

---

## RESUMO

A doença inflamatória pélvica (DIP) é caracterizada por uma inflamação do trato genital superior em decorrência de uma infecção que afeta, em especial, mulheres de 15 a 29 anos de idade, pacientes com histórico de múltiplos parceiros sexuais e histórico de infecções sexualmente transmissíveis. O presente estudo de revisão buscou avaliar diferentes esquemas de antibioticoterapia no manejo da doença inflamatória pélvica (DIP), a partir de ensaios clínicos randomizados publicados na literatura médica atual. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa realizada por meio da base de dados PubMed, que levou em consideração os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados; artigos publicados nos últimos 05 anos (2019-2024); que possuíam texto completo disponível nos idiomas inglês, português ou espanhol e que abordassem acerca de esquemas de antibioticoterapia para o manejo da doença inflamatória pélvica. Ficou constatado que o esquema padrão, que inclui ofloxacino e metronidazol, alcançou uma taxa de cura clínica de 67,3%, superior à de 56,7% observada com a azitromicina. Ambos os tratamentos apresentaram taxas similares de efeitos adversos, sendo as náuseas o sintoma mais frequente. A terapia com azitromicina demonstrou-se inferior em relação ao tratamento padrão, mas pode ser considerada uma alternativa dependendo da taxa de resistência antimicrobiana individual. Já a inclusão de metronidazol no esquema de tratamento mostrou benefícios adicionais, com menor recuperação de organismos anaeróbicos e uma menor prevalência de *M. genitalium* na cultura cervical. Além disso, o metronidazol contribuiu para uma redução significativa na sensibilidade pélvica.

**Palavras-chave:** Antibioticoterapia; Doença Inflamatória Pélvica; Ensaio Clínico.

---

## ABSTRACT

Pelvic inflammatory disease (PID) is characterized by inflammation of the upper genital tract due to an infection that particularly affects women aged 15 to 29 years, patients with a history of multiple sexual partners and a history of sexually transmitted infections. This review study sought to evaluate different antibiotic therapy regimens in the management of pelvic inflammatory disease (PID), based on randomized clinical trials published in the current medical literature. This is an integrative review research carried out through the PubMed database, which took into account the following inclusion criteria: randomized clinical trials; articles published in the last 05 years (2019-2024); that had full text available in English, Portuguese or Spanish and that addressed antibiotic therapy regimens for the management of pelvic inflammatory disease. The standard regimen, which includes ofloxacin and metronidazole, achieved a clinical cure rate of 67.3%, higher than the 56.7% observed with azithromycin. Both treatments presented similar rates of adverse effects, with nausea being the most frequent symptom. Azithromycin therapy was shown to be inferior to the standard treatment, but may be considered an alternative depending on the individual's antimicrobial resistance rate. The inclusion of metronidazole in the treatment regimen showed additional benefits, with lower recovery of anaerobic organisms and a lower prevalence of *M. genitalium* in cervical culture. In addition, metronidazole contributed to a significant reduction in pelvic sensitivity.

**Keywords:** Antibiotic Therapy; Pelvic Inflammatory Disease; Clinical Trial.

---

1 Universidade de Franca - UNIFRAN

2 Faculdade Ceres - FACERES

3 Faculdade de Medicina de Itajubá / Ginecologista e Obstetra, Mestre em Promoção da Saúde

### Autor de correspondência

Luana Carolina Rodrigues Guimarães

## INTRODUÇÃO

A doença inflamatória pélvica (DIP) é caracterizada por uma inflamação do trato genital superior em decorrência de uma infecção em mulheres. Sabe-se que a doença afeta o útero, as tubas uterinas e, ainda, os ovários. É tipicamente uma infecção ascendente, a qual se espalha a partir do trato genital inferior. Destaca-se que a maioria dos casos de DIP se relaciona com uma infecção sexualmente transmissível. Além disso, o diagnóstico de DIP é essencialmente clínico, o qual deve ser suspeitado em pacientes do sexo feminino com dor abdominal ou pélvica inferior e sensibilidade do trato genital.<sup>1,2</sup>

A DIP pode ser causada por uma infecção ascendente do colo do útero. Em 85% dos casos, a infecção é causada por bactérias sexualmente transmissíveis. Entre os agentes agressores, as bactérias *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* encontram-se entre os patógenos mais comuns. Ademais, cerca de 10% a 15% das mulheres com *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis* endocervical podem desenvolver DIP. Em geral, a DIP causada por gonococos é mais grave do que a DIP gerada a partir de outras causas. A DIP causada por clamídia tem menos probabilidade de causar sintomas e, nesse caso, terá probabilidade de ocasionar um quadro de DIP subclínica.<sup>3-5</sup>

Em relação à epidemiologia da doença, sabe-se que mais de 750 mil casos de DIP são

relatados a cada ano nos Estados Unidos, em especial entre mulheres de 15 a 29 anos de idade. Entretanto, a verdadeira incidência da doença é de difícil mensuração precisa, dada a frequência de quadros sintomáticos leves ou assintomáticos, os quais não são diagnosticados através do atendimento médico.<sup>6-8</sup>

Mulheres com DIP podem apresentar quadro clínico caracterizado por dor abdominal inferior ou pélvica, corrimento vaginal, dispareunia, além de sangramento uterino anormal. Nesse contexto, deve-se suspeitar de DIP em qualquer mulher jovem com quadro de dor abdominal inferior e desconforto pélvico. É essencial a compreensão dos fatores de risco da doença, os quais incluem relações sexuais com múltiplos parceiros, idade, histórico anterior de DIP, implantação de dispositivo intrauterino e laqueadura. Como a DIP é um diagnóstico essencialmente clínico, uma história clínica completa e exame físico são cruciais.<sup>9,10</sup>

A avaliação laboratorial deve incluir um teste de gravidez, com o intuito de exclusão da possibilidade de uma gravidez ectópica como uma etiologia alternativa de dor pélvica. Ademais, os profissionais de saúde devem considerar a microscopia de corrimento vaginal ou cervical, quando possível, além da realização de testes de amplificação de ácido nucleico (NAAT) para *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*. Testes para outras infecções sexualmente transmissíveis como HIV

e sífilis também devem ser considerados. Caso exista preocupação com um abscesso tubo-ovariano, a ultrassonografia pélvica deve ser considerada.<sup>9,10</sup>

É importante destacar que resultados negativos não excluem o diagnóstico, como uma ultrassonografia ou tomografia computadorizada sem achados de DIP. Portanto, o tratamento precoce deve ser iniciado com base na suspeita clínica da doença.<sup>11-13</sup> Diante disso, o objetivo do presente estudo de revisão é avaliar diferentes esquemas de antibioticoterapia no manejo da doença inflamatória pélvica (DIP), a partir de ensaios clínicos randomizados publicados na literatura médica atual.

## METODOLOGIA

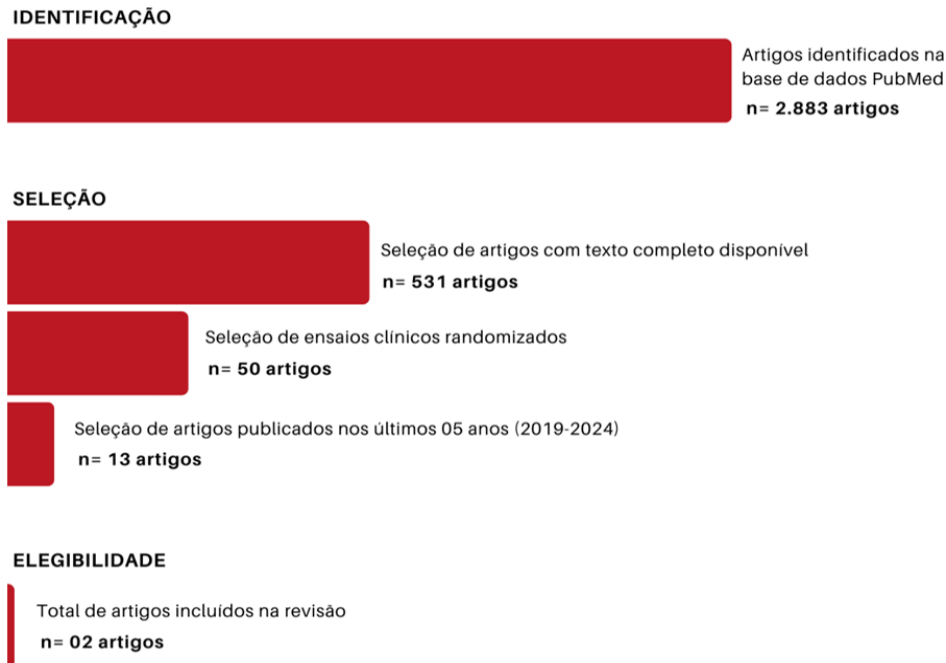
Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em agosto de 2024, através de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Pelvic inflammatory disease” e “Antibiotic therapy”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Doença inflamatória pélvica” e “Antibioticoterapia”. Os descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

Os critérios de inclusão selecionados para a referida pesquisa foram: ensaios clínicos randomizados; artigos publicados nos últimos 05 anos (2019-2024); que possuíam texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que abordassem acerca de esquemas de antibioticoterapia para o manejo da doença inflamatória pélvica. Os critérios de exclusão estabelecidos foram artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

## RESULTADOS

Com base na aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 2.883 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de artigos com texto completo disponível, foram encontrados 531 artigos; ao serem selecionados ensaios clínicos randomizados, encontraram-se como resultado 50 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados nos últimos 05 anos (2019-2024), foram encontrados 13 artigos. A partir de uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados 02 artigos, conforme esquematizado na figura 1, e que se encontram descritos na tabela 1.

**Figura 1:** Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

**Tabela 1.** Artigos selecionados para a revisão integrativa

Autor/Ano	Dean et al., 2021	Wiesenfeld et al., 2021
<b>Título</b>	<i>Treatment of mild-to-moderate pelvic inflammatory disease with a short-course azithromycin-based regimen versus ofloxacin plus metronidazole: results of a multicentre, randomised controlled trial</i>	<i>A Randomized Controlled Trial of Ceftriaxone and Doxycycline, With or Without Metronidazole, for the Treatment of Acute Pelvic Inflammatory Disease</i>
<b>Objetivos</b>	Comparar a eficácia e a segurança de 14 dias de ofloxacino e metronidazol versus uma dose única de ceftriaxona intramuscular seguida de 05 dias de azitromicina e metronidazol em mulheres com doença inflamatória pélvica (DIP) leve a moderada.	Comparar a eficácia de dose única de ceftriaxona e 14 dias de doxiciclina ao mesmo regime com a adição de 14 dias de metronidazol em mulheres diagnosticadas com doença inflamatória pélvica (DIP) aguda.
<b>Tipo de Estudo</b>	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado e de não inferioridade.	Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.
<b>Método/Amostra</b>	Mulheres com diagnóstico clínico de DIP que se apresentaram em serviços de saúde sexual foram randomizadas para os braços de ofloxacino com metronidazol versus dose única de ceftriaxona intramuscular seguida de 05 dias de azitromicina e metronidazol.	233 mulheres participaram do estudo comparando ceftriaxona 250 mg intramuscular em dose única e doxiciclina por 14 dias, com ou sem 14 dias de metronidazol em mulheres com DIP aguda. O desfecho primário foi a melhora clínica em 3 dias após a inscrição.
<b>Principais Resultados</b>	Verificou-se que um regime de curta duração baseado em azitromicina provavelmente será menos eficaz do que o tratamento padrão com ofloxacino mais metronidazol em mulheres com DIP leve a moderada.	A adição de metronidazol à ceftriaxona e doxiciclina foi bem tolerada e resultou em redução de anaeróbios endometriais, diminuição de <i>M. genitalium</i> e redução da sensibilidade pélvica em comparação à ceftriaxona e doxiciclina.

Fonte: autoral, com base nas referências consultadas para a revisão integrativa.

## DISCUSSÃO

A análise dos ensaios clínicos randomizados publicados recentemente evidenciou que o tratamento ambulatorial para casos de doença inflamatória pélvica (DIP) enfrenta dois grandes obstáculos que limitam o sucesso da terapia empregada: a má adesão ao tratamento e a necessidade de terapia antimicrobiana com cobertura anaeróbica mais ampla.<sup>14,15</sup>

Apesar do uso de antibióticos utilizados ao longo de 14 dias estar associado à cura clínica em até 97% dos casos, este fator encontra-se intimamente relacionado à adesão terapêutica, prejudicada por vezes. Dados de estudos anteriores revelam que entre 30 a 70% dos casos de tratamento de DIP com doxiciclina ao longo de 14 dias são concluídos e apontam a ocorrência de efeitos colaterais e a resolução dos sintomas como um dos motivos para a má adesão ao tratamento.<sup>14,15</sup>

Além disso, o tratamento ambulatorial da DIP também apresenta uma falta de cobertura microbiológica importante. Isso ocorre porque os organismos listados como responsáveis por até 77% dos casos de DIP na década de 90, como *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*, e que encontram tratamento eficaz com a utilização de doxiciclina combinada com cefalosporina, são responsáveis por apenas 35% dos casos de DIP de acordo com a literatura mais recente, que apontam para organismos anaeróbios e facultativos, a

exemplo do *Mycoplasma genitalium*, como importantes agentes envolvidos na DIP.<sup>14,15</sup>

O tratamento de DIP causada por *Mycoplasma genitalium* oferece antibióticos com baixa eficácia contra esses patógenos ao se observar que fatores como a atividade limitada de doxiciclina e ofloxacino, amplamente utilizados, além do rápido surgimento de resistência a antibióticos, estão associados à relatos de falha terapêutica, embora evidências mostrem que esse patógeno permanece suscetível à azitromicina.<sup>14</sup>

Diante da necessidade de ofertar um tratamento com melhor adesão e cobertura ampliada, recente estudo multicêntrico avaliou a eficácia clínica e segurança do tratamento de 2 semanas em comparação com um regime de curta duração baseado no uso de azitromicina em mulheres com DIP. Para isso, 313 mulheres com DIP leve e moderada foram randomizadas para receber tratamento padrão à base de ofloxacino e metronidazol durante 14 dias (n = 153) ou dose única intramuscular de ceftriaxona seguida de 5 dias de azitromicina e metronidazol (n = 160).<sup>14</sup>

As pacientes foram avaliadas quanto à cura clínica, definida pelos autores do estudo como redução  $\geq 70\%$  no escore de dor de McCormack modificado nos dias 14 e 21 após o início do tratamento, além de adesão, tolerabilidade e cura microbiológica. Em conformidade com os dados recentes de outros estudos, os resultados evidenciaram taxas de 9,6% e 0,4% para prevalência de *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*, respectivamente.<sup>14</sup>

Já o *Mycoplasma genitalium* foi observado em aproximadamente 10% dos casos de DIP do estudo, 57% destes apresentando resistência à macrolídeos. Foi observado também que 67,3% do grupo que recebeu o tratamento padrão alcançou cura clínica, frente a 56,7% dos pacientes que receberam azitromicina. A ocorrência de efeitos adversos, por sua vez, foram relatados por até 50% de ambos os grupos, que destacaram náuseas como o sintoma mais comum.<sup>14</sup>

De acordo com os autores, não foi identificada superioridade da abordagem terapêutica baseada em azitromicina em comparação com o uso do tratamento padrão baseado em ofloxacino e metronidazol. No entanto, a utilização do regime de azitromicina de curta duração empregado no grupo intervenção pode oferecer uma opção alternativa de tratamento para quadros de DIP orientados de acordo com a taxa de resistência antimicrobiana apresentada individualmente.<sup>14</sup>

Ainda, é importante destacar que a adição opcional de metronidazol à terapia de doxiciclina e ceftriaxona, na tentativa de ampliar a cobertura microbiana, mostra incerteza sobre a como ofertar uma terapia antimicrobiana com cobertura anaeróbica mais ampla, uma vez que estudos recentes não mostraram evidências claras sobre o uso de nitroimidazóis em casos de DIP aguda.<sup>14,14,15</sup>

Na busca por um tratamento com cobertura anaeróbica mais ampla para casos de DIP, outro recente estudo randomizou 233

mulheres com DIP e comparou o uso o uso de ceftriaxona 250 mg intramuscular em dose única seguido de 14 dias de tratamento com doxiciclina (n = 116) com ou sem metronidazol (n = 117). A avaliação dos desfechos se deu através da melhora clínica em 3 dias após o início do tratamento, além da adesão, tolerabilidade e cura clínica, definida pelo estudo por meio da ausência de febre e redução da sensibilidade.<sup>15</sup>

Embora aspectos como a melhora clínica após 3 dias de tratamento, adesão e eventos adversos tenham sido observados de forma semelhante em ambos os grupos, após 30 dias de tratamento foi observado menos organismos anaeróbios recuperados no grupo que recebeu metronidazol (8% vs 21%). Além disso, neste grupo a prevalência de *Mycoplasma genitalium* em cultura cervical também foi menor (4% vs 14%), além da sensibilidade pélvica ter sido menos comum (9% vs 20%) entre as mulheres que fizeram uso do metronidazol.<sup>15</sup>

De acordo com os autores do estudo, a adição de metronidazol ao esquema combinado de ceftriaxona e doxiciclina foi associado à recuperação menos frequente de organismos anaeróbicos do trato genital superior, como o *M. genitalium*, e melhora clínica em comparação ao uso isolado de ceftriaxona e doxiciclina. Essas evidências do estudo citado apoiam o uso rotineiro do metronidazol em associação com os demais antibióticos para tratamento da DIP aguda e devem orientar a formulação de futuras atualizações nas diretrizes de tratamento.<sup>15</sup>



## CONCLUSÃO

De acordo com os estudos revisados, a comparação entre diferentes regimes de tratamento para DIP revelou que o esquema padrão, que inclui ofloxacino e metronidazol, alcançou uma taxa de cura clínica de 67,3%, superior à de 56,7% observada com a azitromicina. Ambos os tratamentos apresentaram taxas similares de efeitos adversos, sendo as náuseas o sintoma mais frequente. A terapia com azitromicina demonstrou-se inferior em relação ao tratamento padrão, mas pode ser considerada uma alternativa dependendo da taxa de resistência antimicrobiana individual.

Já a inclusão de metronidazol no esquema de tratamento mostrou benefícios adicionais, com menor recuperação de organismos anaeróbicos e uma menor prevalência de *M. genitalium* na cultura cervical. Além disso, o metronidazol contribuiu para uma redução significativa na sensibilidade pélvica. Esses resultados indicam que o uso combinado de metronidazol com ceftriaxona e doxiciclina pode ser mais eficaz na gestão de DIP aguda do que a administração isolada de ceftriaxona e doxiciclina.

## REFERÊNCIAS

1. Woodhall SC, Gorwitz RJ, Migchelsen SJ, Gottlieb SL, Horner PJ, Geisler WM, Winstanley C, Hufnagel K, Waterboer T, Martin DL, Huston WM, Gaydos CA, Deal C, Unemo M, Dunbar JK, Bernstein K. Advancing the public health applications of *Chlamydia trachomatis* serology. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(12):399-407.
2. Stevens JS, Criss AK. Pathogenesis of *Neisseria gonorrhoeae* in the female reproductive tract: neutrophilic host response, sustained infection, and clinical sequelae. *Curr Opin Hematol*. 2018;25(1):13-21.

3. Molenaar MC, Singer M, Ouburg S. The two-sided role of the vaginal microbiome in *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* pathogenesis. *J Reprod Immunol*. 2018 Nov;130:11-17.
4. Di Tucci C, Di Mascio D, Schiavi MC, Perniola G, Muzii L, Benedetti Panici P. Pelvic Inflammatory Disease: Possible Catches and Correct Management in Young Women. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2018;5831029.
5. Risser WL, Risser JM, Risser AL. Current perspectives in the USA on the diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease in adolescents. *Adolesc Health Med Ther*. 2017;8:87-94.
6. Centers for Disease Control. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(3):1-140.
7. Llata E, Bernstein KT, Kerani RP, et al. Management of pelvic inflammatory disease in selected U.S. sexually transmitted disease clinics: Sexually Transmitted Disease Surveillance Network, January 2010 - December 2011. *Sex Transm Dis*. 2015;42(8):429-433.
8. Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2039-2048.
9. Wang Y, Zhang Y, Zhang Q, Chen H, Feng Y. Characterization of pelvic and cervical microbiotas from patients with pelvic inflammatory disease. *J Med Microbiol*. 2018 Oct;67(10):1519-1526.
10. Jin BB, Gong YZ, Ma Y, He ZH. Gynecological emergency ultrasound in daytime and at night: differences that cannot be ignored. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:1141-1147.
11. Jensen JS, Cusini M, Gombert M, Moi H. Background review for the 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Oct;30(10):1686-1693.
12. Daş BB, Ronda J, Trent M. Pelvic inflammatory disease: improving awareness, prevention, and treatment. *Infect Drug Resist*. 2016;9:191-197.
13. Brun JL, Graesslin O, Fauconnier A, Verdon R, Agostini A, Bourret A, Derniaux E, Garbin O, Huchon C, Lamy C, Quentin R, Judlin P, Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français. Updated French guidelines for diagnosis and management of pelvic inflammatory disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Aug;134(2):121-125.
14. Dean G, Soni S, Pitt R, Ross J, Sabin C, & Whetham J. Treatment of mild-to-moderate pelvic inflammatory disease with a short-course azithromycin-based regimen versus ofloxacin plus metronidazole: results of a multicentre, randomised controlled trial. *Sexually Transmitted Infections*. 2021;97(3):177-182.
15. Wiesenfeld HC, Meyn LA, Darville T, Macio IS, & Hillier SL. A randomized controlled trial of ceftriaxone and doxycycline, with or without metronidazole, for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(7):1181-1189.

**Observação:** os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.

