



O PAPEL DOS MICOPLASMAS NAS INFECÇÕES UROGENITAIS¹

Cecilia da Cunha Camilo², Rossicléa Lins Monte³ e José Fernando Marques Barcellos⁴

Submetido 19/09/2013 – Aceito 15/01/2014 – Publicado on-line 03/04/2014

Resumo

Micoplasmas pertencem à classe dos Mollicutes, procariotos caracterizados pela ausência de parede celular. Elas são exigentes quanto ao crescimento, o que dificulta o seu cultivo, isolamento e identificação de amostras clínicas, sendo essencial o estabelecimento de protocolos específicos para o seu diagnóstico laboratorial. Esses microrganismos têm sido associados a infecções do trato genital alto e baixo com implicações como uretrites, cervicites, doença inflamatória pélvica, prostatites, epididimites, infertilidade no homem e na mulher, abortos e partos pré-maturos, bem como mortalidade neonatal e mais recentemente, câncer de próstata. Até o momento foram isoladas sete espécies em tecidos urogenitais e destas, cinco espécies: *Mycoplasma penetrans*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *Ureaplasma parvum* e *Ureaplasma urealyticum* têm demonstrando propriedades patogênicas colonizando a superfície epitelial, onde se destacam pela capacidade de invadir as células do hospedeiro desencadeando uma série de alterações com maior ou menor poder deletério. A quantificação dos isolados nas amostras clínicas distingue colonização e infecção e é essencial para caracterizar a sua associação a achados clínicos na região urogenital e a transmissão sexual. A espécie *M. genitalium* é a única cujo papel patogênico nas desordens urogenitais tem sido mais bem caracterizado, mas também é inquestionável o poder de associação entre diversos achados clínicos e a detecção de *U. urealyticum*, *U. parvum* e *Mycoplasma hominis*. O presente trabalho aborda o papel dos micoplasmas na ocorrência de quadros patológicos associados ao trato urogenital, evidenciando a importância do seu diagnóstico clínico laboratorial.

Palavras-Chave: Micoplasmas urogenitais, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma* sp., *Mycoplasma hominis*

Abstract

Mycoplasmas belong to the class Mollicutes. They are characterized by the absence of a prokaryotic cell wall. They are demanding for growth hindering its cultivation, isolation and identification in clinical samples. It is essential to establish specific protocols for laboratory diagnosis. These microorganisms are associated with infections of the high and low genital tract with implications as urethritis, cervicitis, pelvic inflammatory disease, prostatitis, epididymitis, infertility in men and women, miscarriage and pre-mature births and neonatal mortality and more recently cancer the prostate. Only seven species were isolated in urogenital tissues and five of these species: *Mycoplasma penetrans*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* are demonstrating pathogenic properties. They colonize the epithelial surface with the ability to invade host cells and trigger a series of changes with more or less deleterious power. The quantification of the isolates in clinical samples distinguishes colonization and infection and is essential to characterize their association with clinical findings in urogenital and sexual transmission. The species *M. genitalium* is the only one whose pathogenic role in urogenital disorders is best characterized, but it is also unquestionable the power of the association between various clinical findings and detection of *U.*

¹ Parte da dissertação de Mestrado, no Programa de Pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada (PPGIBA), Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, Amazonas, Brasil.

² Aluna do PPGIBA, ICB, UFAM; Professora do curso de Biomedicina da Faculdade Literatus, Manaus, Amazonas, Brasil, e-mail: ceciliacamilo@yahoo.com.br

³ Gerente do laboratório de Bacteriologia da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Rua Pedro Teixeira, Dom Pedro I, Manaus, Amazonas, Brasil.

⁴ Professor do ICB/UFAM, Av. Gal. Rodrigo Octávio, 3.000, Coroado II, Manaus, Amazonas, Brasil.

urealyticum, *U. parvum* and *Mycoplasma hominis*. This paper discusses the role of mycoplasmas in the occurrence of pathological conditions associated with urogenital tract, highlighting the importance of its clinical laboratory diagnosis.

Key-words: Urogenital mycoplasmas, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma hominis*

1. Introdução

Micoplasmas são microrganismos que evoluíram regressivamente de ancestrais bacterianos Gram positivos. São caracterizados pela ausência de parede celular o que lhes confere morfologia típica e plasticidade e pelo crescimento fastidioso, em decorrência de sua reduzida atividade metabólica, o que se torna um fator limitante ao seu cultivo e diagnóstico laboratorial, contribuindo para as dificuldades encontradas na caracterização destes agentes quando possivelmente associados a infecções em humanos (RAZIN, 2006; PEREYRE, SYRAND-PUGNET et al, 2009).

Há décadas, desde o seu descobrimento, a associação desses microrganismos a infecções do trato genital e a gravidez vem sendo questionada e debatida. A partir de 1990, com o desenvolvimento da reação em cadeia de polimerase (PCR), um número significativo de publicações contribuíram para elucidar a associação entre micoplasmas e infecções genitais (KHAN, FARZAND e GHUNRO, 2010).

Esta revisão tem o objetivo de abordar o papel dos micoplasmas na ocorrência de quadros patológicos associados ao trato urogenital, evidenciando a importância do seu diagnóstico clínico laboratorial, considerando que embora existam diversos estudos associando esses agentes a condições patológicas desse sítio anatômico, poucos laboratórios adotam em sua rotina protocolos específicos para o diagnóstico laboratorial dos micoplasmas.

2. Metodologia

Foram revisados artigos publicados na literatura internacional nos últimos 32 anos (1980-2012) relacionados ao tema estudado: Micoplasmas urogenitais. A revisão foi realizada utilizando as bases de dados eletrônicas PUBMED, SPRINGERLINK, SABINET, SCIVERSE, SCIENCEDIRECT, WILEY ON LINE LIBRARY, BIO MED CENTRAL, LILACS, PUBMED, MEDLINE e periódicos da CAPES abrangendo o período de janeiro de 1980 a julho de 2012, utilizando as seguintes palavras-

chave e marcadores booleanos: Mycoplasmas, mycoplasmas urogenitais, pathogenicity of mycoplasmas, mycoplasma and infection, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma penetrans*, *Mycoplasma pirum*, *Ureaplasma*, mycoplasma and pelvic inflammatory disease, mycoplasma and vaginal colonization, mycoplasma and reproduction, clinical manifestations of mycoplasmas, mycoplasmas and cervicitis, mycoplasmas and epididymitis.

3. Mollicutes

O gênero *Mycoplasma* apresenta aproximadamente 200 espécies, sendo 18 isoladas em humanos. Já o gênero *Ureaplasma* possui sete espécies, sendo duas isoladas em humanos (RAZIN, 2006) e dentre os *Mollicutes* são os que apresentam maior interesse em patologia humana.

A maioria das espécies é considerada comensais tanto nas vias respiratórias quanto geniturinária, registrando-se o isolamento de sete espécies em tecidos urogenitais e pelo menos cinco espécies demonstrando propriedades patogênicas: *Mycoplasma penetrans*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *Ureaplasma parvum* e *Ureaplasma urealyticum* (TAYLOR-ROBINSON E JENSEN, 2011).

Estas espécies colonizam a superfície epitelial, onde se destacam pela habilidade de invadir as células eucarióticas. Algumas espécies como *M. penetrans*, *M. fermentans*, *M. pirum* e *M. genitalium* ocorrem intracelularmente. Como consequência de duas de suas características principais: a) incapacidade de sintetizar algumas substâncias essenciais para seu metabolismo e certa dependência do meio externo com o qual interagem, os micoplasmas tem uma necessidade de utilizar alguns componentes da célula hospedeira, desencadeando neste processo uma série de alterações com maior ou menor poder deletério constituindo-se em um dos mecanismos de patogenicidade (RAZIN, YOGEV E NAOT, 1998).

Dentre as espécies isoladas do trato urogenital, merecem destaque *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum* e *U. parvum*, Essas



espécies pertencem a grupos filogenéticos distintos, *M. genitalium* e *Ureaplasma* sp. pertencem ao grupo *M. pneumoniae* e *M. hominis* pertence ao grupo *M. hominis* (PEREYRE et al, 2009). Diversos estudos registram os seus isolamentos de amostras clínicas urogenitais oriundas de ambos os sexos e envolvidos numa variedade de condições clínicas primariamente relacionadas à colonização e infecção do trato genital inferior, infecções do trato genital superior em mulheres e, ainda, infecções do trato genital inferior e prostatite em homens. Demonstram, também, que as taxas de colonização do trato genital de homens e mulheres estão relacionadas com a atividade sexual e indivíduos com maior número de parceiros sexuais têm mais tendência a serem colonizados (EMBREE, 1988; JALIL et al., 1988; CUNHA, 2001; SHORT et al., 2009, SHORT et al., 2010; TAYLOR-ROBINSON E JENSEN, 2011).

A alta prevalência em adultos assintomáticos sexualmente ativos é um dos fatores que tem dificultado os estudos sobre a patogenicidade genital. A etiologia se torna mais complicada em decorrência do isolamento dessas espécies associadas aos patógenos reconhecidos do trato genital (YOKOI et al, 2007; VANCINI et al., 2008; SHORT et al., 2009) o que torna difícil estabelecer se uma determinada condição patológica é atribuível exclusivamente a presença de micoplasmas genitais.

As vaginoses bacterianas representam um bom exemplo desta dificuldade, pois resultam de uma complexa interação entre organismos aeróbicos e anaeróbicos, e *Mycoplasma hominis*, *U. parvum* e *U. urealyticum* parecem ser parte da microbiota anormal, que caracteriza essa condição. Tanto *M. genitalium*, quanto *M. hominis*, *U. parvum* e *Ureaplasma urealyticum* têm sido isolados em associação com outros microrganismos, tais como *Chlamidia trachomatis* (KILIC et al., 2004; YOKOI et al., 2007), *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* sp. e *Candida albicans* (SHORT et al., 2009; GAYDOS et al., 2009; VANDEPITTE, et al., 2012).

O isolamento desses microrganismos durante ou após a administração de agentes antimicrobianos para o tratamento de outros patógenos do trato urogenital é outro fator que contribui para a elucidação do seu papel

patogênico. A terapia pode selecionar micoplasmas resistentes aos agentes antimicrobianos utilizados. Pacientes com uretrites gonocócicas recebem o tratamento empírico preconizado (Beta-lactâmicos) e retornam para atendimento em consequência da recidiva dos sintomas que pode estar relacionada não só a falha na terapia, em decorrência da emergente resistência de *Neisseria gonorrhoeae* aos tratamentos padronizados, mas a uma possível infecção por *Chlamydia trachomatis* (LYSS et al, 2003; YOKOI et al, 2007).

Lyss e colaboradores demonstraram prevalência de quatro a 50% de infecção clamidial em homens com uretrite gonocócica (LYSS et al., 2003). Há que se considerar, também, a coinfeção por micoplasmas, uma vez que foi evidenciada forte associação de *M. genitalium*, *U. parvum* e *U. urealyticum* nos processos de uretrites pós gonocócicas não clamidiais. Em um estudo envolvendo 225 homens com uretrite pós gonocócica, com a erradicação confirmada de *Neisseria gonorrhoeae* após terapia antimicrobiana e cuja pesquisa de *Chlamydia trachomatis* foi negativa, foram detectados: 13,2 % de *M. genitalium*, 3,8% de *M. hominis*, 1,9 % de *U. parvum* biovar 1 e 13,2 % de *U. urealyticum* biovar 2 (YOKOI et al.,2007).

Com o objetivo de melhor compreender o papel destes microrganismos nos processos patogênicos urogenitais, abordaremos individualmente cada uma das espécies de micoplasmas que são associadas a diversas desordens urogenitais, bem como a complicações na gravidez e pós-parto.

3.1. Espécies de micoplasmas implicados em processos patológicos urogenitais

Mycoplasma genitalium – é o menor organismo auto replicante com um genoma de 580 pb que se estima codificar pelo menos 500 genes (TAYLOR-ROBINSON e JENSEN, 2011). Apresenta conteúdo de guanina/citosina de 32%, metaboliza a glicose, mas não a arginina ou uréia e em meios com vermelho de fenol como indicador de pH, o seu crescimento provoca uma redução do pH levando a uma viragem no meio de vermelho para amarelo, que é útil para sua detecção; crescem muito lentamente, produzem colônias com aspecto de ovo frito em atmosfera de nitrogênio com 5% de CO₂ e temperatura de



37°C (TAYLOR-ROBINSON et al., 1981; TULLY et al., 1983).

É interessante notar que *M. genitalium* foi originalmente isolado em meio onde o acetato de tálio tinha sido suprimido, um produto químico que era frequentemente incorporado ao meio para eliminar bactérias contaminantes. Subsequentemente, *M. genitalium* mostrou-se susceptível a acetato de tálio (TAYLOR-ROBINSON et al., 1981; TULLY et al., 1983), enquanto *Mycoplasma pneumoniae* que também metaboliza a glicose não é. Possuem comprimento de 0,6 a 0,7 µm e largura de 0,3 a 0,4 µm na parte mais larga e 0,06 – 0,07 µm na extremidade (TAYLOR-ROBINSON e JENSEN, 2011).

Mycoplasma genitalium apresenta uma proteína adesina chamada MGPA de 140 kDa (HU et al., 1987) e possuem a capacidade de invadir as células epiteliais com evidência de localização nuclear. Apresentam motilidade deslizante, são susceptíveis as tetraciclina, fluorquinolonas e macrolídeos (BJORNELIUS, LIDBRINK e JENSEN, 2000; TULLY et al., 1983). A estrutura terminal de *M. genitalium* é composta de pelo menos sete proteínas, das quais duas conhecidas como: MGPA e MG191 (HU et al., 1987), a P110, também conhecida como MG192, são necessárias para a adesão, em colaboração com as proteínas acessórias MG218 e MG317 (MUSATOVOVA, DHANDAYUTHAPANI e BASEMAN, 2003; PICH et al., 2008).

Mycoplasma genitalium tem sido isolado com maior frequência em indivíduos sintomáticos e em grupos de risco para doenças sexualmente transmissíveis (DST). Em meados de 1970 já eram observados relatos de pacientes com uretrite não gonocócica aguda (UNG) que respondiam a terapia com tetraciclina, apesar da falha na detecção de bactérias na uretra. Em 1980, ocorreu o primeiro isolamento a partir de “swabs” uretrais de pacientes atendidos na clínica de DST do Hospital Santa Maria, Paddington, Londres, Reino Unido isolando-se uma nova espécie de micoplasma fermentador de glicose, diferente de todos os outros micoplasmas sorologicamente conhecidos (TAYLOR-ROBINSON et al., 1981; TULLY et al., 1983).

Atualmente, inúmeros estudos associam fortemente *Mycoplasma genitalium* as UNG e demonstram que a infecção por este microrganismo é a causa de várias DST, sendo

isolados não só de pacientes com UNG, como também, concomitante ao isolamento de *Neisseria gonorrhoeae* (TAYLOR-ROBINSON e JENSEN, 2011; ANAGRIUS, LORE e JENSEN, 2005; CHALKER et al., 2009). *Mycoplasma hominis* foi detectado em 17% de homens com UNG e em 17, de 19, mulheres com cervicites não causadas por *Chlamydia trachomatis*, sendo considerado um microrganismo de transmissão sexual (CARLSEN e JENSEN, 2010).

Mycoplasma genitalium tem sido detectado em mulheres com doença inflamatória pélvica (DIP) ou salpingite (CHALKER et al., 2009) e, conjuntamente com *M. pneumoniae* em imunodeprimidos com cistite (TAYLOR-ROBINSON e JENSEN, 2011) não se sabendo no entanto qual o seu verdadeiro papel. A prevalência relativamente alta de *M. genitalium* em associação ao HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) precisa ser melhor explorada, bem como, o seu potencial papel como cofator na aquisição e transmissão da infecção e progressão da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – AIDS (VANDEPITTE, 2012). O seu potencial patogênico em grávidas e recém-nascidos não foi ainda averiguado (ARRAIZ et al., 2008).

A capacidade de *M. genitalium* invadir as células eucarióticas e persistir intracelularmente facilita a sua evasão do sistema imune e favorece com que permaneça latente ou cause infecção crônica, fator que dificulta também a ação de drogas micoplasmicidas (BLAYLOCK et al., 2004). Foi identificada a presença de uma nuclease cálcio dependente associada à membrana de *M. genitalium* com capacidade de degradar os ácidos nucleicos das células hospedeiras utilizando os nucleotídeos como fonte precursora para o seu crescimento e patogenicidade (IDAHL et al., 2010).

Cogita-se que os danos causados sejam em parte mediados por respostas imunes, pois tem sido detectada uma resposta inflamatória aguda dominada por leucócitos polimorfonucleares em consequência de uma infecção primária por micoplasma, resultado da rápida invasão celular e consequência da ação da proteína imunogênica MG-309 que leva a ativação de NFκ- B via receptores *Toll-like* com produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 dentre outras e de quimiocina como a CXCL-8 (McGOWIN et al., 2009a; McGOWIN et al., 2009b).

O padrão de secreção de citocinas foi consistente com o recrutamento e a estimulação dos monócitos e macrófagos na mucosa vaginal e cervical epitelial. Fagocitose por macrófagos poderia ser eficaz em destruir *M. genitalium*, mas a localização no interior das células pode facilitar a sobrevivência do patógeno por protegê-lo da resposta imune celular, facilitando assim o estabelecimento e manutenção da infecção (McGOWIN et al., 2009b).

Estudos em animais de pequeno porte envolvendo tratamento hormonal anterior demonstrou que a progesterona seria um pré-requisito para o estabelecimento de colonização do trato genital com *Mycoplasma genitalium* (FURR e TAYLOR-ROBINSON, 1993). Tratamento com estradiol não conseguiu induzir a colonização, mas isso não foi observado para outros hormônios. Não se sabe se cepas diferentes de animais, quantidade de inóculo e métodos de inoculação poderiam explicar as observações divergentes e, ainda, se diferentes hormônios poderiam estimular receptores de células para o qual esses microrganismos se ligariam facilitando a colonização. Desconhece-se, qual seria a influência das alterações hormonais em humanos (McGOWIN, SPAGNUOLO e PYLES, 2010).

Mycoplasma genitalium foi detectado na uretra de 15 a 25% dos homens com UNG sintomática, contra cerca de cinco a 10% dos pacientes sem doença. Entre pacientes de uma clínica de DST 90% dos homens infectados com *M. genitalium* apresentaram evidência microscópica de uretrite, e cerca de três quartos queixavam-se de descarga (leucorréia) sendo mais comum do que em outras etiologias de UNG (WETMORE et al., 2011), com evidências portanto de seu envolvimento mais estreito em UNG sintomáticas do que nas assintomáticas (HORNER et al, 2002).

A associação entre micoplasma e doença é ainda mais forte para Uretrite não gonocócica e não Clamidal aguda (NCNGU) (BRADSHAW et al., 2006; CHALKER et al., 2009; COULDWELL et al, 2010). *Mycoplasma genitalium* foi encontrado em até 40% dos homens com doença crônica, após o tratamento com doxiciclina, droga de primeira escolha para o tratamento de infecções micoplásmicas e clamidiais. (BEBEAR e KEMPF, 2005; WIKSTROM e JENSEN, 2006). *M. genitalium* também está diretamente associado à

balanopostite (HORNER e TAYLOR-ROBINSON, 2011) e apesar do seu envolvimento com UNG não há evidências diretas de seu envolvimento com prostatite crônica (DOBLE et al., 1989, MANDAR et al., 2005), embora seja possível que a detecção de *M. genitalium* tenha tido insucesso devido a terapia antibiótica prévia.

A experiência clínica, bem como, a detecção de *Mycoplasma genitalium* em um estudo com homens apresentando epididimite aguda indicaram que *M. genitalium* pode ser uma causa de epididimite aguda, mas o papel dos micoplasmas no desenvolvimento desta doença precisa ser melhor estudado (ITO et al. 2012).

Apesar das fortes evidências de associação entre *Mycoplasma genitalium* e uretrite em mulheres atendidas em clínicas de DST, bem como, de que esteja relacionado à ocorrência de uretrite sintomática e assintomática em homens (HOGDAHL e KIHLLSTROM, 2007; ANAGRIUS, LOREN e JENSEN, 2005; MOI, REINTON e MOGHADDAM, 2009), torna-se claro que é necessário explorar mais o tema, pois ainda não está elucidado o papel de *M. genitalium* na piúria sintomática ou assintomática ou na "síndrome uretral" (disúria frequente em mulheres com urina aparentemente estéril).

Os conhecimentos sobre o papel de *Mycoplasma genitalium* nas vaginoses e vaginites bacterianas, são restritos, até o momento sabe-se apenas que a presença de *M. genitalium* é mais comum em mulheres com vaginite bacteriana do que sem esta condição (KEANE et al, 2000). Achados clínicos como descarga mucopurulenta, friabilidade cervical, eritema e sangramento após coleta de amostras e/ou o número de células polimorfonucleares por campo microscópico tem embasado o diagnóstico (HOGDAHL e KIHLLSTROM, 2007).

Alguns pesquisadores têm associado à clínica e critérios microscópicos para diagnosticar cervicite em associação com *Mycoplasma genitalium* e demonstrar sua implicação nas cervicites. (GAYDOS et al., 2009; HOGDAHL e KIHLLSTROM, 2007; MOI, REINTON e MOGHADDAM, 2009). Organismos como *M. genitalium* colonizam o colo do útero e podem invadir o trato genital superior e causar doença inflamatória pélvica (DIP), compreendendo endometrites e / ou salpingites (COHEN et al., 2005). *M. genitalium* tem sido significativamente

associada com DIP após o término da gravidez (BJARTLING, OSSER E PERSSON, 2010).

Mycoplasma genitalium foi encontrado fortemente associada à endometrite aguda, sendo detectado em nove (16%) de 58 mulheres com diagnóstico histológico de endometrite, mas em apenas uma (2%), de 57 mulheres sem endometrite. *M. genitalium* foi detectado no colo do útero / endométrio de nove (7%) de 123 mulheres com salpingite aguda (COHEN et al., 2005). Outra evidência de *M. genitalium* causando DIP é a capacidade dos organismos aderirem à mucosa da trompa de Falópio (TAYLOR-ROBINSON et al., 1987);

Embora exista uma correlação entre infertilidade tubária e infecção anterior por *Mycoplasma genitalium* (CLAUSEN et al., 2001), e evidências de uma resposta humoral com produção de anticorpos para *M. genitalium* em um terço das mulheres com DIP aguda conforme demonstrado por MOLLER, TAYLOR-ROBIN e FURR, 1984; estes achados têm sido contestados (JURSTRAND et al, 2007). O que se sabe até o momento é que os estudos disponíveis indubitavelmente apoiam à conclusão de que *M. genitalium* é uma das causas de DIP e pode causar danos nas tubas uterinas (BACZYNSKA et Al, 2007), podendo ser um fator de risco independente para gravidez ectópica, trabalho de parto prematuro e prematuridade (HITTI et al. 2010), embora tal associação ainda seja passível de questionamentos.

Mycoplasma genitalium pode aderir à estrutura terminal, cabeça, peça intermediária e/ou cauda de espermatozoides humanos in vitro afetando sua motilidade (SVENSTRUP et al., 2003). Se isso poderia reduzir a fertilidade masculina in vivo é desconhecido, mas poderia contribuir para infecção de colo uterino, bem como, para a ascensão as trompas causando DIP com consequente oclusão tubária e subsequente infertilidade (TAYLOR-ROBINSON e JENSEN, 2011).

O papel de *Mycoplasma genitalium* nas infecções do trato urogenital é um consenso. Porém não existe um método padrão ouro “Gold standard” para estabelecer a sua associação direta com amostras clínicas e sintomas. Atualmente sua caracterização tem sido feita pela utilização da metodologia de reação em cadeia de polimerase

(PCR) e evidência de soroconversão (BLAYLOCK et al., 2004), o que limita o seu diagnóstico em amostras clínicas e a elucidação do seu envolvimento em infecções humanas, uma vez que essas metodologias não se encontram amplamente disponíveis.

Mycoplasma hominis - apresenta um genoma de 665 pb com um conteúdo de guanina mais citosina de 27,1%, é uma espécie não glicolítica, produzindo energia a partir da degradação da arginina pela via da arginina dihidrolase, essencial para promoção do seu crescimento in vivo (PEREYRE et al, 2009). É considerado um patógeno oportunista que compõe o nicho natural do trato urogenital baixo podendo ser encontrado como comensal em 20 a 50% de mulheres assintomáticas, podendo chegar a 90% das mulheres atendidas em clínicas genitourinárias. Entre os homens, as taxas de colonização variam entre 5% (assintomáticos) e 40% (sintomáticos). Diversos fatores estão relacionados à presença desses agentes no trato genital, destacando-se a idade jovem, condição socioeconômica, atividade sexual com múltiplos parceiros e uso de anticoncepcionais orais (WAITES, BÉBÉAR, ROBERTSON, TALKINGTON, KENNY, 2001; SCHLICHT, LOVRICH, et al., 2004).

Enquanto *Mycoplasma genitalium* não está claramente associado à vaginose bacteriana, *M. hominis* juntamente com *Ureaplasma urealyticum* constituem fator relevante para a ocorrência de vaginose bacteriana e embora *M. genitalium* e *Ureaplasma* sp. sejam os únicos micoplasmas genitais considerados como causa de cervicites e doença inflamatória pélvica (DIP), não se pode ignorar o poder infectivo de *M. hominis* no epitélio vaginal (TAYLOR-ROBINSON e JENSEN, 2011);

Estudo de coorte realizado por Schlicht e colaboradores apontou uma prevalência de *Mycoplasma hominis* em mulheres com sintomas de cervicites e uretrites de 26%, enquanto nenhum isolado foi detectado no grupo controle constituído de mulheres assintomáticas. Os sintomas incluíam descarga vaginal ou uretral, dor a micção, dor pélvica e inflamação cervical (SCHLICHT et al., 2004). *M. hominis* não tem sido associado à uretrite em homens, apenas *Ureaplasma* sp. tem seu papel claramente caracterizado a esta condição (PEREYRE et al., 2009).

Em grávidas *Mycoplasma hominis* parece estar associado à rotura precoce de membranas e partos pré-maturos (EMBREE, 1988; ODENDAAL, SCHOEMAN e GROVE, 2002; WAITES, K. B., B. KATZ, et al. (2005). *M. hominis* foi detectada em 13% dos fluidos amnióticos em casos de corioamnionites estágio três sem outros fatores causais associados (KIM et al., 2010). Tem sido associado a febre pós-parto, podendo ser transmitido em cerca de 40% dos neonatos. A aquisição destes microrganismos pelo recém-nascido parece causar meningites, abscessos cerebrais e conjuntivites (EMBREE, 1988; ODENDAAL, SCHOEMAN e GROVE, 2002; WAITES, KATZ, et al.; 2005).

A coexistência de *Trichomonas vaginalis* associado ao isolamento de *Mycoplasma hominis* e *M. fermentans* tem sido muito comum. As consequências desta associação precisam ser melhor compreendidas. Em infecções experimentais com parasitas infectados com *M. hominis* os resultados mostraram que *T. vaginalis* é hábil em manter micoplasmas em seu interior como cohabitante, o que facilitaria sua evasão do sistema imune e aumentaria sua citopatogenicidade. A coinfeção pode representar assim um importante fator que contribuiria na mudança do estado de colonização para ocorrência de infecção por *M. hominis* (VANCINI e BENCHIMOL, 2008; VANCINI et al., 2008);

Existem controvérsias sobre a coinfeção *Mycoplasma hominis/ Trichomonas vaginalis* e o aumento da resistência de *T. vaginalis* ao Metronidazol. Estudos *in vitro* apontam que a coexistência simbiótica destas espécies pode contribuir para o aumento da resistência de *T. vaginalis* ao metronidazol (XIAO et al., 2006; XIAO et al, 2007). Entretanto, um estudo recente também *in vitro* não observou mudanças no perfil de sensibilidade após a infecção, evidenciando que a coinfeção não está associada necessariamente com o aumento da resistência de *T. vaginalis* em isolados clínicos (BUTLER, AUGOSTINI e EVAN SECOR, 2010).

O papel de *Mycoplasma hominis* nas infecções do trato urinário (ITU) vem sendo há tempos investigado (BIRCH, FAIRLEY, et al., 1981, THOMSEN, 1978; WONG e YEN, 1995). Os frequentes isolamentos de *M. hominis* nos rins e trato urinário alto sugerem um possível papel patogênico nas pielonefrites (THOMSEN, 1978). Anticorpos para *M. hominis* foram

detectados por testes de hemaglutinação indireta em nove (56%) de 16 pacientes com cistite intersticial crônica. Em sete pacientes (44%), títulos maiores ou iguais a 160 foram encontrados. A incidência semelhante de anticorpos para *M. hominis* foi encontrado em 20 mulheres pareadas por idade e sexo tratadas com tumores de bexiga. A alta incidência de anticorpos por hemaglutinação indireta para *M. hominis* encontrados nos dois grupos de pacientes urológicos que foram submetidos a instrumentações repetidas do trato urinário permanece inexplicado (HEDELIN, MARDH, BRORSON, FALL, MOLLER, PETTERSSON, 1983).

Em outro estudo realizado com o objetivo de elucidar pela sorologia o significado etiológico de *Mycoplasma hominis* nas ITU de trato superior, a ocorrência de anticorpos em pacientes com pielonefrite aguda, pielonefrite crônica com ou sem exacerbação ou doença do trato urinário não infecciosa foi comparada pelo método de hemaglutinação indireta e os títulos de anticorpos mostraram-se mais elevados em pacientes com urocultivo positivos para *M. hominis* do que nos negativos. Assim, parece muito provável que *M. hominis* possa desempenhar um papel na pielonefrite dos seres humanos. As investigações não divulgam um papel semelhante para ureaplasmas (THOMSEN, 1978).

Segundo Yamagushi et al., 2009 *Mycoplasma hominis* foi considerado microrganismo causal primário de febre puerperal após parto normal ou aborto e as razões que poderiam explicar esta associação incluem o fato de *M. hominis* apresentar resistência intrínseca aos agentes antimicrobianos, comumente utilizados nas infecções obstétricas, e as dificuldades para identificar laboratorialmente esse patógeno.

O papel de *Mycoplasma hominis* na prostatite crônica precisa ser melhor esclarecido. Existem especulações de que a infecção por *M. hominis* exerceria um papel na promoção do câncer de próstata. Estudo recente tem apontado uma elevada significância estatística nesta associação. A análise de material oriundo de biópsia de próstata de três grupos de pacientes: o primeiro grupo de pacientes com diagnóstico de câncer de próstata confirmado; o segundo grupo de pacientes com hiperplasia benigna de próstata, e o terceiro grupo constituído de pacientes sem alterações na próstata detectou respectivamente



37,4%, 15% e 0% de positividade para *Mycoplasma hominis* usando metodologia de PCR quantitativa e foram encontrados altos níveis de anticorpos séricos para *M. hominis* no primeiro grupo. A detecção de *M. hominis* em pacientes com câncer de próstata foi três vezes mais elevada (BARYKOVA et al., 2011).

Prévias observações (CUNHA, 2001; MCGOWIN, MARTIN e PYLES, 2009) apontam que as infecções micoplásmicas induzem transformação celular, instabilidade genômica e resistência a apoptose. Baseado nesses dados, as estatísticas mostram-se significantes e evidenciam que há necessidade de se realizar estudos mais complexos com pacientes de diferentes regiões, a fim de verificar se *Mycoplasma hominis* realmente é um fator predisponente para câncer de próstata, pois representaria uma nova e promissora alternativa no diagnóstico, prevenção e tratamento deste agravo (BARYKOVA et al., 2011, ROGERS, 2011).

Ureaplasma sp – Apresenta um genoma de aproximadamente 751 pb e distingue-se das outras espécies de micoplasmas por hidrolisar a uréia para a síntese de ATP. A divisão do gênero *Ureaplasma* em duas novas espécies suscitou novos questionamentos sobre o papel dos micoplasmas nas desordens urogenitais. Atualmente, conhecem-se 14 sorotipos de *Ureaplasma* sp. que foram agrupados em duas espécies distintas isoladas em humanos: *U. parvum*, sorotipos 1, 3, 6 e 14, e *U. urealyticum* que compreende os sorotipos restantes (SMITH et al, 1993; PARALANOV, 2012), sendo que alguns têm sido mais associados a doenças que outros.

Um antígeno, reconhecido por anticorpos séricos de humanos infectados, com epítomos que apresentavam reações cruzadas para alguns sorotipos, demonstra que os diferentes sorotipos de *Ureaplasma* sp. podem apresentar reações. Este antígeno se caracterizaria por uma múltipla banda antigênica (MBA) que parece não ter um número limitado de domínios variáveis e representaria o maior fator de virulência do *Ureaplasma*, localizado no proteoma da superfície bacteriana resultando na expressão de lipoproteínas de diferente peso molecular (DANDO et al, 2012; PARALANOV, 2012).

A variação antigênica desta Múltipla Banda Antigênica (MBA) determinaria o seu potencial em ativar o sistema imune, causar infecções crônicas no trato genital alto e

complicações na gravidez. Um sorotipo específico poderia adquirir ou perder genes que compunham a múltipla banda antigênica por transferência horizontal, o que pode significar que não só um único sorotipo possa colonizar o hospedeiro, mas sim uma população dinâmica carregando genes com distintas funções relacionadas à patogenicidade. Estudos do genoma dos diferentes sorotipos ilustram que o seu potencial de patogenicidade poderá variar de acordo com o conjunto de genes que codificam as proteínas de superfície (DANDO et al, 2012; PARALANOV, 2012).

Poucas áreas da investigação científica têm sido tão controversas quanto o papel de *Ureaplasma urealyticum* e *U. parvum* nas doenças relacionadas a gravidez. Esses microrganismos têm sido implicados em episódios de infertilidade, corioamnionite, aborto espontâneo, prematuridade, baixo peso ao nascer, sepse pós-parto, morbidade e mortalidade perinatal, pneumonias e doença crônica do pulmão, displasia bronco pulmonar, hipertensão pulmonar persistente, meningite, infecção crônica do sistema nervoso central e mortalidade por insuficiência respiratória grave (CASSEL et al., 1993).

Os questionamentos sobre a associação de *Ureaplasma* sp. com essas infecções tornam-se ainda maiores pelo fato de serem encontrados colonizando 40 a 80% do trato genital baixo de mulheres saudáveis e nove a 42% do trato urogenital de homens (VOLGMAN, OHLINGER e PANZING, 2005; PARALANOV, 2012), sendo mais comum a colonização por *U. parvum* do que por *U. urealyticum* (WAITES, KATZ e SCHELONKA, 2005). Alguns estudos também têm evidenciado que a capacidade de *U. urealyticum* causar UNG em homens e DIP e/ou endometriose em mulheres grávidas é maior que a de *Ureaplasma parvum* (XIAO et al., 2011; DEGUCHI et al, 2004; POVLSEN, THOREN e LIND, 2001).

Ainda, não foi claramente estabelecido como a colonização do trato genital baixo por *Ureaplasma* sp. esteja associada a complicações durante a gravidez, porém, sua participação em cervicites e uretrites tem sido evidenciadas. Estudo de coorte realizado por Schlicht e colaboradores apontou uma prevalência de *U. urealyticum* em mulheres com sintomas de cervicites e uretrites de 54%, contra 16% das

mulheres assintomáticas (SCHLICHT et al., 2004).

Em estudo envolvendo amostras uretrais de homens com sintomas de uretrite, cuja avaliação prévia excluiu os portadores de ITU e doença prostática, e amostras endocervicais de mulheres com exclusão das que apresentavam cistocele e ITU, resultou no isolamento de 26% de *U. urealyticum* e embora este possa ser encontrado apenas colonizando a região urogenital, a detecção deste percentual torna-se significativa à medida que sua concentração no trato urogenital foi superior a 10^4 CCU/ml (*Color Changing Units* ou Unidades Trocadoras de Cor) em todos os casos associados a achados clínicos como leucorréia e disúria (KILIC et al, 2004).

O papel desses microrganismos nas uretrites vem sendo exaustivamente pesquisado (BRADSHAW et al., 2006; COULDWELL et al., 2010; DANDO et al., 2012; DEGUCHI et al., 2004; HORNER, et al., 2002; KILIC et al, 2004) e alguns autores consideram indiscutível sua capacidade de originar UNG (SCHLICHT et al., 2004, KILIC et al., 2004); porém esta associação precisa ser melhor compreendida, uma vez que a ocorrência de UNG parece estar relacionada a alguns sorotipos específicos. É frequente sua associação com outros patógenos urogenitais causadores de uretrites como *Mycoplasma hominis*, *M. genitalium*. Estudos o associam a *Chlamydia trachomatis* em 8% (KILIC et al, 2004) a 12% dos casos (YOKOI et al., 2007), sendo frequente também seu isolamento nas UNGNC e nas uretrites pós gonocócicas (UPG).

Ureaplasma urealyticum biovar 2 parece estar mais associado a episódios de UPG, sendo detectados em menor quantidade em homens assintomáticos. A presença de *U. parvum* biovar 1, na uretra de homens assintomáticos, pode ser caracterizada como colonização e, portanto, não ser significativa de ocorrência de UNG, mas quando não tratado poderia ser transmitido sexualmente e causar infecções em mulheres e a coinfeção com *M. genitalium* ou *U. urealyticum* biovar 2 em homens com uretrite gonocócica está associada com UPG, independente da presença de *Chlamydia trachomatis*. (YOKOI et al.,2007). Outros estudos não associaram significativamente esses patógenos a UNG e a UNGNC (DEGUSHI et al., 2004).

É importante enfatizar que a despeito das controvérsias relacionadas ao papel de

Ureaplasma sp. nas uretrites, o “guidelines” publicado pelo “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC), 2006, prevê a possibilidade de coinfeção gonocócica com *Chlamydia trachomatis*, pelo que preconiza um esquema terapêutico que possa ser efetivo nas coinfeções. A edição de 2010 considera a terapia apenas para a espécie *Mycoplasma genitalium* dentre os micoplasmas, tanto associada às uretrites isoladamente ou em coinfeções com outros patógenos (CDC “guidelines” MMWR, 2006/2010).

O papel de *Ureaplasma* sp. na corioamnionite tem sido exaustivamente estudado, trabalhos recentes tem demonstrado o papel do antígeno de superfície MBA na patogênese desta condição clínica. As lipoproteínas associadas à membrana micoplasmal são reconhecidas por “Toll- Like Receptores” (TLR) e induzem quimiocinas e citocina a estimularem a secreção de prostaglandinas no âmnio, decidua e miométrio provocando contrações uterinas e eventualmente partos prematuros (WAITES, RUSSEL e THIRKELL, 2009).

Estudo experimental usando modelo animal observou que MBA leva ao aumento da expressão de IL-1 β , IL-6 e CXCL-8 (anteriormente IL-8) em tecido corioamniônico e que os *Ureaplasmas* são capazes de sofrer variação de fases na composição antigênica da MBA in vitro, fator que in vivo poderia auxiliá-lo contra a erradicação pelo sistema imune; este fato não foi correlacionado com a severidade das corioamnionites (DANDO et al, 2012). Sabe-se, ainda, que a presença de genes codificadores de IgA (Imunoglobulina A) protease em 13 sorotipos poderia representar um importante fator de virulência para a bactéria evadir-se do sistema imune do hospedeiro (KILIAN et al.,1984a, KILIAN et al, 1984b).

O papel das fosfolipases PLC, PLA1 e PLA2 como potenciais fatores de patogenicidade nas complicações relacionadas à gravidez também têm sido estudadas (DE SILVA e QUINN, 1999). A infecção por *Ureaplasmas* é comum em recém-nascidos de muito baixo peso, principalmente entre os nascidos de trabalho de parto prematuro, reforçando a hipótese de associação entre prematuridade e infecção por *Ureaplasmas* (Fonseca, 2011).

Existem controvérsias quanto ao papel de *Ureaplasma urealyticum* na qualidade do sêmen e

na infertilidade masculina; estudo realizado por Wang e colaboradores em pacientes com infertilidade apontou 39,31% de prevalência desse patógeno, detectando-se na análise do sêmen a elevação da viscosidade e a redução da contagem global de espermatozoides e ainda a diminuição do pH o que demonstra, portanto, a sua capacidade de afetar alguns parâmetros do sêmen (WANG et al, 2010). *Ureaplasma urealyticum* apresenta a capacidade de induzir apoptose em células germinativas, fator que também poderia estar envolvido na diminuição da produção de espermatozoides (XU et al., 2001).

A epididimite aguda é frequentemente associada com uretrite. O papel de *Ureaplasma urealyticum* foi avaliado em um estudo envolvendo 56 homens menores de 40 anos de idade com epididimite aguda, no qual a cultura de urina e a reação em cadeia de polimerase apontaram uma positividade de 6,0 e 10,7 % para *U. parvum* e 5 e 8,9% para *U. urealyticum*. Vinte cinco desses homens apresentavam UNGNC e o índice de positividade para *U. parvum* foi mais elevado (20%) em relação a *U. urealyticum* (4,0%). Apesar de no mesmo estudo *Chlamydia trachomatis* apresentar um índice de positividade de 28 e 50%, a prevalência de micoplasmas se mostrou mais baixos e o papel desses microrganismos nessa condição permanece indeterminado (ITO et al., 2012).

O papel de *Ureaplasma* sp. nas ITU também precisa ser melhor compreendido. Em um estudo envolvendo 16 pacientes com cistite intersticial crônica houve uma prevalência de anticorpos para *U. urealyticum* de 19% (três pacientes) mas nenhuma com títulos elevados, estes resultados são inconclusivos (HEDELIN, MARDH, BRORSON, FALL, MOLLER E PETERSON, 1983).

Mycoplasma fermentans, *Mycoplasma penetrans* e *Mycoplasma pyrum* - Embora estas espécies tenham sido isoladas do trato genital, principalmente associados a indivíduos HIV positivos e haver suspeitas de estarem relacionados com a atividade sexual, pouco se sabe sobre os seus papéis quando isolados do trato urogenital, sendo mais comumente associados a infecções extragenitais. Numerosos estudos têm atribuído a estes moléculas um papel como cofatores na infecção pelo HIV e progressão para AIDS. *Mycoplasma fermentans* tem sido associado à nefropatia em pacientes com AIDS e

o seu isolamento de doentes com balanite e vulvovaginite também tem sido registrado. Sabe-se que *M. fermentans* é capaz de induzir a síntese de citocinas por linfócitos T e ativar macrófagos via IL-6, aumentando a síntese de IL-1 e a liberação de TNF, prostaglandina e prostaciclina (MUHLRADT, 1996).

Em amostras obtidas por “swabs” coletados de 108 homens com uretrite não gonocócica e 50 homens sem UNG foram examinadas a presença de *Mycoplasma fermentans*, *Mycoplasma penetrans* e *M. pyrum* pela técnica de PCR e os esses patógenos não foram detectados nos pacientes, sugerindo que não tenham um papel na patogenia da UNG aguda (DEGUCHI, GILROY e TAYLOR-ROBINSON, 1996).

Mycoplasma penetrans tem sido isolado na urina de homossexuais positivos para HIV e está relacionado há uma ativação crônica do sistema imune; *M. pyrum* também tem sido isolado em doentes com infecção pelo HIV, não se sabe qual o seu local de colonização primário, nem o seu modo de transmissão (LO et al, 1995; DEGUCHI, GILROY e TAYLOR ROBINSON, 1996; RAZIN et al, 1998; WANG et al, 2012).

4. Considerações finais

Diversos fatores contribuem para as controvérsias geradas em diferentes publicações, sobre a patogenicidade dos micoplasmas no trato urogenital, que incluem desde a diversidade de métodos laboratoriais utilizados e sua sensibilidade em detectar estes patógenos; a limitada capacidade biossintética que os torna fastidiosos dificultando cultivos positivos; condições culturais e geográficas diversas; coinfeções; a dificuldade de caracterizar e diferenciar colonização de infecção e, a cronicidade das infecções na maioria das vezes assintomáticas por longos períodos. Todos estes fatores contribuem para a obtenção de conhecimentos inconclusivos sobre o potencial patogênico e dificultam a elucidação do papel destes agentes nas desordens do trato urogenital. Atualmente é inquestionável o papel de *Mycoplasma genitalium* nas infecções do trato urogenital, mas a ausência de um método “gold standard” para estabelecer a sua associação direta com amostras clínicas e sintomas limita o seu diagnóstico, pois as ferramentas laboratoriais



aplicáveis ao seu diagnóstico só estão disponíveis na pesquisa clínica.

Desta forma, ainda existem muitas lacunas a serem preenchidas em relação ao seu envolvimento em infecções humanas, mas os estudos disponíveis têm contribuído para a sua inserção como agente em algumas doenças do trato urogenital nos Estados Unidos da América (EUA) com a conseguinte preconização de um protocolo terapêutico contemplando a terapia antimicrobiana para *Mycoplasma genitalis* (CDC, MMWR, 2006).

Apesar do indubitável envolvimento de *M. hominis* e *Ureaplasma* sp. nos processos urogenitais, os mesmos não tem sido contemplados em protocolos terapêuticos voltados ao tratamento destas infecções; A pesquisa científica muito tem contribuído para a elucidação do seu papel nestes processos mas ainda há muitas lacunas a serem preenchidas.

Divulgação

Este artigo é inédito e não está sendo considerado para qualquer outra publicação. O(s) autor(es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista *Scientia Amazonia* detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação, deste artigo, por meio eletrônico.

Referências

ANAGRIUS, C., LORE, B., JENSEN, J.S. *Mycoplasma genitalium*: prevalence, clinical significance, and transmission. **Sexually Transmitted Infections**, v.8, p. 458-462, 2005. doi: 10.1136/sti.2004.012062

ARRAIZ, R.N., COLINA, C.S., MARCUCCI, J.R., RONDON, G.N., REYES, S.F., BERMUDEZ, P.V., ROMERO, F.Z. *Mycoplasma genitalium*: detection and correlation with clinical manifestations in population of the Zulia State, Venezuela. **Revista Chilena de Infectologia**, v.25, p. 256-261, 2008. doi: 10.4067/S0716-10182008000400002

BACZYNSKA, A., FUNCH, P., FEDDER, J., KNUDSEN, H.J., BIRKELUND, S., CHRISTIANSEN, G. Morphology of human Fallopian tubes after infection with *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma hominis*—in vitro organ culture study. **Human Reproduction**, v.22, p. 968-979, 2007. doi: 10.1093/humrep/del455

BARYKOVA, Y. A., D. Y. LOGUNOV, et al. Association of *Mycoplasma hominis* Infection with

Prostate Cancer. **Oncotarget**, v.02 (04): p. 289-297, 2011.

BÉBÉAR, C. M. e KEMPF, I. Antimicrobial therapy and antimicrobial resistance. In A. Blanchard and G. F. Browning (ed.), **Mycoplasmas: pathogenesis, molecular biology, and emerging strategies for control**. Horizon Bioscience, Wymondham, United Kingdom. p.535-568.2005.

BIRCH, D. F., FAIRLEY, K. F. e PAVILLAERD R.E. Unconventional bacteria in urinary tract disease: *Ureaplasma urealyticum*. **Kidney International**. v.19 (01): p.58-64, 1981. doi:10.1038/ki.1981.7

BJORNELIUS, E., LIDBRINK, P. e JENSEN, J.S. *Mycoplasma genitalium* in non-gonococcal urethritis—a study in Swedish male STD patients. **International Journal of STD & AIDS** v.11, p. 292-296, 2000.

BLAYLOCK, M. W., MUSATOVVOVA, O., BASEMAN, J.G., BASEMAN, J.B. Determination of Infectious Load of *Mycoplasma genitalium* in Clinical Samples of Human Vaginal Cells. **Journal of Clinical Microbiology** v.42(02): p.746-752. 2004. doi: 10.1128/JCM.42.2.746-752.2004

BRADSAW, C. S., et al. Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. **The Journal of Infectious diseases**. v.193, p.336-345, 2006. doi: 10.1086/499434

BUTLER, S. E., AUGOSTINI, P., SECOR, E. *Mycoplasma hominis* infection of *Trichomonas vaginalis* is not associated with metronidazole-resistant trichomoniasis in clinical isolates from the United States. **Parasitology Research** v. 107(04), p.1023-1027, 2010. doi: 10.1007/s00436-010-197

CARLSEN, K. e JENSEN, J.S. *Mycoplasma genitalium* PCR: does freezing of specimens affect sensitivity? **Journal of Clinical Microbiology**. v.48, p. 3624-3627, 2010. doi: 10.1128/JCM.00232-10

CASSEL, G. H., WAITES, K.B., WATSON, H.L., CROUSE, D.T., HARASAWA, R. *Ureaplasma urealyticum* Intrauterine Infection: Role in Prematurity and Disease in Newborns. **Clinical Microbiology Reviews**. v.06(01), p.6-87, 1993.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION; WORKOWISKI, K.A., BERMAN, S.M. **Sexually transmitted diseases treatment guidelines**. 55(RR-11): p.1-94 (erratum:MMWR Recomm Rep 2006; 2005:2997), 2006.

CHALKER, V. J., JORDAN, K., ALI, T., ISON, C. Real-time PCR detection of the mg219 gene of unknown function of *Mycoplasma genitalium* in



- men with and without non-gonococcal urethritis and their female partners in England. **Journal of Medical Microbiology**. v. 58, p. 895-899, 2009. doi: 10.1099/jmm.0.009977-0
- CLAUSEN, H. F., et al. Serological investigation of *Mycoplasma genitalium* in infertile women. **Human Reproduction**. v.16, p.1866-1874, 2001. doi: 10.1093/humrep/16.9.1866
- COHEN, C. R., et al. Detection of *Mycoplasma genitalium* in women with laparoscopically diagnosed acute salpingitis. **Sexually Transmitted Infections**. v.81, p. 463-466, 2005. doi: 10.1136/sti.2005.015701
- COUDWELL, D. L., et al. *Ureaplasma urealyticum* is significantly associated with non-gonococcal urethritis in heterosexual Sydney men. **International Journal of STD & AIDS** v.21, p.337-341, 2010.
- CUNHA, R.A.F. Infecções por micoplasmas In: Ferreira, A.W; Avila, S.L.M. **Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e autoimunes**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan v.16 p. 186-194, 2001.
- DANDO, S. J., NITSOS, et al. The Role of the Multiple Banded Antigen of *Ureaplasma parvum* in Intra-Amniotic Infection: Major Virulence Factor or Decoy? **Plos One** v.07, p. 1-15, 2012. doi:10.1371/journal.pone.0029856
- DEGUCHI, T., YOSHIDA, T., MIYAZAWA, T., YASUDA, M., TAMAKI, M., MAEDA, S. Association of *Ureaplasma urealyticum* (Biovar 2) with Nongonococcal Urethritis. **Sexually Transmitted Diseases**. v.31 (03): p.192-195, 2004.
- DEGUSHI, T., GILROY, C. B., TAYLOR-ROBINSON, D. Failure to detect *Mycoplasma fermentans*, *Mycoplasma penetrans*, or *Mycoplasma pirum* in the urethra of patients with acute nongonococcal urethritis. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**. v. 15 (02), p.169-171, 1996.
- DOBLE, A., et al. The role of *Chlamydia trachomatis* in chronic abacterial prostatitis: a study using ultrasound guided biopsy. **J. Urol**. v.141, p.332-333, 1989.
- EMBREE, J. *Mycoplasma hominis* in maternal and fetal infections. **Ann NY Acad Sci**. v.549, p.56-64, 1988.
- FONSECA, L. T. Prevalência da infecção por *Ureaplasma urealyticum* e *parvum* em recém-nascidos de muito baixo peso. **Tese de mestrado**, UFRGS, Porto Alegre- Brasil. 2011.
- FURR, P. M. e TAYLOR-ROBINSON, D. Factors influencing the ability of different mycoplasmas to colonize the genital tract of hormone-treated female mice. **Int. J. Exp. Pathol**. v. 74, p. 97-101. 1993.
- GAYDOS, C., MALDEIS, N. HARDICK, M.S., HARDICK, J.M.S., QUINN, T.C. *Mycoplasma genitalium* as a Contributor to the Multiple Etiologies of Cervicitis in Women Attending Sexually Transmitted Disease Clinics. **Sex Transm Dis**. v. 36, p. 598-606, 2009.
- HEDELIN, H. H., MARDH, P. A., BRORSON, J.E., FALL, M., MOLLER, B.R., PETTERSSON, K.G. *Mycoplasma hominis* and Interstitial cystitis. **Sex Transm Dis** v.10, p. 327-330, 1983.
- HITTI, J., et al. Correlates of cervical *Mycoplasma genitalium* and risk of preterm birth among Peruvian women. **Sex. Transm. Dis**. v.37, p. 81-85, 2010.
- HOGDAHL, M. e KIHLLSTROM, E. Leucocyte esterase testing of first voided urine and urethral and cervical smears to identify *Mycoplasma genitalium*-infected men and women. **Int. J. STD AIDS** v.18, p. 835-838, 2007.
- HORNER, P. J. e TAYLOR-ROBINSON, D. Association of *Mycoplasma genitalium* with balanoposthitis in men with non-gonococcal urethritis. **Sex. Transm. Infect**. v.87, p. 38-40, 2011.
- HORNER, P., THOMAS, B.; GILROY, C.B., EGGER, M., TAYLOR-ROBINSON, D. Do all men attending departments of genitourinary medicine need to be screened for non-gonococcal urethritis? **Int. J. STD AIDS** v.13, p.667-673, 2002.
- IDAHL, A., LUNDIN, E et al. *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, human papillomavirus, and polyomavirus are not detectable in human tissue with epithelial ovarian cancer, borderline tumor, or benign conditions. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**. v.202, p.71-76, 2010.
- ITO, S., T. TSUCHIYA, et al. Prevalence of genital mycoplasmas and ureaplasmas in men younger than 40 years-of-age with acute epididymitis. **International Journal of Urology**. v.19(3), p. 234-238, 2012.
- JALIL, N., DOBLE, A. et al. Infection of the epididymis by *Ureaplasma urealyticum*. **Genitourin. Med**. 62: 367-368, 1988.
- JURSTRAND, M., J. S. JENSEN, et al. A serological study of the role of *Mycoplasma genitalium* in pelvic inflammatory disease and ectopic pregnancy. **Sex. Transm. Infect**. 83: 319-323, 2007.



- KEANE, F. E., B. J. THOMAS, et al. The association of *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium* with bacterial vaginosis: observations on heterosexual women and their male partners. **Int. J. STD AIDS** v.11, p. 356-360, 2000.
- KHAN, J., FARZAND, R., GHUMRO, P.B. Antibiotic sensitivity of human genital mycoplasmas. **African Journal of Microbiology Research**. v.04 (9), p.704-707, 2010.
- KILIAN, M. e FREUNDT, E.A. Exclusive Occurrence of and Extracellular Protease Capable the Hinge Region of Human Immunoglobulin A1 in strains of *Ureaplasma urealyticum*. **Isr J Med Sci** v.20(10), p.938-941, 1984.
- KILIAN, M., BROWN, M. B., BROWN, T.A., FREUNDT, E.A., CASSEL, G.H. Immunoglobulin A1 Protease Activity in Strains of *Ureaplasma urealyticum*. **Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B**.v. 92 (01), p. 61-64, 1984.
- KILIC, D., BASAR, M. M., KAYQUSUZ, S., YLMAZ, S., BASAR, H., BATISTAN, E. Prevalence and treatment of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, and *Mycoplasma hominis* in patients with non-gonococcal urethritis. **J Jpn Infect Dis** v.57(1): p.17-20, 2004.
- LYSS, S. B., KAMB, M. L. et al. *Chlamydia trachomatis* among patients infected with and treated for *Neisseria gonorrhoeae* in sexually transmitted disease clinics in the United States. **Ann Intern Med**. v.139, p.178-185, 2003.
- MANDAR, R., RAUKAS, E., TURK, S., KORROVITS, P., PUNAB, M. Mycoplasmas in semen of chronic prostatitis patients. **Scand. J. Urol. Nephrol**. v.39, p.479-482, 2005.
- McGOWIN, C. L., LIANG, M.A., MARTIN, D.H., PYLES, R.B. Secretion from Human Genital Epithelial and 6 To Elicit Proinflammatory Cytokine Activates NF- κ B via Toll-Like Receptors 2 *Mycoplasma genitalium*-Encoded MG309 Cells. **Infect. Immun**. v.77(3), p.1175-1181, 2009.
- McGOWIN, C. L., MA, L., MARTIN, D.H., PYLES, R.B. *Mycoplasma genitalium*-encoded MG309 activates NF- κ B via Toll-like receptors 2 and 6 to elicit proinflammatory cytokine secretion from human genital epithelial cells. **Infect. Immun**. v.77, p.1175-1181, 2009.
- McGOWIN, C. L., SPAGNUOLO, R.A., PYLES, R.B. *Mycoplasma genitalium* rapidly disseminates to the upper reproductive tracts and knees of female mice following vaginal inoculation. **Infect. Immun**. v.78, p.726-736, 2010.
- MOI, H., REINTON, N., MOGHADDAM, A. *Mycoplasma genitalium* is associated with symptomatic and asymptomatic non-gonococcal urethritis in men. **Sex. Transm. Infect.** v.85, p. 15-18.
- MOLLER, B. R., TAYLOR-ROBINSON, D., FURR, P.M. Serological evidence implicating *Mycoplasma genitalium* in pelvic inflammatory disease. **Lancet i**: p.1102-1103, 1984.
- MUHLRADT, P. F. MDHM, A. Macrophage-stimulatory product of *Mycoplasma fermentans*, leads to in vitro interleukin-1 (IL-1), IL-6, tumor necrosis factor, and prostaglandin production and is pyrogenic in rabbits. **Infect. Immun**. v.59 (11), 1996.
- MUSATOVOVA, O.S., DHANDAYUTHAPANI, S., BASEMAN, J.B. Transcriptional starts for cytoadherence-related operons of *Mycoplasma genitalium*. **FEMS Microbiol. Lett**. v.229, p. 73-81, 2003.
- ODENDAAL, H. J., SCHOEMAN, J., GROVE, D. Preterm labor is *Mycoplasma hominis* involved? **Afr Med J** v.92, p. 235-237, 2002.
- PARALANOV, V. et al. Comparative Genome Analysis of 19 *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* strains. **BMC Microbiology** v.12:88, 2012.
- PEREYRE, S., P. SIRAND-PUGNET, et al. Life on Arginine for *Mycoplasma hominis*: Clues from Its Minimal Genome and Comparison with Other Human Urogenital Mycoplasmas. **PLoS Genetics**: p.01-13, 2009.
- PICH, O. Q., BURGOS, R., FERRER-NAVARRO, M., QUEROL, E., PINOL, J. Role of *Mycoplasma genitalium* MG218 and MG317 cytoskeletal proteins in terminal organelle organization, gliding motility and cytoadherence. **Microbiology** v.154, p.3188-3198, 2008.
- POVLSEN, K., THORSEN, P., LIND, I. Relationship of *Ureaplasma urealyticum* Biovars to the Presence of Absence of Bacterial Vaginosis in Pregnant Women and to the Time of Delivery. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. v.20(01), p. 65-67, 2001.
- RAZIN, S. **The Prokaryotes: The Genus Mycoplasma and Related Genera** (Class Mollicutes). The Prokaryotes PART 1, SECTION 1.2: 836-904, 2006.
- RAZIN, S., YOGEV, D., NAOT, Y. Molecular Biology and Pathogenicity of Mycoplasmas. **Microbiol. Mol. Biol. Rev**. v.62:4, p.1094-1156, 1998.
- ROGERS, M.B. Mycoplasma and Cancer: in search of the link. **Oncotarget**, April, Vol.2, (4), p. 271-273, 2011.
- SCHLICHT, M. J., LOVRICH, S.D., SARTIN, J.S., KARPINSKY, P., CALLISTER, S.M., AGGER, W.A.



High Prevalence of Genital Mycoplasmas among Sexually Active Young Adults with Urethritis or Cervicitis Symptoms in La Crosse, Wisconsin. **Journal of Clinical Microbiology** v.42(10): p.4636-4640, 2004.

SHORT, V. L., P. A. TOTTEN, et al. The demographic, sexual health and behavioural correlates of *Mycoplasma genitalium* infection among women with clinically suspected pelvic inflammatory disease. **Sex Transm Infect** v.86, p.29-31, 2010.

SHORT, V. L., TOTTEN, P.A., NESS, R.B., ASTETE, S.G., KELSEY, S.F., HAGGERT, C.L. Clinical Presentation of *Mycoplasma genitalium* Infection versus *Neisseria gonorrhoeae* Infection among Women with Pelvic Inflammatory Disease. **Clinical Infectious Diseases** v.48, p. 41-47, 2009.

SMITH, D. G. E., RUSSEL, W. C., INGLEDEW, W.J., THIRKELL, D. Hydrolysis of urea by *Ureaplasma urealyticum* generates a transmembrane potential with resultant ATP synthesis. **J Bacteriol** v.175, p.3253-3258, 1993.

SVENSTRUP, H. F., FEDDER, J., ABRAHAM-PESKIR, J., BIRKELUND, S., CHRISTIANSEN, G. *Mycoplasma genitalium* attaches to human spermatozoa. **Hum. Reprod.** v.18, p.2103-2109, 2003.

TAYLOR-ROBINSON, D. e JENSEN, J.S. *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to Multicolored Butterfly. **Clin, Microb. Reviews.** American Society for Microbiology. v.24 (3), p.498-514, 2011.

TAYLOR-ROBINSON, D. et. Al. Urogenital mycoplasma infections of man: a review with observations on a recently discovered mycoplasma. **Isr.J. Med. Sci.** v. 17, p. 524-530, 1981.

TAYLOR-ROBINSON, D., FURR, P.M., TULLY, J.G., BARILE, M.F., MOLLER, B.R. Animal models of *Mycoplasma genitalium* urogenital infection. **Isr. J. Med. Sci.** v.23, p.561-564, 1987.

THOMSEN, A. C. Mycoplasmas in human pyelonephritis: demonstration of antibodies in serum and urine. **C Clin Microbiol** v. 8(2): p.197-202, 1978.

THOMSEN, A. C. Occurrence of mycoplasmas in urinary tracts of patients with acute pyelonephritis. **J Clin Microbiol.** v.8(1): p.84-88, 1978.

TULLY, J.G., Taylor-Robinson, D., ROSE, D.L., COLE, R.M., BOVE, J.M. *Mycoplasma genitalium*, a new species from the human urogenital tract. **Int. J. Syst. Bacteriol.** 33: 387-396, 1983.

VANCINI, R. G. e BENCHIMOL, M. Entry and intracellular location of *Mycoplasma hominis* in *Trichomonas vaginalis*. **Archives of Microbiology** v.189 (01), p. 07-18, 2008.

VANCINI, R. G., PEREIRA-NEVES, A., BENCHIMOL, M., BORJEVIC, M. *Trichomonas vaginalis* harboring *Mycoplasma hominis* increases citopathogenicity *in vitro*. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases:** p.259-267, 2008.

VANDEPITTE, J., MULLER, M. et al. Prevalence and Correlates of *Mycoplasma genitalium* Infection Among Female Sex Workers in Kampala, Uganda. **J Infect Dis.** v.205 (02), p.289-296, 2012.

VOLGMANN, T., OHLINGER, R., PANZING, B. *Ureaplasma urealyticum*-harmless commensal or underestimated enemy of human reproduction? A review. **Arch Gynecol Obstet** 273: 133-139, 2005.

WAITES, K. B., BÉBÉAR, C. M., ROBERTSON, J.A., TALKINGTON, D.F., KENNY, G.E. **Laboratory diagnosis of mycoplasmal infections.** 34 In: CUMITECH Eds. ASM press v.34, p. 1-29, 2001.

WAITES, K. B., KATZ, B., SCHELONKA, R. L. Mycoplasmas and Ureaplasmas as neonatal pathogens. **Clin Microbiol Rev.** v.18(04)p. 757-789, 2005.

WAITES, K. B., RUSSEL, W.C., THIRKELL, D. Congenital and opportunistic Infections: *Ureaplasma* Species and *Mycoplasma hominis*. **Semin Fetal Neonatal Med** v.14 p. 190-199, 2009.

WANG, B., WU, J.R. et al. The prevalence of six species of Mycoplasmataceae in an HIV/AIDS population in Jiangsu Province, China. **International Journal STD & AIDS.** V.23(08). p. 7-10, 2012.

Wetmore, C. M., L. E. Manhart, et al. (2011). Demographic, Behavioral, and Clinical Characteristics of Men With Nongonococcal Urethritis Differ by Etiology: A Case-Comparison p.180-186, 2011.

WIKSTROM, A. e JENSEN, J. S. *Mycoplasma genitalium*: a common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline. **Sex. Transm. Infect.** v.82, p. 276-279, 2006.

XIAO, J. C., L. F. XIE, et al. Symbiosis of *Mycoplasma hominis* in *Trichomonas vaginalis* may link metronidazole resistance *in vitro*. **Parasitology Research:** p.126-130, 2006.

XIAO, J. C., L. F. XIE, et al. The presence of *Mycoplasma hominis* in isolates of *Trichomonas vaginalis* impacts significantly on DNA



fingerprinting results. **Parasitology research:** p. 613-619, 2007.

XIAO, L., V. PARALANOV, et al. Extensive Horizontal Gene Transfer in *Ureaplasma parvum* from Humans Questions the Utility of Serotyping for Diagnostic Purposes. **J Clin Microbiol** v.49 (08), p.2818-2826, 2011.

XU, C., LU, M.G. et al. Germ cell apoptosis induced by *Ureaplasma urealyticum* infection. **Asian J Androl.** v.03, p.199-204, 2001.

YAMAGUCHI, M., KIKUCHI, A. et al. Abscess formation due to *Mycoplasma hominis* infection after cesarean section. **Journal of Obstetrics and Gynecology Research** v.35, p. 593-596, 2009.

YOKOI, S., MAEDA, S. et al. The role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* Biovar 2 in Postgonococcal Urethritis. **Clinical Infectious Diseases.** v.45: p.866-871.2007.