

**A incidência de gonorrhoea em pessoas sexualmente ativas.
Manifestações clínicas: o mecanismo de resistencia aos fármacos**

**The incidence of gonorrhoea in sexually active persons. Clinical
manifestations: the mechanism of drug resistance**

DOI:10.34117/bjdv8n11-370

Recebimento dos originais: 28/10/2022

Aceitação para publicação: 30/11/2022

Aline Ferreira Cardoso

Graduanda em Farmácia no Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)
Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)
Endereço: Rua Osvaldo da Costa, 2730, JK, Porto Velho - RO, CEP: 76829-346
E-mail: alinemcardoso17@gmail.com

Carolayne Barcé Cabral

Graduanda em Farmácia no Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)
Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)
Endereço: Rua Rio Branco, 598, União, Candeias do Jamari - RO, CEP: 76860-000
E-mail: carolaynebarce123@gmail.com

Mayara Oliveira de Queiroz Rodrigues

Graduanda em Farmácia no Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)
Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)
Endereço: Rua jardins, 1918, Bairro Novo, Porto Velho - RO, CEP: 76817-001
E-mail: mayaraoqueiroz@gmail.com

Neuza Biguinati de Barros

Dra. Docente no Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)
Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)
Endereço: R. das Araras, 241, Eldorado, Porto Velho - RO, CEP: 76811-678
E-mail: neuzabiguinati@gmail.com

Celina Aparecida Bertoni Lugtenburg

Dra. Docente no Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)
Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)
Endereço: R. das Ararás, 241, Eldorado, Porto Velho - RO, CEP: 76811-678
E-mail: celina.lugtenburg@hotmail.com

RESUMO

Neisseria gonorrhoeae é um agente etiológico da gonorreia, uma das doenças sexualmente transmissíveis mais comuns causadas por bactérias. Por muitos anos, as infecções causadas por *N. gonorrhoeae* foram consideradas relativamente fáceis de tratar, no entanto, a resistência emergiu sucessivamente a todos os agentes terapêuticos usados no tratamento da doença, por exemplo, penicilina, ciprofloxacina ou azitromicina. Atualmente, o problema global é o surgimento e a ameaça de disseminação de cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes. A presença de diferentes mecanismos de resistência aos

medicamentos afeta significativamente a prática clínica e força mudanças nos regimes de tratamento e a introdução de novos medicamentos. O controle da gonorreia tem sido difícil na maioria das populações. Algumas explicações para essa incidência se dão por fatores sociais, comportamentais e demográficos. O manejo da gonorreia e de outras doenças sexualmente transmissíveis requer tanto o tratamento do paciente e de seu parceiro sexual como medidas de saúde pública para interromper a transmissão da infecção e evitar complicações de longo prazo.

Palavras-chave: epidemiologia, *neisseria gonorrhoeae*, gonorrhea, resistência, IST.

ABSTRACT

Neisseria gonorrhoeae is an etiologic agent of gonorrhea, one of the most common sexually transmitted diseases caused by bacteria. For many years infections caused by *N. gonorrhoeae* were considered relatively easy to treat, however, resistance emerged successively to all therapeutic agents used in the treatment of the disease, for example, penicillin, ciprofloxacin or azithromycin. Currently, the global problem is the emergence and threat of the spread of resistant *N. gonorrhoeae* strains. The presence of different drug resistance mechanisms significantly affects clinical practice and forces changes in treatment regimens and introduction of new drugs. Controlling gonorrhea has been difficult in most populations, and it remains an example of the influence that social, behavioral, and demographic factors exert on the epidemiology of an infectious disease. patient and sexual partner as public health measures to interrupt the transmission of infection and prevent long-term complications.

Keywords: epidemiology, *neisseria gonorrhoeae*, gonorrhea, resistance, IST.

1 INTRODUÇÃO

A gonorreia é uma doença sexualmente transmissível que está entre os problemas de saúde pública mais comum em todo o mundo. Essa doença tem como agente etiológico a bactéria gram-negativa *Neisseria gonorrhoeae*, um microrganismo restrito aos seres humanos. Por se apresentar como uma infecção frequente, a *N. gonorrhoeae* evidencia uma extraordinária capacidade de desenvolver resistência a múltiplas classes de antibióticos, tornando-se um agente patológico de extrema importância e preocupação da saúde pública (ARAUJO, 2021).

A transmissão acontece por meio de relação sexual desprotegida, em quaisquer das formas com penetração. Assim como de forma vertical, da mãe para o bebê, durante o parto. Os homens geralmente apresentam sintomas do trato urinário inferior atribuído à uretrite, epididimite, proctite ou prostatite, com secreção uretral mucopurulenta associada. Muitas mulheres são assintomáticas. Mas, ocasionalmente, elas têm sintomas de desconforto vaginal e pélvico de disúria, e essas infecções podem levar à doença inflamatória pélvica. Trata-se de uma IST muito conhecida e controlada ao longo do

tempo com a ministração do antimicrobiano específico. No entanto, recentemente, a alta prevalência de isolados de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a agentes antimicrobianos é um problema sério no tratamento (FURUYA; TANAKA, 2009).

Segundo Bleich et al. (2012), a infecção pela *N. gonorrhoeae* não tratada corretamente e os casos assintomáticos podem ocasionar uma doença gonocócica disseminada com diferentes reações clínicas como poliartrite, mialgia, artralgia, septicemia, endocardite e meningite, que podem levar a afecções por gonococos com alta resistência aos tratamentos.

De acordo com Nahmias et al. (2011), a mulher possui naturalmente um trato genital com maior predisposição a infecções, como a gonocócica. Enquanto o comportamento sexual dos homens permaneceu intacto, no das mulheres houve um aumento das suas liberdades e atividades sexuais com o decorrer do tempo, principalmente nos países desenvolvidos (RODRIGUES, 2017).

O epitélio colunar presente no colo uterino das mulheres, que possui a capacidade de defender o organismo através destas células, na puberdade, pode ser o fator responsável pelos crescentes casos de infecções entre as adolescentes por gonorreia e outras doenças sexuais, pois o epitélio fica mais aparente no ambiente vaginal (SANTOS; GONÇALVES, 2016).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2017) existe uma relação alarmante quanto à bactéria *N. gonorrhoeae*, que acomete a via sexual, contagiando, atualmente, cerca de 78 milhões de pessoas por ano. Sendo assim, as estimativas encontradas em 77 países demonstram a variabilidade de resistência desta cepa aos antimicrobianos, tornando-os sem ação. As pesquisas, apesar de não favorecer uma realidade concreta do Brasil, ainda demonstram a escassez de informações decorrentes das infecções da bactéria *N. gonorrhoea*, pois não é tratada como doença de notificação compulsória e agravante (FERNANDES, et al., 2018).

Nenhuma vacina está disponível e, conseqüentemente, a prevenção apropriada, o diagnóstico e o tratamento antimicrobiano eficaz são os pilares para o controle da gonorreia.

A *Neisseria gonorrhoeae* desenvolveu resistência a todos os antimicrobianos recomendados anteriormente para a monoterapia empírica de primeira linha, como penicilinas, tetraciclina, macrolídeos e fluoroquinolonas (LEWIS, 2010; UNEMO; NICHOLAS, 2012). No entanto, nos últimos anos, diminuiu a suscetibilidade gonocócica

às cefalosporinas de terceira geração, especialmente a cefixima, em todo o mundo. Portanto, as diretrizes internacionais atuais recomendam terapia dupla para gonorreia com ceftriaxona mais azitromicina ou doxiciclina (KOVARI, et al., 2012).

O controle da gonorreia tem sido difícil na maioria das populações, e essa permanece um exemplo da influência que os fatores sociais, comportamentais e demográficos exercem na epidemiologia de uma doença infecciosa. O manejo da gonorreia e de outras infecções sexualmente transmissíveis requer tanto o tratamento do paciente e de seu parceiro sexual como medidas de saúde pública para interromper a transmissão da infecção e evitar complicações em longo prazo (PENNA et al., 2000).

Desta forma, o presente estudo objetiva relatar sobre a proporção que essa IST vem ganhando com relação aos níveis de incidência de resistência aos antimicrobianos pelo mundo e alertar o quão prejudicial é essa infecção senão tratada adequadamente. Sendo assim, visa em demonstrar também como esse agente etiológico atua e, por conseguinte o quadro clínico do paciente, diagnóstico e tratamento.

2 METODOLOGIA

O presente artigo é um estudo de revisão bibliográfica, de caráter sistemático, com finalidade integrativa, com a utilização de uma avaliação atenta de estudos já publicados acerca da temática de “aspectos clínicos e epidemiológicos das infecções por *N. gonorrhoeae*”. Nos critérios de inclusão foi buscado as seguintes palavras-chave: Aspectos epidemiológicos da gonorreia; *N. gonorrhoeae*; Gonorreia na mulher; Gonorreia no homem; em publicações entre os anos de 2000 à 2021, em revistas científicas, dissertações, livros online, documentações oficiais do Governo Federal e sites especializados. Já nos critérios de exclusão foram retiradas palavras-chave fora do contexto, ano de publicação não estabelecido e anteriores ao ano 2000, como também tipos de publicações não indexadas. Para a coleta de dados foram utilizados SCIELO, MEDLINE, CAPES GOOGLE ACADÊMICO PUBMED que abordem o tema aqui discutido. Os dados foram analisados através do seu conteúdo, em uma técnica de análise das comunicações, que fiscaliza o que foi observado pelo pesquisador nos materiais selecionados. Na análise do material, buscou-se classificá-los em temas ou categorias que auxiliassem na compreensão do que está por trás dos discursos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 AGENTE ETIOLÓGICO DA *GONORRHOEA*

A *Neisseria gonorrhoeae* é um coco gram negativo que pode ser cocóides ou bacilares e pertence à família *Neisseriaceae*, a qual engloba também espécies como, *moraxella catarrhalis*, *acinetobacter e kingella*, todas apresentam cadeias curtas agrupadas em pares, são achatadas e aparentam serem grãos de feijão ou rins (UNEMO, et al, 2016).

São micro-organismos que se diferenciam da *N. meningitides* pela capacidade de desenvolverem-se em ambientes tanto aeróbios quanto anaeróbios. Não possuem na sua estrutura esporos, cápsulas e demonstram um fator de virulência de adesão às células do hospedeiro (OLIVEIRA, et al., 2004).

As mucosas do hospedeiro é a principal fonte de colonização destas espécies. Um habitam de maneira natural o trato respiratório humano. Por isso, são consideradas microaerófilos e, imóveis, necessitam de umidade a 90%, atmosfera de CO₂ (5 a 10 %), temperaturas que podem variar de 35°C a 37°C, pH neutro para crescerem e exigem uma diversidade de nutrientes como ferro, aminoácidos e algumas vitaminas que são essenciais (WINN et al., 2008).

São exclusivos do organismo humano. Os gonococos causadores de patogenicidade apresentam características marcantes que facilitam a sua entrada na reação imunológica do hospedeiro como, variações genéticas e fenotípicas (TAPSALL, 2001).

As alterações que ocorrem nas características genotípicas e fenotípicas acontecem devido à capacidade de transferência de genes de forma horizontal, que se modificam de maneira natural, fazendo com que haja recombinação dos ácidos nucleicos no processo conhecido como autolíticos (HAMILTON, 2006).

Além destas formas de transferência de material genético, também pode ocorrer através de plasmídeos que sofre conjugação e possui uma medida molecular de 24,5 a 25,2 Megadaltons. Esses métodos são essenciais, pois a transferência de genes está ligada a multirresistência aos antibióticos (PACHULE, 2013).

É um microrganismo intracelular facultativo, não móvel, não esporulado, oxidase e catalase positivo. Tem um crescimento ideal entre 35 e 37 ° C sob uma atmosfera de 5% de CO₂. Por suas necessidades nutricionais, é considerada uma bactéria exigente, necessitando de cisteína, glicose, piruvato ou lactato como fonte de carbono. Algumas

cepas também requerem certos fatores de crescimento, como aminoácidos, pirimidinas e purinas. As colônias típicas de *N. gonorrhoeae* têm 0,6 a 1 mm de diâmetro, são brilhantes e altas. O meio de cultura de poli enriquecimento adicionado com GC é o meio enriquecido mais útil para o cultivo desta bactéria, enquanto o meio Thayer-Martin é o meio seletivo de escolha para o isolamento da bactéria ao trabalhar com amostras clínicas com microbiota acompanhante (MENDIOLA, et al, 2017).

A observação de esfregaços confeccionados diretamente de materiais clínicos evidencia a presença de tais diplococos tanto no ambiente extracelular quanto no interior de neutrófilos, sendo que sua presença sempre é considerada patogênica, independentemente do local de isolamento (FERNANDES, et al, 2017).

Os gonococos proliferam com sucesso em diferentes microambientes hospedeiros e evadem o sistema imunológico humano, modulando constantemente sua composição antigênica superficial por variação de fase e outros mecanismos. O principal mecanismo de resistência à fagocitose se dá pela sinalização da molécula de lipoligossacarídeo (LOS) presente na membrana externa do microrganismo, dificultando, portanto, seu reconhecimento pelas células do sistema imune (LANDIG, et al., 2019).

3.2 INCIDÊNCIA DAS INFECÇÕES GONOCÓCICA NAS PESSOAS

A gonorreia é uma doença infecciosa, de ocorrência universal, cuja incidência é influenciada por muitos fatores, incluindo padrões de comportamento sexual, demografia, e condições econômicas e sociais. Esta IST, juntamente com algumas outras, vem crescendo em números que constam que já existe a cada dia mais de 1 milhão de novos casos de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) curáveis entre pessoas de 15 a 49 anos, conforme dados divulgados pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Isso equivale a mais de 376 milhões de novos casos anuais de quatro infecções – clamídia, gonorreia, tricomoníase e sífilis. “Há uma relativa falta de progresso em parar a propagação de infecções sexualmente transmissíveis no mundo”, “Este é um alerta para um esforço conjunto, a fim de garantir que todos, em todos os lugares, possam acessar os serviços que necessitam para prevenir e tratar essas doenças debilitantes” disse Peter Salama, diretor executivo para Cobertura Universal de Saúde e Curso de Vida da OMS em uma pesquisa que foi publicada em 2016.

De acordo com a CDC as infecções sexualmente transmissíveis (IST) causadas pela bactéria *Neisseria gonorrhoeae* (infecções gonocócicas) aumentaram 63% desde

2014 e são causas de sequelas, incluindo doença inflamatória pélvica, gravidez ectópica, infertilidade e podem facilitar a transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV). A incidência de gonorreia está aumentando rapidamente em muitos países, enquanto a resistência aos antibióticos torna o tratamento mais difícil. Combinado com a evidência de que duas vacinas meningocócicas são provavelmente parcialmente protetoras contra a gonorreia, isso renovou o interesse em uma vacina gonocócica, e vários candidatos estão em desenvolvimento. As questões principais são quão protetoras e duradouras uma vacina precisa ser e como direcioná-la. Está em avaliação o impacto potencial da vacinação e a viabilidade de atingir a meta da Organização Mundial da Saúde (OMS) de reduzir a incidência de gonorreia em 90% durante 2018-2030, comparando estratégias de vacinação realistas em uma série de cenários de eficácia da vacina e duração da proteção e emergência de gonorreia amplamente resistente (WHITTLES, et al, 2020).

De acordo com a OMS, a prevalência das infecções por *N. gonorrhoeae* é a segunda mais alta dentre as IST bacterianas, sendo o primeiro lugar ocupado pelas infecções por *Chlamydia trachomatis*. Durante 2005 a 2008, o número mundial de casos reportados de infecções gonocócicas aumentou em 21% em adultos entre 15 e 49 anos. Além disso, estimou-se que ocorreram 106,1 milhões de casos novos de infecção por *N. gonorrhoeae* em 2008 no mundo. Tal incidência varia de acordo com as diferentes regiões geográficas, sendo que a região do Pacífico Ocidental, que abriga países como Camboja, Vietnã, Filipinas, República da Coreia, que possuem um baixo índice de desenvolvimento econômico, possui a maior incidência, com 42 milhões de novos casos em 2008. Populações de alto risco incluem indivíduos com múltiplos parceiros sexuais e aqueles que fazem sexo sem proteção.

No Brasil, de acordo com levantamento do MS, de 3.210 pacientes atendidos em clínicas especializadas em doenças sexuais, 2.823 (88%) obtiveram exames laboratoriais para o diagnóstico da infecção gonocócica, com 209 resultados positivos, sendo a prevalência com uma taxa de 7,4% globalmente. A taxa para o sexo feminino foi de 3,3% enquanto o masculino de 18,5%. As cidades foram organizadas segundo as taxas globais e por ordem decrescente, foram: Porto Alegre, 12,2%; Manaus, 8,9%; Rio de Janeiro, 8,8%; Fortaleza, 6,9%; São Paulo 5,3% e Goiânia, 4,0%. Os casos nas mulheres, há variação quanto as taxas, sendo 0,7% em Goiânia e 7,3% em Porto Alegre; a cidade do Rio de Janeiro apresentou a menor taxa, com 8,8%, e Porto Alegre com maior taxa de 25,6% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008)

A gonorreia continua sendo uma grande preocupação de saúde pública global e, em 2012, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou 78,3 milhões de casos entre adultos (15–49 anos de idade) em todo o mundo. O maior fardo foi na Região do Pacífico Ocidental da OMS (35,2 milhões de casos), Região da OMS do Sudeste Asiático (11,4 milhões de casos) e Região da OMS na África (11,4 milhões de casos). No mundo em desenvolvimento, onde a gonorreia é mais prevalente, recursos limitados para vigilância em saúde pública, autorrelato limitado de casos de infecção sexualmente transmissível (IST) e barreiras ao acesso a registros médicos completos podem impedir uma avaliação precisa da carga da gonorreia no mundo.(NEWMAN, et al, 2015).

A escassez de informação acerca da epidemiologia das infecções por *N. gonorrhoeae* também se deve ao fato de tais infecções não serem compreendidas na lista nacional de doenças e agravos de notificação compulsória. Dessa forma, as informações disponíveis atualmente são baseadas em estudos envolvendo determinadas parcelas da população, o que certamente não reflete o cenário do território brasileiro como um todo (FERNANDES, et al, 2017).

A vigilância da Organização Mundial da Saúde (OMS) de cepas clínicas de *N. gonorrhoeae* identificou cepas que são resistentes à maioria dos antibióticos disponíveis, destacando a possibilidade iminente de infecções generalizadas por gonorreia intratáveis. As recomendações de tratamento da OMS visam tanto a eliminação do organismo quanto a prevenção da disseminação da gonorreia resistente a antimicrobianos.

Apesar da alta taxa de incidência, apenas alguns países, incluindo os Estados Unidos (EUA), Canadá, membros da União Europeia (UE) e Austrália realizam amplos programas de vigilância da gonorreia. Além disso, alguns países da região da América Latina e Caribe (LAC) e países da Região do Pacífico Ocidental (WPR) e do Sudeste Asiático (SEAR) aderiram ao Programa de Vigilância Antimicrobiana Gonocócica (GASP), conduzido pela OMS no início 1990. Uma vez que a resistência antimicrobiana é o principal desafio associado a este microrganismo, relatórios publicados enfatizam o perfil de susceptibilidade antimicrobiana dos isolados. No entanto, a análise dos dados publicados pode ser um desafio, considerando que os pontos de corte para definir a resistência variam entre os diferentes programas de vigilância (LORENZO, et al, 2017).

3.3 PATOGÊNESE

A infecção da bactéria patogênica é transmitida principalmente de um indivíduo infectado por contato direto de pessoa para pessoa entre as membranas mucosas do trato urogenital, canal anal ou orofaringe, geralmente durante a relação sexual. Os recém-nascidos podem ser infectados durante a passagem pelo canal de parto se a mãe tiver gonorreia urogenital. Após a transmissão, *N. gonorrhoeae* causa uretrite em homens e cervicite em mulheres. Relativamente poucos homens ($\leq 10\%$), mas uma grande proporção de mulheres ($\geq 50\%$) pode ter uma infecção urogenital assintomática. A gonorreia retal e faríngea é comumente assintomática em ambos os sexos. Essas infecções são mais frequentemente identificadas em homens que fazem sexo com homens (HSH), mas, dependendo da prática sexual, podem ser encontradas em ambos os sexos em muitos ambientes. As infecções urogenitais, se não tratadas, podem ascender ao trato genital superior e resultar em complicações reprodutivas graves (principalmente, mas não apenas, em mulheres), como doença inflamatória pélvica e epididimite (rara) que pode resultar em infertilidade ou mesmo perda de vida através da gravidez ectópica. As infecções gonocócicas também facilitam a transmissão e aquisição do HIV (UNEMO, et al, 2016).

Após a transmissão, *N. gonorrhoeae* estabelece contato com o epitélio da mucosa para se replicar e, por fim, transmitir a novos hospedeiros. A *N. gonorrhoeae*, principalmente, um colonizador da mucosa, aderindo a várias superfícies epiteliais. O evento primário que estabelece a infecção e a primeira etapa na patogênese é a aderência bacteriana ao epitélio da mucosa, que é mediada por estruturas de superfície bacteriana distintas que incluem pili Tipo IV, proteínas de opacidade (Opa), o LOS e a porina principal, também conhecida como PorB. Durante a infecção inicial, após a interação inicial da célula hospedeira, a fixação de *N. gonorrhoeae* a subsequente colonização depende em grande parte das microcolônias formadoras de pili Tipo IV na superfície da célula epitelial (HIGASHI, et al, 2007).

3.4 QUADRO CLÍNICO

Os humanos são o único reservatório natural de *N. gonorrhoeae*. O período de incubação é de 1–14 dias. O quadro clínico é predominantemente caracterizado por manifestações mucosas no local da infecção que podem levar a complicações locais, bem

como infecções ascendentes ou infecções gonocócicas disseminadas. Além disso, ocorrem muitos casos assintomáticos (aproximadamente 50%) (BUDER, et al, 2019).

A gonorreia é geralmente sintomática em homens, mais frequentemente como uretrite, com dor ou sensação de queimação ao urinar, secreção uretral e testículos doloridos. Em contraste, as mulheres desenvolvem cervicite gonocócica sintomática com menos frequência, apresentando um ligeiro aumento no corrimento vaginal e sangramento vaginal raro não relacionado a menstruações ou dor e sensação de queimação ao urinar. A ausência de sintomas em homens e mulheres pode levar a infecções prolongadas. A gonorreia complicada pode causar infertilidade (LORENZO, et al, 2017).

Os epitélios urogenitais são os principais locais de infecção, mas a *N. gonorrhoeae* também pode infectar a conjuntiva, faringe e a mucosa retal (LANDIG, et al, 2019). Além disso, quando não tratadas, as infecções gonocócicas podem resultar em problemas de longo prazo, como uretrite persistente, cervicite, proctite, doença inflamatória pélvica, infertilidade, aborto no primeiro trimestre, gravidez ectópica e morte materna. Elas também aumentam o risco de adquirir e transmitir o HIV. Nos casos de gravidez, as infecções por *N. gonorrhoeae* podem causar graves danos à saúde neonatal (WHO, 2012; VIGUE, et al, 2019).

4 DIAGNÓSTICO E ESTRATÉGIAS DE RESISTÊNCIAS AOS MEDICAMENTOS

O diagnóstico laboratorial da gonorreia depende da identificação da *N. gonorrhoeae* do local infectado. Os principais métodos de diagnóstico são a bacterioscopia e a cultura. A cultura deve ser realizada para isolamento do gonococo em meio seletivo recomendado que é o Ágar chocolate modificado conhecido como Thayer Martin e ainda para complementar o diagnóstico existem os testes enzimáticos (VENTER, et al, 2019).

Uma diversidade de fatores, além da susceptibilidade antimicrobiana, influencia na escolha da melhor terapia gonocócica. Estes incluem características farmacocinéticas do agente, eficácia nas infecções complicadas e não-complicadas, toxicidade, conveniência da administração e custo (LOUREIRO, et al, 2015).

Há identificação de susceptibilidade aos antimicrobianos cefalosporinas, havendo, no entanto, erros no tratamento que foram verificados globalmente (BLOMQUIST et al., 2014). Nos Estados Unidos da América a doença prevalece em segundo lugar.

O crescimento da resistência aos antibióticos tem despertado um alerta e preocupado as autoridades de saúde. Essa resistência é considerada como um grave problema de saúde pública, uma vez que muitas bactérias anteriormente suscetíveis aos antibióticos usualmente utilizados deixaram de responder a tais agentes. Várias espécies bacterianas desenvolveram resistência, e dentre estas, inclui-se a *N. gonorrhoeae* (SOUZA, et al, 2014). Esse patógeno pode desenvolver rapidamente resistência a agentes antimicrobianos. Nos últimos anos, diminuiu a suscetibilidade gonocócica às cefalosporinas de terceira geração, especialmente a cefixima, em todo o mundo. Portanto, as diretrizes internacionais atuais recomendam terapia dupla para gonorreia com ceftriaxona mais azitromicina ou doxiciclina (KOVARI et al., 2012).

A *Neisseria gonorrhoeae* são patógenos que adquiriram suscetibilidade reduzida à penicilina e outros β -lactâmicos por duas vias. Há a modificação de pelo menos uma proteína de ligação à penicilina codificada cromossômica. Alternativamente, a resistência a β -lactamase pode resultar da produção de uma β -lactamase codificada por plasmídeo, que é comum e clinicamente relevante em *N. gonorrhoeae* (COLE, et al., 2015). O sucesso do tratamento da gonorreia é o principal pilar do controle da saúde pública. A cefixima e a ceftriaxona, cefalosporinas de terceira geração altamente ativas, são hoje os agentes de primeira linha recomendados na maioria dos países e a azitromicina é um agente de segunda linha. No entanto, há evidências crescentes de diminuição da suscetibilidade e surgimento de falhas terapêuticas (ALLEN et al., 2013).

Diante da grande facilidade que esses micro-organismos possuem para adquirir genes resistentes aos antimicrobianos faz com que os tratamentos se tornem ineficazes e essas doenças fiquem aumentadas entre as populações. Esses genes adquiridos das modificações genéticas podem ser localizados em cromossomos ou plasmídeos (BLOMQUIST et al., 2014). Frequentemente, as alterações cromossômicas causam alguns tipos de resistências nos sítios alvos dos fármacos antimicrobianos ou mesmo nos mecanismos usados como as porinas e as bombas de efluxos, mas por outro lado também pode acontecer nos plasmídeos que podem conter genes que codificam as enzimas modificadoras de antimicrobianos (GOSE, et al., 2013).

No Brasil, a primeira linhagem de *N. gonorrhoeae* resistente à penicilina foi isolada em 1985 em São Paulo. Com o passar dos anos, a resistência se estendeu para outros antimicrobianos, como tetraciclina, cloranfenicol, azitromicina, ofloxacina e ciprofloxacina (BELDA JUNIOR, 2007; COSTA, 2013).

Conforme descrito por Costa et al., (2013), em alguns estados do Brasil como São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais, foram detectadas linhagens de *N. gonorrhoeae* com resistência superior a 5% à ciprofloxacina, ultrapassando o limite internacional aceitável para uso de um antimicrobiano para esses estados. Dessa forma, o Ministério da Saúde (2015) não recomenda a utilização de ciprofloxacina e sugere a utilização de ceftriaxona como opção terapêutica.

Como descrito por Rodrigues (2017), em sua dissertação de mestrado, os estudos de suscetibilidade realizada nas 444 amostras positivas para a *N. gonorrhoeae* demonstrou um aumento evidente da resistência à Ciprofloxacina (45% para 70%) como à Penicilina (65% para 83%) de 2007 para 2016, respectivamente. No que se refere à Ceftriaxona, não foram encontradas resistências.

A diminuição da suscetibilidade de *N. gonorrhoeae* às cefalosporinas de terceira geração na Suíça apoia as recomendações de tratamento com ceftriaxona mais azitromicina ou doxiciclina. Os profissionais de saúde precisam estar cientes de possíveis falhas no tratamento com cefalosporinas. A vigilância contínua da resistência antimicrobiana gonocócica é essencial (KOVARI, 2012).

Conforme descrito por Fernandes, et al., (2018), os isolados de *Neisseria gonorrhoeae* foram originalmente descritos com alta susceptibilidade para muitas classes de antimicrobianos e vários compostos já foram utilizados para tratar a gonorreia de forma eficaz. No entanto, desde que os primeiros agentes antimicrobianos, as sulfonamidas, foram adotados como estratégia de tratamento, a *N. gonorrhoeae* demonstrou uma grande capacidade de desenvolver resistência a tais antimicrobianos, bem como aos posteriormente introduzidos na rotina clínica.

Na tabela abaixo são observados a distribuição geográfica das linhagens resistentes a antimicrobianos, retirado da revista Femina®, 2018 com o título Resistência de *Neisseria gonorrhoeae* a antimicrobianos na prática clínica: como está o Brasil? Sobre autoria de Fernandes, et al., 2018.

Figura 1- Distribuição Geográfica das Linhagens Resistentes a Antimicrobianos

Quadro 1. Panorama atual da resistência da *Neisseria gonorrhoeae* aos antimicrobianos utilizados na prática terapêutica.

País	Período	n. linhagens	Resistência (%)					Referência
			CIPRO	CEFTR	AZITRO	PENICILINA	TETRA	
Argentina	1995 – 1996	81	0	0	0	10	58,5	Famiglietti et al. (2001) ⁵³
Cuba	1995 – 1996	50	0	0	NA	52	34	Llanes Caballero et al. (1999) ⁵³
França	2001 – 2012	8649	37	NA	NA	14	56	La Ruche et al. (2014) ⁵⁴
Alemanha	2004 – 2015	434	70,3	0	5,5	25,6	48,4	Regnath et al. (2016) ⁵⁵
Taiwan	2006 – 2013	1090	83,89	2,39	NA	61,01	NA	Cheng et al. (2014) ⁵⁶
China	2007 – 2011	107	100	NA	NA	NA	NA	Zhao e Zhao (2013) ⁵⁷
Venezuela	2008 – 2009	20	25	0	NA	95	90	Flores Fernández et al. (2012) ⁵⁸
Canadá	2009 – 2013	1183	29,3	NA	NA	18,9	33	Martin et al. (2015) ⁵⁹
Libano	2010 – 2016	47	38,3	NA	40,4	NA	23,4	Hamze et al. (2016) ⁶⁰
Espanha	2013	329	49,2	0,6	4,3	28	NA	Serra-Pladevall et al. (2016) ⁶¹
Austrália	2014	4804	36	0	2,5	29	NA	Lahra (2015) ⁶²
Estados Unidos	2014	5093	19,2	NA	NA	16,2	25,3	Kirkcaldy et al. (2016) ⁶³
Etiópia	2015	21	28,6	0	NA	100	100	Ali et al. (2016) ⁶⁴

CIPRO - Ciprofloxacina; CEFTR - Ceftriaxona; AZITRO - Azitromicina; PENICILINA; TETRA - Tetraciclina; NA - Não Avaliado

Fonte: Femina®, (2018).

Nenhuma vacina está disponível e, conseqüentemente, a prevenção apropriada, o diagnóstico e o tratamento antimicrobiano particularmente eficaz são os pilares para o controle da gonorreia. A *Neisseria gonorrhoeae* desenvolveu resistência a todos os antimicrobianos recomendados anteriormente para a monoterapia empírica de primeira linha, como penicilinas, tetraciclina, macrolídios e fluoroquinolonas (LEWIS, 2010; UNEMO; NICHOLAS, 2012).

A resistência aos antibióticos em *N. gonorrhoeae* deve ter um controle e planos de estratégias para conscientizar a população sobre o uso racional dos medicamentos utilizados para o tratamento e controle da patologia, assim como estender essa conscientização aos profissionais da saúde, responsáveis pelo diagnóstico, prescrição, tratamentos, acompanhamentos e controle. Quanto à prevenção, a infecção gonocócica pode ser prevenida através de planos informativos que vão desde os sintomas, diagnósticos e tratamento (OMS, 2012a).

5 CONCLUSÃO

Diante da revisão literária exposta, conclui-se que a incidência da gonorreia no mundo está cada vez maior, uma vez que abrange diversos fatores relevantes para a disseminação dessa doença. E, além disso, o agente etiológico sofre constantes alterações em sua morfologia, facilitando assim a resistência aos antibióticos tornando o tratamento mais difícil. Com tudo, a pior parte dessa IST, são as sequelas deixadas por ela que englobam a gravidez ectópica, infertilidade e ainda a facilidade para a transmissão do vírus HIV.

Dessa forma, as recomendações para o tratamento estipulado pela OMS consistem na eliminação desse microrganismo e na prevenção da disseminação de cepas resistentes aos antimicrobianos. Apesar disso, surgiram propostas para a realização da vacina, onde a mesma encontra-se em constante desenvolvimento que terá como meta reduzir 90% dos casos até 2030, viabilizando a eficácia e a duração da proteção da vacina contra essa bactéria que é amplamente resistente.

REFERÊNCIAS

Araújo DD, Silva EC, Pereira HS, Nascimento MVS, Santos MP. A resistência bacteriana frente a antibióticos utilizados no tratamento da gonorreia: uma revisão de literatura. 2021 Mar (03). Dóí: 1033448.

Barbosa MJ, Moherdau F, Pinto VM, Ribeiro D, Cleuton M, Miranda AM. Prevalence of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection in men attending STD clinics in Brazil. *RevSocBras Med Trop*. 2010;43(5):500-3. doi: 10.1590/S0037-86822010000500005

Barreto NA, Sant'Anna RRP, Silva LBG, Uehara AA, Guimarães RC, Duarte IM, et al. Caracterização fenotípica e molecular de *Neisseria gonorrhoeae* isoladas no Rio de Janeiro, 2002–2003. *DST J Bras Doenças Sex Transm*. 2004;16(3):32-42

Buder S, Schöfer H, Meyer T, Bremer V, Kohl PK, Skaletz-Rorowski A, Brockmeyer N. Bacterial sexually transmitted infections. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019 Mar;17(3):287-315. doi: 10.1111/ddg.13804. PMID: 30920748.

CDC. Vigilância de doenças sexualmente transmissíveis 2018. Atlanta, GA: Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, CDC; 2019. <https://www.cdc.gov/std/stats18/STDSurveillance2018-full-report.pdf>

Costa-Lourenço APRD, Barros Dos Santos KT, Moreira BM, Fracalanza SEL, Bonelli RR. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: history, molecular mechanisms and epidemiological aspects of an emerging global threat. *Braz J Microbiol*. 2017 Oct-Dec;48(4):617-628. doi: 10.1016/j.bjm.2017.06.001. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28754299; PMCID: PMC5628311.

Furuya R, Tanaka M. [*Neisseria gonorrhoeae* infections]. *Nihon Rinsho*. 2009 Jan;67(1):129-35. Japanese. PMID: 19177762.

Harvey SM, Gibbs SE, Sikora AE. A Critical Need for Research on Gonorrhea Vaccine Acceptability. *Sex Transm Dis*. 2021 Aug 1;48(8):e116-e118. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001331. PMID: 33201020.

Higashi DL, Lee SW, Snyder A, Weyand NJ, Bakke A, So M. Dynamics of *Neisseria gonorrhoeae* attachment: microcolony development, cortical plaque formation, and cytoprotection. *Infect Immun*. 2007 Oct;75(10):4743-53. doi: 10.1128/IAI.00687-07. Epub 2007 Aug 6. PMID: 17682045; PMCID: PMC2044525.

Fernandez T, Bortolozzi R, Nogueira K, et al. Resistência de *Neisseria gonorrhoeae* a antimicrobianos na prática clínica: como está o Brasil? UFPR, nov. 2017. *Revista Femina* 462, 2018. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/02/1050107/femina-2018-462-76-89.pdf>.>Acessoem: 20 set 2022.

Ison CA Biology of *Neisseria gonorrhoeae* e o quadro clínico da infecção. In: Gross GE, Tying SK, editores. *Infecções sexualmente transmissíveis e doenças sexualmente transmissíveis*. Springer; Berlin Heidelberg: 2011. pp. 77–90.

Kirkcaldy RD, Weston E, Segurado AC, Hughes G. Epidemiology of gonorrhoea: a global perspective. *Sex Health*. 2019 Sep;16(5):401-411. doi: 10.1071/SH19061. PMID: 31505159; PMCID: PMC7064409.

Landig, C. S., Hazel, A., Kellman, B. P., Fong, J. J., Schwarz, F., Agarwal, S., Varki, N., Massari, P., Lewis, N, E., Ram, S & Varki, A. (2019). Evolution of the exclusively human pathogen *Neisseria gonorrhoeae*: Human-specific engagement of immunoregulatory Siglecs. *Evolutionary applications*, 12(2), 337-349.

Loureiro, R. J., Roque, F., Rodrigues, A. T., Herdeiro, M. T., & Ramalheira, E. (2016). O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Revista Portuguesa de saúde pública*, 34(1), 77-84.

Nemo M, Del Rio C, Shafer WM. Antimicrobial Resistance Expressed by *Neisseria gonorrhoeae*: A Major Global Public Health Problem in the 21st Century. *MicrobiolSpectr*. 2016 Jun;4(3):10.1128/microbiolspec. EI10-0009-2015. doi: 10.1128/microbiolspec. EI10-0009-2015. PMID: 27337478; PMCID: PMC4920088.

Newman LM, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, Stevens G, Kiarie J, Temmerman M. Estimativas globais da prevalência e incidência de quatro infecções sexualmente transmissíveis curáveis em 2012 com base em revisão sistemática e relatórios globais. *PLoS Med*. 2015 Na imprensa.

Organização Mundial da Saúde (OMS), Departamento de Saúde Reprodutiva e Pesquisa. *Neisseria gonorrhoeae*. Genebra: OMS; 2012. Plano de ação global para controlar a propagação e o impacto da resistência antimicrobiana.

Penna GO, Hajjar LA, Braz TM. Gonorreia. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000;33(5):451-464. doi: 10.1590/S0037-86822000000500007

Quillin SJ, Seifert HS. *Neisseria gonorrhoeae* host adaptation and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2018 Apr;16(4):226-240. doi: 10.1038/nrmicro.2017.169. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29430011; PMCID: PMC6329377.

Skerlev M, Čulav-Košćak I. Gonorrhea: new challenges. *Clin Dermatol*. 2014 Mar-Apr;32(2):275-81. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.08.010. PMID: 24559563.

St Cyr S, Barbee L, Workowski KA, Bachmann LH, Pham C, Schlanger K, Torrone E, Weinstock

H, Kersh EN, Thorpe P. Update to CDC's Treatment Guidelines for Gonococcal Infection, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Dec 18;69(50):1911-1916. doi: 10.15585/mmwr.mm6950a6. PMID: 33332296; PMCID: PMC7745960.

Venter, J. M., Mahlangu, P. M., Müller, E. E., Lewis, D. A., Rebe, K., Struthers, H., McIntyre, J. & Kularatne, R. S. (2019). Comparison of an in-house realtime duplex PCR assay with commercial HOLOGIC® APTIMA assays for the detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in urine and extra-genital specimens. *BMC infectious diseases*, 19(1), 6

Vicentini CB, Manfredini S, Maritati M, Di Nuzzo M, Contini C. Gonorrhea, a current disease with ancient roots: from the remedies of the past to future perspectives. *Infez Med.* 2019 Jun 1;27(2):212-221. PMID: 31205048.

Vigué L, Eyre-Walker A. 2019 . A genética populacional comparativa de *Neisseria meningitidis* e *Neisseria gonorrhoeae*. *PeerJ* 7: e7216 <https://doi.org/10.7717/peerj.7216>

Whittles LK, White PJ, Didelot X. Assessment of the Potential of Vaccination to Combat Antibiotic Resistance in Gonorrhea: A Modeling Analysis to Determine Preferred Product Characteristics. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 5;71(8):1912-1919. doi: 10.1093/cid/ciz1241. PMID: 31905399; PMCID: PMC7643747.

World Health Organization. (2014). Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization