterilidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001; 19:261-6.
- Horner P, Thomas B, Gilroy CB, Egger M, Taylor-Robinson D. Role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in acute and chronic nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:995-1003.
- Judlin P. Genital mycoplasmas. *Gynecol Obstet Fertil* 2003; 31:954-9.
- Van Belkum A, van der Schee V, van der Meijden WI, Verbrugh HA, Sluiter HJ. A clinical study on the association of *Trichomonas vaginalis* and *Mycoplasma hominis* infections in women attending a sexually transmitted disease (STD) outpatient clinic. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2001; 32:27-32.
- Ferreira RA, Navarro PAAS. Técnicas de reprodução assistida. In: Ferriani RA, Navarro PAAS, editores. *Protocolos de Condutas em Infertilidade Conjugal*. 1ª ed. São Paulo: Conexão Brasil; 2004. p. 65.
- Machado AA, Zorzi AR, Gléria AEA, Donadi EA. Frequency of *Mycoplasma hominis* and *ureaplasma urealyticum* infections in women with systemic lupus erythematosus. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001; 34:243-7.
- Grattard F, Soleihac B, De Barbeyrac B, Bebear C, Seffert P, Pozzetto B. Epidemiologic and molecular investigations of genital mycoplasmas from women and neonates at delivery. *Pediatr Infect Dis J*. 1995; 14:853-8.
- Duarte G, Machado AA, Beitune P, et al. Infecção genital feminina por *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* e sua relação com a gravidez e a infecção pelo HIV-1. *DST J Bras Doenças Sex Transm*. 1998; 10:5-8.
- Levy R, Layani-Milon MP, Giscard D'Estaing S, et al. Screening for *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum* infection in semen from asymptomatic male partners of infertile couples prior to *in vitro* fertilization. *Int J Androl*. 1999; 22:113-8.
- Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004; 18:1-11.
- Xu C, Sun GF, Zhu YF, Wang YF. The correlation of *Ureaplasma urealyticum* infection with infertility. *Andrologia*. 1997; 29:219-26.