



CARTAS AO EDITOR

ANTIBIÓTICOS

Medidas Preventivas da Resistência da *Neisseria Gonorrhoeae* às Fluoroquinolonas

CÍCERO CARLOS DE FREITAS¹
ALEXANDRE GIL DE FREITAS²

Desde o início da moderna quimioterapia, o tratamento da gonorréia enfrenta crescente grau de dificuldade devido ao aparecimento de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a muitas drogas usadas em seu combate. Sulfonamidas, penicilinas, tetraciclina e eritromicina são exemplos de agentes antimicrobianos contra os quais as cepas de *N. gonorrhoeae* têm desenvolvido relativa ou absoluta resistência. Em 1988, nos EUA, aproximadamente um terço dos gonococos isolados tinha alguma forma de resistência^{1,2}. Essa constatação fez os *Centers for Disease Control and Prevention*, (CDC) recomendarem uma antibioticoterapia em dose única com uma cefalosporina de largo espectro (cefixima ou ceftriaxona) ou uma fluoroquinolona (ciprofloxacina ou ofloxacina) no tratamento de gonorréias não complicadas (3). Ainda nos EUA, a última década foi caracterizada por uma relativa estabilidade do perfil de sensibilidade de *N. gonorrhoeae* ao tratamento com os antimicrobianos recomendados. Entretanto, a expectativa atual, é de que, em breve, essa situação mudará devido ao crescimento da resistência à antibioticoterapia entre as cepas de *N. gonorrhoeae*.

As fluoroquinolonas representam um importante avanço na terapia antigonocócica - elas têm um mecanismo de ação específico: inibição da DNA-girase, e, portanto, pouca resistência cruzada com ou-

tros antibióticos. As quinolonas ministradas em dose única, por via oral, são eficazes contra gonorréias não complicadas de qualquer sítio anatômico, são bem toleradas, relativamente baratas e, inicialmente, foram ativas contra praticamente todas as gonocóccias, incluindo aquelas com tipos de resistência previamente documentados^{2,4}. Entretanto, simultaneamente ao uso dessas drogas no combate às gonocóccias, surgiram preocupações quanto ao potencial dos gonococos no desenvolvimento desse tipo de resistência. A resistência de *N. gonorrhoeae* e de outros patógenos logo passou a ser induzida em laboratório, enquanto a resistência clínica de algumas espécies, anteriormente sensíveis, foi imediatamente documentada^{5,6}. No final da década de 1980, as cepas de gonococos com baixa suscetibilidade a uma ou mais fluoroquinolonas foram pela primeira vez isoladas de pacientes. As concentrações mínimas inibitórias (CMIs) para a ciprofloxacina eram de 0,125-0,5 µg/ml^{7,8}, em contraste com aquelas das cepas com alta suscetibilidade com CMIs de 0,001-0,06 µg/ml^{1,2,6}. Subseqüentemente, foram descritas, cepas com baixo nível de resistência no extremo Oriente, na Europa, Austrália, África, América do Norte e no Japão^{9,10}; ainda assim, a antibioticoterapia com fluoroquinolonas continuou eficiente. Mais recentemente, porém, têm sido identificadas cepas de *N. gonorrhoeae* com

1 - Professor Titular e Chefe do Laboratório de Antibióticos do Instituto de Biologia da Universidade Federal Fluminense (UFF)
2 - Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e Bolsista do CNPq

As fluoroquinolonas
representaram
um importante
avanço na terapia
antigonocócica.

alto nível de resistência à fluoroquinolona (caracterizadas por CMI's para ciprofloxacina de 1-16µg/ml) em diversas áreas geográficas⁹⁻¹³, em que o tratamento tem fracassado^{12,13}. Embora não tenham sido realizados ensaios terapêuticos controlados, os resultados sobre a terapia e as características farmacocinéticas das quinolonas sugerem que nenhum desses antibióticos ministrados em dose única é suficiente para debelar infecções provocadas por cepas de gonococos com alto nível de resistência.

Um levantamento epidemiológico, realizado pelos CDC em 24 cidades dos EUA, mostrou a seguinte evolução no aumento da perda de suscetibilidade dos gonococos às fluoroquinolonas: de 0,3%, em 1991, para 1,3%, em 1994 ($P < 0,001$)¹¹. Gordon *et al.*¹⁴ descreveram um surto de infecções causadas por *N. gonorrhoeae* com resistência (em baixo nível) às fluoroquinolonas (CMI's de 0,125-0,25µg/ml), em Cleveland (Ohio-EUA), em que o percentual das cepas com esse tipo de resistência cresceu de 2% para 16% em três anos. Esse pesquisador também mostrou que o surto resultou da disseminação de uma única cepa de gonococo ou de cepas estreitamente relacionadas; portanto, confirmando os resultados das análises preliminares desse próprio grupo¹⁵. Alguns poucos casos de infecção foram tratados com fluoroquinolonas, mas não foi registrado nenhum insucesso terapêutico.

A mais importante explicação dessa experiência de Cleveland é que o potencial para evolução e disseminação dos gonococos com alto nível de resistência às fluoroquinolonas é indiscutível e preocupante. Dados experimentais sugerem que mutações subsequentes, que levam à resistência relativa, são aditivas e podem aumentar a CMI da ciprofloxacina para 4µg/ml ou mais¹⁶. Portanto, o risco de desenvolvimento de altos níveis de resistência pode ser proporcional à prevalência de cepas com baixo nível de sensibilidade às fluoroquinolonas. Nos EUA, outro trabalho recente¹¹ publicou os primeiros casos de infecção devido à *N. gonorrhoeae*

com elevado nível de resistência a esses antibióticos. Em Seattle (Washington - EUA), uma cepa contribuiu para a publicação de oito casos (o número verdadeiro foi indiscutivelmente muito maior). Enquanto isso, em Denver, (Colorado - EUA), um paciente portador de um isolado altamente resistente permaneceu infectado, mesmo após ter recebido 400mg de ofloxacina.

A epidemiologia de gonorréia resistente às fluoroquinolonas é remanescente daquela que é produzida por cepas de *N. gonorrhoeae* produtoras de penicilinase (NGPP). Assim que os primeiros casos de infecções com essas cepas foram identificados na África e nas Filipinas, na metade da década de 1970, ocorreram casos esporádicos ou em pequenos números nos EUA¹⁷. Passaram-se alguns anos até que a infecção provocada por NGPP fosse estabelecida. Posteriormente, contudo, a sua disseminação foi rápida. Por volta de 1990, as cepas de NGPP foram responsáveis por 12% dos casos de gonorréia nos EUA¹⁸. Portanto, é provável que gonococos com alto nível de resistência às fluoroquinolonas estejam se tornando, eventualmente prevalentes nos EUA e as fluoroquinolonas percam a sua eficácia no tratamento das gonorréias provocadas.

Então, quais devem ser as mensagens para clínicos e autoridades responsáveis pela saúde pública? Por enquanto, as fluoroquinolonas não devem ser excluídas da antibioticoterapia das gonorréias. Embora, até o momento seja raro encontrar alto nível de resistência às fluoroquinolonas os levantamentos epidemiológicos da resistência entre isolados de *N. gonorrhoeae* devem ser freqüentes para determinar a cinética de aparecimento de novas cepas resistentes àqueles antibióticos. A prudência sugere que 400mg de cefixima (via oral) ou 125mg de ceftriaxona (via IM)³ seriam considerados regimes de escolha entretanto, o custo menor da ciprofloxacina é um dado impor-

tante que deve ser considerado. Alguns podem argumentar que as quinolonas devem ser usadas com reserva para minimizar a seleção de cepas resistentes - o que está correto. Entretanto, isso tem pouco efeito diante do amplo emprego desses antibióticos no combate a outros tipos de infecções, que resulta numa pressão seletiva (muito maior) de cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes. As fluoroquinolonas não deveriam ser usadas no tratamento de gonorréias em viajantes provenientes da Ásia ou de países da região oeste do Pacífico para não selecionar cepas de alto nível de resistência, que são encontradas nessa população¹⁰. No tratamento de gonorréias, não devem ser usadas doses de fluoroquinolonas menores do que as recomendadas (500mg de ciprofloxacina ou 400mg de ofloxacina). Alguns autores têm defendido o uso de 250mg de ciprofloxacina, que, na verdade, apresenta uma taxa de cura tão alta quanto aquela obtida com 500mg¹⁹, entretanto, pacientes com gonorréias causadas por cepas de *N. gonorrhoeae* com baixo nível de resistência às fluoroquinolonas foram incluídos nesses estudos, portanto, aumentando o risco de insucesso terapêutico nesses pacientes. Ademais, essas baixas doses podem aumentar a pressão seletiva de cepas resistentes. Por outro lado, a tolerância aos tabletes de 500mg de ciprofloxacina, aparentemente, igual àquela dos 250mg, embora o preço daqueles de 500mg seja apenas ligeiramente mais alto. Portanto, nada justifica o uso de doses baixas (tabletes de 250mg em vez de 500mg).

Os clínicos deveriam seguir rotineiramente o tratamento de gonorréias pelo regime de dose única (cefalosporina ou fluoroquinolona) com azitromicina (1g em dose única) ou doxiciclina (100mg, duas vezes por dia, durante sete dias)³. Isso é aconselhado dessa forma principalmente porque muitos pacientes com gonorréia também estão infectados com *Chlamydia trachomatis*. A administração de um segundo antibiótico com mecanismo de ação diferente do primeiro pode retardar a seleção de cepas

*Os médicos devem estar
atentos ao perfil de
suscetibilidade dos
gonococos em sua
comunidade.*

resistentes de *N. gonorrhoeae*. Embora nem a azitromicina ou a doxiciclina sejam recomendadas como drogas únicas para tratamento (monoterapia), a suscetibilidade antimicrobiana da *N. gonorrhoeae*, descrita por Gordon *et al.*¹⁴ e outros^{2,4}; sugere que qualquer uma delas poderia curar a maioria dos pacientes infectados com gonococos resistentes à droga primária.

Os médicos que freqüentemente tratam pacientes com gonorréia devem estar atentos ao perfil de suscetibilidade dos gonococos em sua comunidade, ao mesmo tempo que hospitais e postos de saúde precisam reunir meios para rápida distribuição de boletins informativos sobre os níveis de resistência das *N. gonorrhoeae* às fluoroquinolonas. Para uma antibioticoterapia mais eficaz no combate às gonorréias, são necessários ensaios clínicos freqüentes que avaliem a eficácia das fluoroqui-

nolonas contra a cepas de *N. gonorrhoeae*. Paralelamente, as pesquisas (básicas e aplicadas) em busca da descoberta de novas drogas mais eficazes contra as cepas resistentes de *N. gonorrhoeae* (e das bactérias em geral) devem ser estimuladas, apesar da reconhecida competência genético-bioquímica desses agentes etiológicos no desenvolvimento de resistência paraticamente contra qualquer novo antibiótico colocado em uso clínico.

Ao cogitar uma antibioticoterapia empírica, o clínico deve fazer uma avaliação precisa e objetiva que envolva os seguintes aspectos²⁰: (1) o presumível sítio da infecção; (2) o espectro de ação das drogas disponíveis; (3) a suscetibilidade da microbiota

local; (4) a posologia do antibiótico escolhido e; (5) os efeitos colaterais esperados versus as consequências do não tratamento. Sempre que possível, o médico deve recorrer a antibioticoterapia respaldada no diagnóstico laboratorial, que deverá permitir a identificação do(s) microrganismo(s) infectante(s) e a sua sensibilidade às drogas disponíveis. Ademais ele deve avaliar, da melhor forma possível, as condições dos mecanismos de defesa de seu paciente e os possíveis efeitos colaterais dos antimicrobianos. Finalmente, o clínico deve lembrar sempre que o uso de antibiótico de largo espectro, a seleção de cepas de bactérias resistentes e as superinfecções estão estreitamente associados.

Endereço para correspondência:
CÍCERO CARLOS DE FREITAS
Laboratório de Antibióticos
Instituto de Biologia-UFF
Outeiro de São João Batista s/nº - CEP24020-140 - Niterói-RJ

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHITTINGTON, W.L. & KNAPP, J.J. - Trends in resistance of *Neisseria gonorrhoeae* to antimicrobial agents in the United States. *Sex. Transm. Dis.*, 15:202-210, 1988.
2. SCHWARCZ, S.K. & *et al* - National surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. The Gonococcal Isolate Surveillance Project. *JAMA*, 264:1413-17, 1990.
3. 1993 Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines - *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Resp.*, 42 (RR-14):57-67, 1993.
4. MORAN, J.S. & LEVINE W.C. - Drogas de choice for treatment of uncomplicated gonococcal infections. *Clin. Infec. Dis.*, 20, (suppl. 1):S47-S65, 1995.
5. NEIL, M.A., & *et al.* - Failure of ciprofloxacin to eradicate coalescent fecal excretion after acute salmonellosis: experience during an outbreak in health care workers. *Ann. Intern. Med.*, 114:195-99, 1991.
6. DORNBUSCH, K. - Resistance to beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in Gram-negative bacilli and staphylococci isolated from blood; a European collaborative study, European Study Group on Antibiotic Resistance. *J. Antimicrob. Chemother.*, 26:269-78, 1990.
7. GRANSDEN, W.R. *et al.* - Decreased susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to ciprofloxacin [Letter]. *Lancet*, 335: 51, 1990.
8. van der WILLIGEN, A.H. & *et al.* - Comparative double-blind study of 200- and 400 enoxacin given orally in the treatment of acute uncomplicated urethral in males. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 31:535-38, 1987.
9. KNAPP, J.S. & *et al.* - Proposed criteria for interpretation of susceptibility of strains of *Neisseria gonorrhoeae* to ciprofloxacin, ofloxacin, enoxacin, lomefloxacin, and norfloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 39:2367-70.
10. TANAKA, M. *et al.* - Emergence of *in vitro* resistance to fluoroquinolones in *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Japan. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 39:2442-45, 1995.
11. Fluoroquinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae* - Colorado and Washington. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 44:761-64, 1995.
12. TAPSALL, J.W., *et al.* - Failure of 500mg ciprofloxacin therapy in male urethral gonorrhea [Letter]. *Med. J. Aust.*, 156:143, 1992.
13. BIRLEY, H. *et al.* - High level ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* [Letter].
14. GORDON, S.M. & *et al.* - The emergence of *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to ciprofloxacin in Cleveland, Ohio: epidemiology and risk factors. *Ann. Intern. Med.*, 125:465-70, 1996.
15. KNAPP, J.S. *et al.* - Persistence of *Neisseria gonorrhoeae* strains with decreased susceptibility to ciprofloxacin and ofloxacin in Cleveland, Ohio, from 1992 through 1993. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 38:2194-96, 1994.
16. BELLAND, R.J. *et al.* - *Neisseria gonorrhoeae* acquires mutations in analogons regions of gyr. A and par C in fluoroquinolone-resistant isolates. *Mol. Microbiol.*, 14:371-80, 1994.
17. HANDSFIELD, H.H. & *et al.* - Epidemiology of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* infections: analysis by auxotyping and serogrouping. *N. Engl. J. Med.*, 306:950-54, 1982.
18. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service and Division of STD Prevention: Sexually transmitted disease Surveillance, 1994. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 5-7, 1995.
19. ECHOLS, R.M. *et al.* - Single-dose ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated gonorrhea: a world wide summary. *Sex. Transm. Dis.*, 21:345-57, 1994.
20. CASADEVALL, A. - Crisis in infectious diseases: time for a new paradigm? *Clin. Infec. Dis.*, 23:790-94, 1996.

Adaptado de: Handsfield, H.H. Antibiotic-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: The calm before another storm? *Ann. Intern. Med.*, 6:507-509, 1996.