

Finalidade:

Produto destinado à recuperação e triagem de *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* em amostras clínicas.

Registro ANVISA:

10097010-135

Apresentação:

510154 - MICOPLASMA-R1-3,1mL-TB13X100-CX 10TB

LB 172119
Rev. 13 – 08/2024

1. INTRODUÇÃO

Os micoplasmas são os menores microrganismos de vida livre conhecidos. Seu tamanho (150 a 300 nm) está mais próximo do tamanho dos vírus do que do tamanho das bactérias. Diferente dos vírus, porém, os micoplasmas conseguem crescer em meio livre de células e possuem como material genético tanto RNA como DNA. Notavelmente, os micoplasmas não possuem parede celular e são delimitados por uma membrana celular. A ausência de uma parede celular rígida explica muitas das propriedades biológicas dos micoplasmas, incluindo a resistência aos antibióticos betalactâmicos e o acentuado pleomorfismo existente entre as células individuais.

Os micoplasmas são organismos procariotos da classe dos *Mollicutes*. Os genomas integrais de muitas espécies de *Mycoplasma* foram sequenciados e estão entre os menores genomas procarióticos. A caracterização de *M. genitalium*, com apenas 580.070 pares de bases e 468 proteínas previstas, ajudou a definir o conjunto mínimo de genes necessários à vida celular. A ausência de genes relacionados à síntese de aminoácidos, metabolismo de ácidos graxos e colesterol requer uma dependência parasítica ou saprofítica em relação ao hospedeiro para aquisição de nutrientes exógenos, aminoácidos, ácidos graxos e esteróis.

Pelo menos 13 espécies de *Mycoplasma*, duas espécies de *Acholeplasma* e duas espécies de *Ureaplasma* foram isoladas de seres humanos com frequências variáveis. Estas espécies, em sua maioria, são consideradas habitantes normais das membranas mucosas oral e urogenital.

De modo definitivo, somente quatro espécies, *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *U. urealyticum* e *U. parvum* são comprovadamente patogênicas para seres humanos.

M. pneumoniae é a espécie mais claramente demonstrada como sendo causadora de doença em seres humanos, sendo o trato respiratório seu sítio primário de envolvimento.

M. hominis, *U. urealyticum* e *U. parvum* estão associadas a uma variedade de distúrbios envolvendo o trato geniturinário e infecções neonatais. Evidências também implicam uma 5ª espécie, *M. genitalium*, como causadora de doença em seres humanos. Em casos raros, outras espécies de *Mycoplasma* podem causar doença humana. Outras espécies de *Mycoplasma* raramente causam doença em indivíduos imunocomprometidos.

Como os micoplasmas e ureaplasmas frequentemente colonizam o trato geniturinário inferior de adultos saudáveis (em especial, de indivíduos sexualmente ativos), as culturas positivas para estes organismos não necessariamente comprovam a ocorrência de infecção. Apesar desta dificuldade, há evidências de que *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* e *U. parvum* podem causar várias síndromes clínicas. A importância do isolamento destes organismos em diversas síndromes é investigativa ou desconhecida.

Uretrite não gonocócica

Cerca de 40% dos homens que passam por um episódio inicial de uretrite não gonocócica apresentam infecção causada por *Chlamydia trachomatis*. Em muitos casos de uretrite não gonocócica Chlamydia-negativa (cultura e sorologia negativas), os Ureaplasmas podem ser o agente causal, a julgar pela presença de um número maior de organismos de ureaplasma em casos Chlamydia-negativos

do que nos casos Chlamydia-positivos, pela produção de uretrite em voluntários humanos e primatas não humanos, por inoculação intrauretral de isolados clínicos de ureaplasma; e pela resposta diferencial à terapia com sulfisoxazol (em um estudo, todos os 13 pacientes com uretrite não gonocócica Ureaplasma-negativa e Chlamydia-positiva apresentaram resposta, em comparação aos apenas 14 indivíduos (de um total de 30) Chlamydia-negativos e Ureaplasma-positivos). *C. trachomatis* é suscetível às sulfonamidas, ao contrário dos ureaplasmas. Esta evidência sugere que os ureaplasmas são a causa de pelo menos alguns episódios iniciais e uretrite não gonocócica Chlamydia-negativa em homens, talvez de até 15 a 25% destes episódios. Outros estudos implicaram os ureaplasmas como causa de síndrome uretral aguda em algumas mulheres. Este organismo também pode produzir sintomas de esvaziamento crônico em mulheres, que podem ser confundidos com cistite intersticial. É possível que fatores como sorotipo, determinantes de virulência cepa-específicos ou fatores do hospedeiro expliquem por que as culturas positivas para ureaplasma não apresentam uma correlação mais satisfatória com a evidência de infecção clínica. Como alternativa, é possível que a doença somente se desenvolva com exposição inicial aos ureaplasma. Estes organismos também foram implicados na uretroprostatite e na epididimite.

M. genitalium também parece causar uretrite não gonocócica aguda e, possivelmente, crônica. Um grupo de pesquisadores encontrou DNA de *M. genitalium* em amostras *C. trachomatis*-negativas de 22% dos homens heterossexuais com uretrite não gonocócica, mas apenas em 4% dos indivíduos assintomáticos do grupo controle. Outros estudos confirmaram as taxas de detecção de *M. genitalium* desproporcionais entre pacientes com uretrite não gonocócica. *M. genitalium* não tem papel comprovado na prostatite nem na epididimite. *M. hominis* aparentemente não exerce papel etiológico primário na uretrite não gonocócica.

Infecção do trato urinário superior

M. hominis causa cerca de 5% dos casos de pielonefrite aguda, a julgar pelos dados de cultura e sorologia. Entretanto, esta mesma associação não se aplica aos ureaplasmas. O tratamento da pielonefrite aguda causada por *M. hominis* é o mesmo tratamento usado em casos de doença inflamatória pélvica (DIP) causada pelo mesmo organismo.

Os ureaplasmas exercem papel limitado na produção de cálculos urinários. A frequência com que os ureaplasmas atingem o rim, os fatores predisponentes que permitem que isto ocorra e a frequência relativa com que os cálculos renais são induzidos por este organismo, em comparação a outros patógenos, são aspectos desconhecidos.

Doença inflamatória pélvica (DIP)

M. hominis pode causar alguns episódios de DIP. Na maioria dos casos, a infecção produzida pelo organismo ocorre como parte de uma infecção polimicrobiana. Contudo, há relatos de isolamento de *M. hominis* a partir de culturas laparoscópicas de material oriundo das trompas de Falópio de mulheres com salpingite aguda, sendo que este patógeno por si só pode ser responsável por alguns casos de DIP. A prevalência do envolvimento de *M. hominis* na DIP pode

variar de acordo com a localização geográfica. Ainda não está clara a extensão do papel exercido por *M. hominis* no desenvolvimento da salpingite aguda e suas sequelas. Há, ainda, alguns dados que apontam a existência de uma associação entre *M. genitalium* e DIP. Em contraste, os ureaplasmas não são considerados causadores de DIP.

Outras condições associadas aos micoplasmas

M. hominis raramente causa abscesso cerebral, infecção de ferida, mediastinite pós-esternotomia, endocardite, meningite neonatal e outras infecções não genitourinárias. Estas infecções são mais comuns em indivíduos imunocomprometidos ou com hipogamaglobulinemia. Os ureaplasmas e *M. hominis* podem causar artrite séptica em pacientes imunodeficientes. Os ureaplasmas tendem a causar pneumonite neonatal e contribuem para o desenvolvimento da doença pulmonar crônica neonatal (incluindo displasia broncopulmonar). Não está claro se os ureaplasmas e *M. hominis* podem causar infertilidade masculina e feminina, aborto espontâneo, parto prematuro e peso baixo ao nascimento, bem como corioamionite.

Tratamento *Ureaplasma* spp. e *Mycoplasma genitalium*

A doxiciclina (100 mg por via oral, 2 vezes/dia, durante 7 dias) ou azitromicina (1 g por via oral, como dose única) é o tratamento recomendado para a uretrite não gonocócica. A eritromicina base (500 mg por via oral, 4 vezes/dia, durante 7 dias) e a levofloxacina (500 mg/dia, durante 7 dias) são alternativas. Estes regimes de tratamento aplicam-se aos casos associados à ureaplasmas e também a *M. genitalium*. A resistência à tetraciclina aumentou no decorrer das últimas décadas e foi relatada em até 1/3 dos isolados clínicos de ureaplasma. As cepas resistentes são comprovadamente causadoras de uma uretrite persistente que muitas vezes não responde ao tratamento com tetraciclina. Entretanto, estas cepas em geral são sensíveis ao macrolídeos ou quinolonas. Os contatos sexuais de um caso-índice devem ser tratados ao mesmo tempo em que o próprio caso-índice. Outras causas de falha terapêutica incluem a falta de compliance com as medicações, reinfecção, doença causada por *Trichomonas vaginalis* ou vírus do herpes simples, prostatite e etiologias não infecciosas.

Para a infecção por *M. genitalium*, o tratamento de escolha tende a ser a azitromicina. Há relatos de falha terapêutica com outros macrolídeos e quinolonas.

Tratamento *Mycoplasma hominis*

M. hominis é resistente aos macrolídeos. A doxiciclina geralmente é o fármaco de escolha para tratamento das infecções causadas por *M. hominis*, apesar dos relatos de resistência. A clindamicina também costuma ser ativa contra *M. hominis*. Foi demonstrado que as quinolonas e os cetolídeos são ativos *in vitro* contra *M. hominis*, contudo ainda falta experiência clínica.

Tratamento antimicrobiano das infecções por *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp.

Patógeno	Infecção	Fármacos representativos*
<i>U. urealyticum</i>	Uretrite não gonocócica	Doxiciclina
		Azitromicina
<i>M. genitalium</i>	Uretrite não gonocócica, DIP	Eritromicina, Levofloxacina
		Azitromicina
		Doxiciclina
<i>M. hominis</i>	DIP; febre persistente no pós-parto ou pós-aborto; pielonefrite aguda.	Clindamicina

- A escolha antibiótica ideal para uso na infecção por *Mycoplasma* não está definida, e várias dosagens e durações de tratamento são usadas.

- As cepas de *U. urealyticum* resistentes às tetraciclina geralmente são sensíveis aos macrolídeos ou quinolonas.

2. COMPOSIÇÃO

Formulação do Caldo Micoplasma-R1 *	g/L
Nutrientes	45,0

L-Arginina	5,0
Ureia	1,0
Inibidores	0,01
Água deionizada	1L
pH 6,0 ±0,2 a 25°C	

*A formulação pode ser ajustada e/ou suplementada, conforme necessário, para cumprir os critérios de desempenho.

3. MATERIAL

a- Amostras

Material coletado da uretra ou mucosa vaginal com o uso de escovas ou swabs estéreis (sugere-se a utilização do Flocked Swab®, Copan, USA), em movimento de raspagem (o número maior de células coletadas aumenta a possibilidade de êxito no isolamento). A critério médico, outras amostras como material endocervical, primeiro jato de urina ou esperma podem ser utilizadas eventualmente, porém com validação sob responsabilidade do usuário.

A concentração destes microrganismos em amostras não uretrais ou vaginais tendem a ser 78% menores.

Considerando ser um microrganismo de alta sensibilidade, recomenda-se a inclusão da amostra em caldo R1 imediatamente após o ato da coleta. Observa-se total inativação do microrganismo nos primeiros 10 minutos fora de seu ambiente natural.

4. INFORMAÇÕES GERAIS SOBRE O PRODUTO

a- Reagente

Tubos contendo caldo Micoplasma-R1.

b- Armazenamento e estabilidade

No laboratório os tubos devem ser armazenados congelados, -20°C, condições em que se mantém estáveis até a data de vencimento expressa em rótulo, desde que isento de contaminação de qualquer natureza. O uso de refrigerador tipo frost-free não é recomendado para meios de cultura devido ao efeito desidratante deste tipo de equipamento.

Conforme descrito em literatura, o laboratório deve retirar do congelamento apenas a quantidade de produto que deverá ser utilizada em sua rotina e deixar estabilizar a temperatura, antes de sua utilização, em temperatura ambiente, podendo utilizar a incubação em estufa (± 35°C) para redução do tempo de estabilização. A repetição do processo de refrigeração/estabilização não é recomendada, a constante troca de temperatura pode levar a desidratação do meio, expor o produto a contaminações ou gerar um acúmulo de água excessivo.

Devido à presença de antibióticos na formulação, recomenda-se manter o produto protegido de incidência direta de luz (natural ou artificial) e evitar grandes variações de temperatura até a utilização.

c- Precauções e cuidados especiais

- Produto destinado apenas para o uso diagnóstico *in vitro*;

- Uso restrito por profissionais;

- Mesmo se tratando de produto livre de agentes infecciosos, recomenda-se tratar este produto como potencialmente infeccioso, observando o uso de equipamentos de proteção individual e coletivo;

- Caso seja evidenciada contaminação microbiana ou a embalagem esteja violada ou danificada antes de seu uso, não utilizar e entrar em contato com o SAC (Serviço de Assessoria ao cliente);

- Não utilizar tubos com sinais de ressecamento ou com alterações de cor ou espessura;

- Não inalar ou ingerir;

- Não usar materiais com o prazo de validade expirado, ou que apresentem selo de qualidade rompido ou violado;

- Recomenda-se a leitura da diretriz aprovada para "Proteção de Trabalhadores de Laboratório e Infecções Obtidas no Trabalho - CLSI M29-A" para o manuseio seguro;

- Antes de descartar o material usado, autoclavar a 121°C por 20 minutos. Para acondicionamento do material usado, recomendamos o uso do produto DetriLab.

- Contate o serviço de vigilância sanitária de sua região para garantir o cumprimento correto da legislação de descarte de produtos potencialmente contaminantes.

5. MATERIAIS E EQUIPAMENTOS NECESSÁRIOS (porém não fornecidos)

- Swabs e materiais para coleta;
- Estufa para incubação;
- Pipetas e ponteiras estéreis.
- Tubo estéril

6. PROCEDIMENTO TÉCNICO

TRANSPORTE E TRIAGEM (Caldo *Mycoplasma* R1)

a- Coletar a amostra com *swab* apropriado, por raspagem da mucosa (uretral, vaginal ou a critério médico), com intuito de se coletar a maior quantidade possível de células. Não é recomendada a utilização de meio de transporte, como meio Stuart ou meio Amies, pois o caldo R1 tem função de transporte e triagem do material.

b- Para amostras coletadas com *swab*, inseri-lo imediatamente no caldo *Mycoplasma* R1. Sugere-se que o caldo com o *swab* imerso seja homogeneizado em vórtex e/ou que o *swab* seja mantido dentro do tubo R1.

c- Para amostras líquidas, recomenda-se que sejam centrifugadas a 1500 rpm por 5 minutos. Transferir 0,2 mL do sedimento com pipeta com ponteira estéril ao R1.

d- Enviar o frasco de R1 inoculado ao laboratório dentro do menor prazo possível, respeitando os limites de até 4 horas para manutenção em temperatura entre 18 a 25°C ou até 12 horas entre 2 a 8°C.

e- Aliquotar 0,5 mL do caldo R1 em tubo estéril e incubar em estufa bacteriológica a 35 ±2°C por 48 horas. Armazenar o restante do material sob refrigeração (2 a 8°C).

f- Após 24 horas realizar a leitura do tubo R1, em caso de resultado negativo, incubar por mais 24 horas, em estufa a 35 ±2°C.

g- Interpretar cor do caldo:

Negativo: Caldo com coloração inalterada.

Positivo: Viragem de cor para pink a vermelho (sem turvação).

h- Em caso de resultado **negativo** liberar o resultado como ausência de *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*.

i- Em caso de resultado positivo, ou seja, viragem da cor do indicador para pink a vermelho deve-se seguir os passos de identificação conforme definido pelo laboratório.

7. RESULTADOS

Relatório

As análises que apresentarem ausência de viragem de cor ou perceptível turvação do meio se sugere a liberação como: "Negativo para *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* na amostra analisada, após 48 horas de incubação."

As análises que apresentarem evidente alteração da cor do caldo (amarelo para vermelho a pink) devem ser submetidas ao processo de IDENTIFICAÇÃO conforme definido pelo laboratório.

Sugere-se a liberação como: "Positivo para *Mycoplasma hominis* e/ou Positivo para *Ureaplasma urealyticum*", conforme identificado pelo laboratório.

8. LIMITAÇÕES DO MÉTODO

- Após descongelamento, o caldo R1 perde parte da atividade, não devendo sofrer novo congelamento. Os tubos que não forem utilizados devem ser desprezados.

- Não considerar amostras negativas antes de 48 horas de incubação nas condições indicadas.

- A presente metodologia não permite estimativa de contagem e sim de presença e ausência dos microrganismos. E também não realiza teste de sensibilidade a antimicrobianos.

- Amostras com alta carga microbiana, podem turvar a amostra, com microrganismos ureia positiva que não *Ureaplasma* spp. ou *Mycoplasma* spp., como por exemplo, *Candida* spp., *Proteus* spp. ou *Klebsiella* spp. Nestes casos sugere-se a realização de coloração de gram para análise da amostra.

- A utilização de inibidores na formulação pode acarretar foto sensibilidade, recomenda-se proteger o produto da incidência direta da luz.

- A não inoculação imediata da amostra no caldo R1 acarretará na inativação dos microrganismos alvo, evite a coleta se não tiver o R1 estabilizado, em temperatura ambiente, no momento desta.

- Este método é considerado um método de triagem laboratorial, o método de padrão ouro, conforme OMS é a análise por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Todavia, esta metodologia não é descartada para o primeiro diagnóstico.

- Os tratamentos e perfil de resistência para *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* são altamente difundidos e habitualmente possuem protocolo pré-estabelecido pelo médico, a execução de antibiograma para estes microrganismos deve ser avaliada regionalmente, devido ao custo, quando comparado com a remuneração, e a aplicabilidade devido ao baixo perfil de resistência e terapêuticas consolidadas. As descrições de MIC para estes microrganismos se encontram no módulo M43 da CLSI.

- A utilização de *swab* simples para a coleta pode gerar baixa captação de microrganismos, para esta análise em específico, recomenda-se a utilização de escova cervical/uretral para obtenção de maior volume celular e, conseqüentemente, de microrganismos.

- A qualidade dos resultados de análises microbiológicas é intimamente ligada à qualidade da amostra, as melhores práticas pré-analíticas, como cuidados extremos com a assepsia do processo ou paciente, garantem um melhor resultado.

- Riscos Residuais identificados

Os resultados falso-negativos podem ocorrer, com maior frequência, nas seguintes situações:

- Técnica de coleta inadequada;
- Incubação em temperatura inadequada;
- Uso de antimicrobiano e/ou antifúngico prévio;
- Utilização de *swab* não apropriado;
- Tempo de incubação insuficiente;
- Infecção crônica (infecção pouco ativa);
- Armazenamento ou transporte de amostra inadequado;
- Agentes etiológicos exigentes com relação aos meios de cultura;
- Presença de perfis fenotípicos e de resistência diferenciados;
- Necessidade de meios especiais para o crescimento de um agente infeccioso específico;
- Processos de congelamento e descongelamento repetidos.

Os resultados falso-positivos podem ocorrer, com maior frequência, nas seguintes situações:

- Técnica de assepsia inadequada;
- Erro na conservação do material;
- Tempo longo entre a coleta e análise;
- Tempo excessivo de incubação;
- Interpretação equivocada de colônias não patogênicas;
- Utilização de material vencido, contaminado ou em condições inadequadas;
- Contaminação cruzada por uso de acessórios não esterilizados corretamente ou ambiente não asséptico;
- Presença de perfis fenotípicos e de resistência diferenciados;
- Presença de microbiota contaminante;
- Processos de congelamento e descongelamento repetidos.

9. CONTROLE DA QUALIDADE

- Materiais necessários

Cepas padrão (ATCC ou derivadas)
ATCC – American Type Culture Collection

- Controle de qualidade recomendado:

CALDO R1

Especificação	Resultado esperado
<i>Mycoplasma hominis</i> ATCC 15488	Caldo límpido com coloração pink a vermelho
<i>Ureaplasma urealyticum</i> ATCC 29559	Caldo límpido com coloração pink a vermelho
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	Inibição parcial a total (se parcial turvação sem alteração de cor)
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 25933	Caldo turvo com coloração pink a vermelho
Caldo não inoculado	Coloração amarela a levemente alaranjada, límpida.

Considerando a dificuldade na obtenção e manutenção das cepas específicas para *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*, recomenda-se a utilização de cepas de *Proteus* spp. para o controle de qualidade da reação da ureia e de cepas de *Staphylococcus aureus* para controle negativo.

Este produto apresenta sensibilidade analítica de 94,1% e especificidade analítica de 88,9%

Microrganismo	Sensibilidade % (Intervalo de confiança de 94,1%)	Especificidade % (Intervalo de confiança de 88,9%)
<i>Mycoplasma hominis</i>	111/106 95,5% (92,6 – 99,4%)	86/79 91,8% (85,8 – 99,1%)
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	111/103 92,7% (91,2 – 99,5%)	86/74 86,1% (85,7 – 99,1%)

Os componentes do sistema analítico são controlados em todas as etapas de produção. Para efetuar o controle de qualidade o usuário deverá dispor de cepas controle ou amostras clínicas de qualidade reconhecida e com capacidade de serem reproduzidas, que inoculadas no sistema deverão apresentar o resultado previsto acima. A sua execução e periodicidade ficam a critério do usuário.

10. GARANTIA DA QUALIDADE

A Laborclin obedece ao disposto na Lei 8.078/90 - Código de Defesa do Consumidor. Para que o produto apresente seu melhor desempenho, é necessário que:

- O usuário conheça e siga rigorosamente o presente procedimento técnico;
- Os materiais estejam sendo armazenados nas condições indicadas;
- Os equipamentos e demais acessórios necessários estejam em boas condições de uso, manutenção e limpeza.

Antes de ser liberado para venda, cada lote do produto é submetido a testes específicos, que são repetidos periodicamente conforme calendário estabelecido pela empresa até a data de vencimento expressa em rótulo. Os certificados de análise de cada lote podem ser obtidos no site www.laborclin.com.br. Em caso de dúvidas ou quaisquer problemas de origem técnica, entrar em contato com o SAC - Serviço de Assessoria ao Cliente através do telefone 0800-0410027 ou pelo e-mail sac@laborclin.com.br. Quaisquer problemas que inviabilizem uma boa resposta do produto, que tenham ocorrido comprovadamente por falha da Laborclin serão resolvidos sem ônus ao cliente, conforme o disposto em lei.

11. REFERÊNCIAS

1. Andreev J, Borovsky Z, Rosenshine I, *et al.* Invasion of HeLa cells by *Mycoplasma penetrans* and the induction of tyrosine phosphorylation of a 145-kDa host cell protein. *FEMS Microbiol Lett* 1995;132:189.
2. Attilakos A, Palaiologou P, Lagona E, *et al.* *Mycoplasma pneumoniae* encephalopathy: recovery after intravenous immunoglobulin. *Pediatr Neurol* 2008;38:357-9.

3. Baseman JB, Tully JG. *Mycoplasmas*: sophisticated, reemerging, and burdened by their notoriety. *Emerg Infect Dis* 1997;3:21.

4. Baseman JB, Reddy SP, Dallo SF. Interplay between mycoplasma surface proteins, airway cells, and the protean manifestations of mycoplasma-mediated human infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 2): S137-44.

5. Berger RP, Wadowksy RM. Rhabdomyolysis associated with infection by *Mycoplasma pneumoniae*: a case report. *Pediatrics* 2000;105:433.

6. Bitnun A, Ford-Jones EL, Petric M, *et al.* Acute childhood encephalitis and *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001;32:1674.

7. Bitnun A, Ford-Jones E, Blaser S, *et al.* *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14: 96.

8. Blasco Patino F, Perez Maestu R, Lopez de Letona JM. Mechanisms of disease in *Mycoplasma pneumoniae* infection: clinical manifestations and complications. *Rev Clin Esp* 2004;204:365.

9. Broughton RA. Infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in childhood. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:71.

14. Cartner SC, Lindsey JR, Gibbs-Erwin J, *et al.* Roles of innate and adaptive immunity in respiratory mycoplasmosis. *Infect Immun* 1998;66:3485.

10. Cherry JD. Anemia and mucocutaneous lesions due to *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Clin Infect Dis* 1993;17 Suppl 1:S47.

11. Chiba H, Pattanjitvilai S, Mitsuzawa H, *et al.* Pulmonary surfactant proteins A and D recognize lipid ligands on *Mycoplasma pneumoniae* and markedly augment the innate immune response to the organism. *Chest* 2003;123(3 Suppl):426S.

12. Christie LJ, Honarmand S, Talkington DF, *et al.* Pediatric encephalitis: what is the role of *Mycoplasma pneumoniae*? *Pediatrics* 2007;120:305-13.

13. Chryssanthopoulos C, Eboriadou M, Monti K, *et al.* Fatal disseminated intravascular coagulation caused by *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:634.

14. Chua KB, Ngeow YF, Ng KB, *et al.* *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* isolation from cervical secretions of pregnant women and nasopharyngeal secretions of their babies at delivery. *Singapore Med J* 1998;39:300.

15. Clyde WA Jr. Clinical overview of typical *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Clin Infect Dis* 1993;17 Suppl 1:S32.

16. Dallo SF, Baseman JB. Intracellular DNA replication and long-term survival of pathogenic mycoplasmas. *Microb Pathog* 2000;29:301.

17. Dominguez SR, Littlehorn C, Nyquist AC. *Mycoplasma hominis* endocarditis in a child with a complex congenital heart defect. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:851-2.

18. Donders GG, Van Bulck B, Caudron J, *et al.* Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:431.

19. Esposito S, Bosis S, Cavagna R, *et al.* Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* and atypical bacterial infections in children 2-5 years of age with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002;35:1345.

20. Esposito S, Blasi F, Droghetti R, *et al.* Double-blind, randomized, placebo controlled trial of clarithromycin therapy in children with recurrent acute wheezing [abstract G-1542]. In: 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2003 Sept 14-17; Chicago. Washington, DC: American Society for Microbiology; p. 288.

21. Ferwerda A, Moll HA, de Groot R. Respiratory tract infections by *Mycoplasma pneumoniae* in children: a review of diagnostic and therapeutic measures. *Eur J Pediatr* 2001;160:483.

22. File TM Jr, Tan JS, Plouffe JF. The role of atypical pathogens: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila* in respiratory infection. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12:569-92, vii.

23. Fonseca-Aten M, Rios AM, Mejias A, *et al.* Treatment of experimental chronic pulmonary mycoplasmosis. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:253-8.

24. Fonseca-Aten M, Rios AM, Mejias A, *et al.* *Mycoplasma pneumoniae* induces host-dependent pulmonary inflammation and airway obstruction in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;32:201.

25. Fonseca-Aten M, Rios AM, Hardy RD. The role of atypical agents in respiratory tract disease. In: Kimpen JLL, Ramilo O, editors. The microbe-host interface in respiratory tract infections: current research and hot topics. Wymondham (UK): Horizon Bioscience; 2005. p. 133.
26. Foy HM. Infections caused by *Mycoplasma pneumoniae* and possible carrier state in different populations of patients. *Clin Infect Dis* 1993;17 Suppl 1:S37.
27. Gleason PP. The emerging role of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Pharmacotherapy* 2002; 22(1 Pt 2):2S–11S; discussion 30S–32S.
28. Gupta SK, Sarosi GA. The role of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Med Clin North Am* 2001;85:1349.
29. Halm EA, Teirstein AS. Clinical practice: management of community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 347:2039.
30. Hansbro PM, Beagley KW, Horvat JC, *et al.* Role of atypical bacterial infection of the lung in predisposition/ protection of asthma. *Pharmacol Ther* 2004;101:193.
31. Hardy RD, Atkinson TP, Cassell GH. Immune responses to *Mycoplasma*. In: Mestecky J, Lamm EL, Bienenstock J, *et al.* editors. *Mucosal immunology*. 3rd ed. New York: Elsevier; 2005. p. 1451–64.
32. Hardy RD, Ramilo O. *Mycoplasma* infections. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2006. p. 499–512.
33. Hardy RD, Jafri HS, Olsen K, *et al.* *Mycoplasma pneumoniae* induces chronic respiratory infection, airway hyperreactivity, and pulmonary inflammation: a murine model of infection-associated chronic reactive airway disease. *Infect Immun* 2002;70:649.
34. Himmelreich R, Plagens H, Hilbert H, *et al.* Comparative analysis of the genomes of the bacteria *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma genitalium*. *Nucleic Acids Res* 1997;25:701.
35. Hirshberg SJ, Charles RS, Ettinger JB. Pediatric priapism associated with *Mycoplasma pneumoniae*. *Urology* 1996;47: 745.
36. Kaufmann A, Muhlradt PF, Gemsa D, *et al.* Induction of cytokines and chemokines in human monocytes by *Mycoplasma fermentans*-derived lipoprotein MALP-2. *Infect Immun* 1999;67:6303.
37. Kahane I. Oxidative damage induced by mycoplasmas. In: Razin S, Tully JG, editors. *Molecular and diagnostic procedures in mycoplasmaology*. New York: Academic Press; 1995. p. 415.
38. Kannan TR, Baseman JB. ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin of *Mycoplasma pneumoniae* represents unique virulence determinant among bacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:6724–9.
39. Kenney RT, Li JS, Clyde WA Jr, *et al.* *Mycoplasma* pericarditis: evidence of invasive disease. *Clin Infect Dis* 1993;17 Suppl 1:S58.
40. Kraft M, Cassell GH, Pak J, *et al.* *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002;121:1782.
41. Krause DC. *Mycoplasma pneumoniae* cytoadherence: unravelling the tie that binds. *Mol Microbiol* 1996;20:247.
42. Krause DC. *Mycoplasma pneumoniae* cytoadherence: organization and assembly of the attachment organelle. *Trends Microbiol* 1998;6:15.
43. Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, *et al.* Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996;51:179.
44. Lo SC. *Mycoplasmas* and AIDS. In: Maniloff J, editor. *Mycoplasmas: molecular biology and pathogenesis*. Washington (DC): American Society for Microbiology; 1992. p. 525.
45. Luhrmann A, Deiters U, Skokowa J, *et al.* In vivo effects of a synthetic 2-kilodalton macrophage-activating lipopeptide of *Mycoplasma fermentans* after pulmonary application. *Infect Immun* 2002;70:3785.
46. Martin RJ, Kraft M, Chu HW, *et al.* A link between chronic asthma and chronic infection. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:595.
47. McCormack WM. Susceptibility of mycoplasmas to antimicrobial agents: clinical implications. *Clin Infect Dis* 1993;17 Suppl 1:S200.
48. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, *et al.* Diagnostic utility and clinical significance of naso- and oropharyngeal samples used in a PCR assay to diagnose *Mycoplasma pneumoniae* infection in children with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 2004;42:3339.
49. Miyashita N, Fukano H, Okimoto N, *et al.* Clinical presentation of community-acquired *Chlamydia pneumoniae* pneumonia in adults. *Chest* 2002;121:1776.
50. Miyashita N, Fukano H, Yoshida K, *et al.* Is it possible to distinguish between atypical pneumonia and bacterial pneumonia? Evaluation of the guidelines for community-acquired pneumonia in Japan. *Respir Med* 2004;98:952.
51. Miyashita N, Obase Y, Ouchi K, *et al.* Clinical features of severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults admitted to an intensive care unit. *J Med Microbiol* 2007;56:1625–9.
52. Mushegian AR, Koonin EV. A minimal gene set for cellular life derived by comparison of complete bacterial genomes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:10268.
53. Narita M, Yamada S. Two distinct patterns of central nervous system complications due to *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 2001;33:916.
54. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, *et al.* Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730.
55. Nilsson AC, Bjorkman P, Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection. *BMC Microbiol* 2008;8:93.
56. Orlicek SL, Walker MS, Kuhls TL. Severe *Mycoplasma pneumoniae* in young children with Down syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 1992;31:409.
57. Petitjean J, Vabret A, Gouarin S, *et al.* Evaluation of four commercial immunoglobulin G (IgG)- and IgM-specific enzyme immunoassays for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *J Clin Microbiol* 2002;40:165.
58. Pfausler B, Engelhardt K, Kampf A, *et al.* Post-infectious central and peripheral nervous system diseases complicating *Mycoplasma pneumoniae* infection: report of three cases and review of the literature. *Eur J Neurol* 2002;9:93.
59. Potts JM, Ward AM, Rackley RR. Association of chronic urinary symptoms in women and *Ureaplasma urealyticum*. *Urology* 2000;55:486.
60. Rios AM, Mejias A, Chavez-Bueno S, *et al.* The impact of cethromycin (ABT-773) therapy on microbiologic, histologic, immunologic and respiratory indices in a murine model of *Mycoplasma pneumoniae* lower respiratory infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2897.
61. Salvatore CM, Fonseca-Aten M, Katz K, *et al.* Intranasal IL-12 therapy inhibits *Mycoplasma pneumoniae* clearance and sustains airway obstruction in murine pneumonia. *Infect Immun* 2008;76:732.
62. Seya T, Matsumoto M. A lipoprotein family from *Mycoplasma fermentans* confers host immune activation through Toll-like receptor 2. *Int J Biochem Cell Biol* 2002;34:901.
63. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-6):1.
64. Sielaff TD, Everett JE, Shumway SJ, *et al.* *Mycoplasma hominis* infections occurring in cardiovascular surgical patients. *Ann Thorac Surg* 1996;61:99.
65. Smith R, Eviatar L. Neurologic manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infections: diverse spectrum of diseases: a report of six cases and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)* 2000;39:195.
66. Stacey CM, Munday PE, Taylor-Robinson D, *et al.* A longitudinal study of pelvic inflammatory disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:994.
67. Stamm WE, Hicks CB, Martin DH, *et al.* Azithromycin for empirical treatment of the nongonococcal urethritis syndrome in men. *JAMA* 1995;274:545.
68. Stephan JL, Galambun C, Pozzetto B, *et al.* Aplastic anemia after *Mycoplasma pneumoniae* infection: a report of two cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:299.
69. Suzuki S, Yamazaki T, Narita M, *et al.* Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Anti microb Agents Chemother* 2006;50:709–12.

70. Szymanski M, Petric M, Saunders FE, *et al.* Mycoplasma pneumoniae pericarditis demonstrated by polymerase chain reaction and electron microscopy. Clin Infect Dis 2002;34:E16.

71. Tagliabue C, Salvatore CM, Techasaensiri C, *et al.* The impact of steroids given with macrolide therapy on experimental Mycoplasma pneumoniae respiratory infection. J Infect Dis 2008;198:1180–8.

72. Takeuchi O, Kaufmann A, Grote K, *et al.* Cutting edge: preferentially the R-stereoisomer of the mycoplasmal lipopeptide macrophage-activating lipopeptide-2 activates immune cells through a Toll-like receptor 2- and MyD88-dependent signaling pathway. J Immunol 2000; 164:554.

73. Tamura A, Matsubara K, Tanaka T, *et al.* Methylprednisolone pulse therapy for refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. J Infect 2008;57:223–8.

74. Tarp B, Jensen JS, Ostergaard L, *et al.* Search for agents causing atypical pneumonia in HIV-positive patients by inhibitor-controlled PCR assays. Eur Respir J 1999;13:175.

75. Tay YK, Huff JC, Weston WL. Mycoplasma pneumoniae infection is associated with Stevens-Johnson syndrome, not erythema multiforme (von Hebra). J Am Acad Dermatol 1996;35:757.

76. Taylor-Robinson D. Mycoplasma genitalium: an update. Int J STD AIDS 2002;13:145.

77. Taylor-Robinson D, Davies HA, Sarathchandra P, *et al.* Intracellular location of mycoplasmas in cultured cells demonstrated by immunocytochemistry and electron microscopy. Int J Exp Pathol 1991;72:705.

78. Taylor-Robinson D. Infections due to species of Mycoplasma and Ureaplasma: an update. Clin Infect Dis 1996; 23:671.

79. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Thomas BJ, *et al.* Mycoplasma genitalium in chronic non-gonococcal urethritis. Int J STD AIDS 2004;15:21.

80. Templeton KE, Scheltinga SA, Graffelman AW, *et al.* Comparison and evaluation of real-time PCR, real-time nucleic acid sequence-based amplification, conventional PCR, and serology for diagnosis of Mycoplasma pneumoniae. J Clin Microbiol 2003;41:4366.

81. Totten PA, Schwartz MA, Sjostrom KE, *et al.* Association of Mycoplasma genitalium with nongonococcal urethritis in heterosexual men. J Infect Dis 2001;183:269.

82. Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev 2004;17: 697.

83. Waites KB, Crabb DM, Bing X, *et al.* In vitro susceptibilities to and bactericidal activities of garenoxacin (BMS284756) and other antimicrobial agents against human mycoplasmas and ureaplasmas. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:161.

84. Waites KB, Crabb DM, Duffy LB. In vitro activities of ABT773 and other antimicrobials against human mycoplasmas. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:39.

85. Winchell JM, Thurman KA, Mitchell SL, *et al.* Evaluation of three real-time PCR assays for detection of Mycoplasma pneumoniae in an outbreak investigation. J Clin Microbiol 2008;46:3116–8.

86. Winner F, Rosengarten R, Citti C. In vitro cell invasion of Mycoplasma gallisepticum. Infect Immun 2000;68:4238.



Laborclin Produtos para Laboratórios Ltda

CNPJ 76.619.113/0001-31
Insc. Estadual 1370012926
Rua Casimiro de Abreu, 521
Pinhais/PR CEP 83.321-210
Telefone 041 36619000
www.laborclin.com.br

Responsável Técnico:

Maire Wakamori – CRF/PR-20176
Serviço de Assessoria ao Cliente
SAC 0800-0410027
sac@laborclin.com.br

ANEXO 1 – LISTA DE SÍMBOLOS UTILIZADOS NOS RÓTULOS

	Código do produto		Número de lote
	Número de série		Fabricante
	Consultar instruções para utilização		Validade
	Temperatura de armazenagem (limite de temperatura)		Produto para saúde para diagnóstico <i>in vitro</i> .
	Não utilizar se a embalagem estiver danificada		Representante autorizado na Comunidade Européia
	Quantidade suficiente para <n> ensaios		Frágil, manusear com cuidado
	Esterilizado utilizando técnicas assépticas de processamento		Esterilização utilizando óxido de etileno
	Esterilização utilizando irradiação		Esterilizado utilizando vapor ou calor seco.
	Risco biológico		Cuidado. Importante consultar instruções de uso.
	Controle		Controle Negativo
	Controle Positivo		Manter seco
	Manter afastado da luz solar e longe do calor		Somente para avaliação de desempenho
	Não utilizar		Não reesterilizar

Fonte: ABNT NBR ISO 15223-1 – Terceira edição (24.08.2022)