

# Resistência aos antibióticos em *Neisseria gonorrhoeae*: dos mecanismos ao monitoramento

## *Neisseria gonorrhoeae* drug resistance: from the mechanisms to monitoring

CÍCERO CARLOS DE FREITAS<sup>1</sup>, RENATA FERNANDES RABELLO<sup>2</sup> E FERNANDA COSTA CAPELA<sup>3</sup>.

### RESUMO

A gonorréia continua sendo uma infecção clinicamente importante, no mundo inteiro (cerca de 60 milhões de casos/ano), mas com uma distribuição geográfica diferente entre os países desenvolvidos e aqueles em desenvolvimento. Embora nos primeiros a doença tenha declinado nos últimos 10 anos, a *N. gonorrhoeae* permanece como a principal causa de infecção e, conseqüentemente, um sério problema de saúde pública. Nos países subdesenvolvidos, portanto, a gonorréia ainda é motivo de muita preocupação para os estudiosos das doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) especialmente, em virtude das complicações clínicas que pode causar e pela capacidade que tem de favorecer a transmissão do vírus da imunodeficiência humana (VIH). Somase a isto, o fato de a *N. gonorrhoeae* haver desenvolvido um verdadeiro arsenal de mecanismos de resistência contra as drogas usadas para combatê-la. Portanto, os estudos desses mecanismos de resistência, o monitoramento da sensibilidade aos antimicrobia-

nos disponíveis e, principalmente, a descoberta de novos agentes para o tratamento das gonococcias resistentes nunca foram tão necessários.

**Palavras-chave:** *Neisseria gonorrhoeae*, gonococcia, gonorréia, doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), resistência a antibióticos.

### ABSTRACT

Gonorrhoeae remains an important infectious disease worldwide (about 60 million cases per year), although its global distribution differs between industrialised and developing countries. Whereas in the developing countries the disease still continues as a major cause of infection, its incidence has been declined in many industrialised countries in the last decade. In developing countries, therefore, this sexually transmitted disease (STD) appears as a very serious trouble of public health, specially because it may amplify the transmission of human immune deficiency virus (HIV), besides its own clinical complications. Together with this, *Neisseria gonorrhoeae* isolates continue to develop a large number of resistance mechanisms against antimicrobial agents, including some of those antibiotics presently recommended for the treatment of gonococcal infections. So, the studies of these mechanisms of resistance, the need for antimicrobial susceptibility monitoring

1 - Professor Titular e Chefe do Laboratório de Antibióticos do Instituto de Biologia da UFF.

2 - Acadêmica de Medicina Veterinária da UFF e Bolsista de Iniciação Científica PIBIC/CNPq.

3 - Acadêmica de Medicina da UFF e Estagiária do Laboratório de Antibióticos.

*Em muitas regiões, incluindo vários países do Pacífico Ocidental, América Latina e África, mais de 50% de todos os gonococos isolados são do tipo NGPP*

in *N. gonorrhoeae* isolates, and the developing of new and effective antigonococcal drugs has never been more imperative than today.

**Keywords:** *Neisseria gonorrhoeae*, gonococcal infections, gonorrhoeae, sexually transmitted diseases (STDs), antibiotic-resistance.

## 1. INTRODUÇÃO

Os desafios atuais, enfrentados pela Medicina, para combater as gonococcias, são muito semelhantes àqueles surgidos quando a primeira cepa de *N. gonorrhoea* produtora de penicilinase (NGPP) foi isolada em 1976. A NGPP é resistente à penicilina, graças à produção da penicilinase (enzima que inativa o antibiótico através da hidrólise de seu anel b-lactâmico). Nada menos do que trinta regimens, compreendendo 21 diferentes antimicrobianos (incluindo cefalosporinas de terceira geração, quinolonas e espectinomícina), são altamente efetivos no tratamento das gonococcias retais e urogenitais (1). Esta eficácia, entretanto, de há muito vem sendo posta em dúvida. Nesta revisão, discutimos resultados de artigos publicados a partir de agosto de 1997, enfocando os seguintes aspectos dos estudos da *N. gonorrhoeae*: a) mecanismos da múltipla resistência às drogas; b) sensibilidade à aplicação tópica de microbicidas; c) resistência às fluoroquinolonas e d) o esforço internacional, ora em andamento, visando a obtenção de melhores dados sobre a tendência da sensibilidade da *N. gonorrhoeae* aos agentes usados no combate às gonococcias.

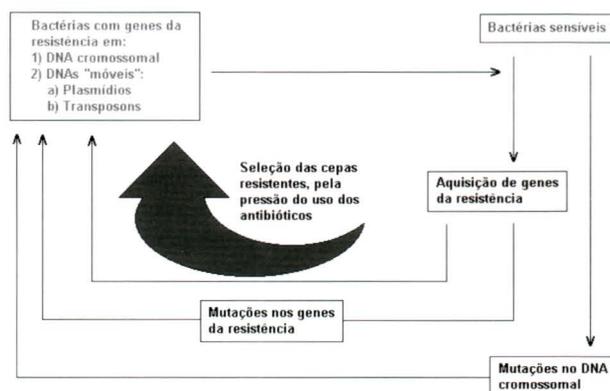
## 2. MECANISMOS E EPIDEMIOLOGIA DA RESISTÊNCIA ÀS DROGAS

Embora o número de casos de gonorréia em muitos países desenvolvidos tenha declinado a partir da primeira metade da década de 80, a percentagem de isolados de *N. gonorrhoeae* resistentes a antibióticos tem crescido de maneira clinicamente preocupante (2,3,4). Desde o início da era antimicrobiana, regimens de tratamento das gonococcias com sulfas, penicilina, tetraciclina e aminoglicosídeos têm fracassado, devido ao crescente aparecimento de cepas de *N. gonorrhoeae* com resistência (às vezes múltipla) a todas essas drogas. Esta resistência é desenvolvida, principalmente, por mutações cromossomais ou pela aquisição de plasmídeos carreadores de determinantes de resistência à penicilina ou à tetraciclina (3,4,5,6) (Figura 1). Diferentes mecanismos de

resistência a antibióticos são frequentemente identificados em uma mesma cepa de *N. gonorrhoeae*. O mecanismo de resistência mais comum entre os isolados de *N. gonorrhoeae*, em todo o mundo, é a produção de penicilinase (NGPP), mediada através de plasmídeo e codificada por uma b-lactamase do tipo TEM-1 (5,7).

Em muitas regiões, incluindo vários países do Pacífico Ocidental, América Latina e África, mais de 50% de todos os gonococos isolados são do tipo NGPP (3,4,8,9). Em países industrializados, a percentagem de NGPP é, muitas vezes, tão alta, que chega a inviabilizar o uso da penicilina no tratamento das gonococcias (1). Nos últimos anos, a prevalência dos isolados NGPP vem declinando lentamente (4); fato atribuído à diminuição da pressão seletiva da penicilina (graças ao uso de outras drogas no tratamento das gonorréias) e a uma provável "cura" do plasmídeo, que pode ser mediada pelo largo uso das quinolonas (10). Dados coletados entre 1990 e 1995 (5) indicam que as resistências de *N. gonorrhoeae* a antibióticos chaves, tanto de origem cromossomal, quanto mediadas por plasmídeo, têm prevalecido nas regiões das américas e do Caribe, com sensíveis diferenças regionais. Estes dados mostram, ainda, o crescimento do número de casos de *N. gonorrhoeae* com resistência à tetraciclina (NGRT) mediada por plasmídeo, juntamente com o aumento das cepas com resistência cromossomal à penicilina. Em contrapartida, o número de infecções por NGPP diminuiu (Figura 2).

**Figura 1 – Desenvolvimento e disseminação de resistência aos antibióticos.**

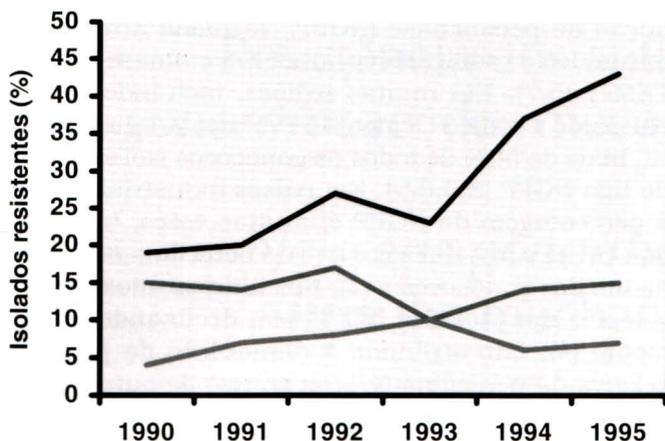


**Fonte:** Adaptado do artigo de Pittout *et al.*, Am. J. Med., 103: 51-59, 1997.

**\* As bactérias sensíveis podem desenvolver resistência por mutações em seu DNA cromossomal, por aquisição de DNA cromossomal ou DNAs móveis: plasmídeos e/ou transposons e, ainda, por mutações destes.**

**Figura 2 – Evolução de resistência de *N. gonorrhoeae* nas américas e no Caribe.**

**NGRT – *N. gonorrhoeae* resistente à tetraciclina e  
NGPP – *N. gonorrhoeae* produtora de penicilinase.**



n=20.897 (11)   n=19.016 (7)   n=17.128 (10)   n=12.883 (8)   n=11.462 (9)   n=10.544 (10)

n = total de isolados testados  
(número de países relatados)

Fonte: Ison, C.A. et al., Lancet, 351 (suppl III): 8-11, 1998.

Cepas com alto nível de resistência à tetraciclina mediada por plasmídeo carregam o determinante **tet-M** em um plasmídeo conjugal (7, 11). Os registros deste tipo de resistência à tetraciclina têm aumentado significativamente na década de 90 e, em muitos países, já compreendem mais de 50% dos isolados de *N. gonorrhoeae* (8, 9, 12, 13, 14, 15). Além disto, tem sido constatado um grande aumento da resistência cromossomal à tetraciclina, em muitas regiões das américas e do Caribe. Este aumento é causado, provavelmente, pela pressão seletiva contínua, exercida pelo tratamento simultâneo (com tetraciclina) de possíveis infecções por *Chlamydia*, combinada com a falta de controle na venda deste antibiótico nas farmácias e de seu baixo preço. Esta pressão pode contribuir, também, para o crescimento da resistência cromossomal à penicilina, através do desenvolvimento de um fenótipo multirresistente. A extensão da resistência cromossomal aos antimicrobianos não é avaliada devidamente, porque depende dos testes laboratoriais de medida da sensibilidade dos isolados de *N. gonorrhoeae*; providência não muito freqüente no dia-a-dia da clínica. Algumas mutações cromossomais levam a *N. gonorrhoeae* a desenvolver resistência (simples ou múltipla) aos antimicrobianos, especificando esta resistência ou diminuindo a sensibilidade às drogas usadas (4, 5, 6). Os efeitos

destas mutações podem ser aditivos (6). Outras mutações cromossomais produzem alto nível de resistência do tipo observado em relatos esporádicos de resistência da *N. gonorrhoeae* à espectinomicina (8, 9).

Embora não tenham sido relatadas falhas no tratamento clínico das gonococcias com cefalosporinas (como ceftriaxona), a possibilidade de uma progressiva redução na sensibilidade da *N. gonorrhoeae* a estes beta-lactâmicos é real e pode mimetizar a emergência da resistência cromossomal à penicilina, observada nas décadas de 50 e 60. Dados canadenses sobre estudos antimicrobianos sustentam esta hipótese: entre 1990 e 1994 as CMI<sub>50</sub> e CMI<sub>90</sub> de isolados de *N. gonorrhoeae* para a ceftriaxona dobraram. Além disto, a diminuição da sensibilidade foi particularmente notada, para CMIs de 0,001 mg/ml ou menos; em 1990, 23,8% dos isolados eram inibidos por esta concentração (0,001 mg/ml), comparados com 7,2% em 1994.

## 2.1 MÚLTIPLA RESISTÊNCIA A DROGAS

Múltipla resistência a drogas (MRD) é uma expressão comumente usada para descrever aqueles mecanismos de resistência mediados por mutações cromossomais e causados pela exposição do organismo a antibióticos. A principal característica do fenótipo da MRD é a ausência de mecanismo de modificação ou de destruição da droga. A exposição a concentrações subletais de uma única droga resulta (usualmente) na resistência à mesma e em resistência cruzada a muitas outras não relacionadas funcional ou estruturalmente (16). O único mecanismo descrito para o sistema MRD em bactéria é o efluxo da droga através de transportes da membrana celular, embora muitos desses transportes ainda não tenham sido identificados. As bactérias Gram-positivas têm um único gene que codifica para o mecanismo do efluxo para drogas não relacionadas (17), enquanto nas Gram-negativas, os genes do efluxo geralmente compreendem operons ou regulons, que codificam ativadores e repressores da transcrição, além da proteína de efluxo (16, 18). Em *N. gonorrhoeae*, o fenótipo da MRD é codificado pelo locus cromossomal de resistência múltipla transferível (RMT), que se encontra organizado como um operon e forma uma bomba de efluxo energia-dependente (19, 22, 23, 24). Este complexo constitui a única unidade codificadora da bomba de efluxo, que é transcrita em sentido oposto à transcrição do gene **mtrR** (repressor) (22). As proteínas da bomba de efluxo da *N. gonorrhoeae* são semelhantes às proteínas correspondentes da *Pseudomonas aeruginosa* e da *Escherichia coli*, mas, enquanto a bomba de efluxo da

*Cepas com alto nível de resistência à tetraciclina mediada por plasmídeo carregam o determinante tet-M em um plasmídeo conjulgativo*

*P. aeruginosa* aumenta a resistência à ciprofloxacina (uma quinolona), este não é o caso dos isolados da *Neisseria* (23, 24, 25).

Mutantes de *N. gonorrhoeae* com fenótipo RMT foram descritos, pela primeira vez, nos anos 70 (26). O fenótipo RMT confere resistência a agentes hidrofóbicos, como: ácidos graxos e sais biliares, bem assim, a um bom número de antibióticos, incluindo eritromicinas, tetraciclina, cloranfenicol, rifampina e penicilinas (22, 26, 28). Os ácidos graxos e os sais biliares estão presentes no reto e são antimicrobianos (28). Isolados retais são, entretanto, mais resistentes aos agentes hidrofóbicos do que aqueles coletados em outras partes do corpo (29). Em adição ao locus RMT, a membrana externa das bactérias Gram-negativas tem um papel muito importante no controle da entrada de agentes hidrofóbicos nestes organismos. Os gonococos apresentam diferentes níveis de resistência a agentes hidrofóbicos, em função dos conteúdos de lipo-oligosacarídeos da membrana externa, como foi caracterizado para a resistência mediada pelo locus RMT (21).

### 3. MICROBICIDAS DE APLICAÇÃO TÓPICA

O papel do locus RMT, na determinação da sensibilidade da *N. gonorrhoeae* a peptídeos catiônicos (antibacterianos) produzidos por vertebrados, foi investigado recentemente (30). Peptídeos antibacterianos estão presentes em algumas células fagocíticas e podem, também, ser sintetizados por células epiteliais (30). Duas classes de peptídeos catiônicos incluem as defensinas e as protegrinas. Enquanto as defensinas não têm atividade contra a *N. gonorrhoeae*, as protegrinas (de origem suína) afetam a membrana da bactéria, inibindo o seu crescimento (31). As protegrinas também são ativas contra os corpos elementares da *Chlamydia trachomatis* e são consideradas microbicidas tópicos promissores no controle das doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) (32). Este potencial das protegrinas está sofrendo limitações, em virtude dos resultados de um estudo recente (30), indicando que o sistema de efluxo da RMT influencia a sensibilidade da *N. gonorrhoeae* a peptídeos antibacterianos. Isolados de *N. gonorrhoeae*, nos quais os genes **mtrcC**, **mtrD** ou **mtrF** foram inativados por inserção, apresentaram maior sensibilidade à protegrina PG-1 e a outros peptídeos antibacterianos estruturalmente diferentes, sugerindo que a expressão da bomba de efluxo da RMT (nos gonococos) poderia reduzir a atividade de peptídeos antimicro-

bianos produzidos na superfície da mucosa.

Microbicidas de aplicação tópica ganharam proeminência pelo fato de servirem para as mulheres (especialmente para as adolescentes) como um método de proteção contra as DSTs, em que a iniciativa do controle é exclusivamente delas (33). Nonoxinol-9, o ingrediente ativo de muitos espermicidas, é um detergente que atua sobre a membrana celular e é ativo contra a maioria dos microrganismos causadores de DSTs, incluindo a *N. gonorrhoeae* (34). A eficácia deste agente, na proteção contra infecções pelos gonococos, é polêmica, entretanto. Uma avaliação recente sobre o uso de espermicidas no combate à gonorréia (34) evidenciou que o emprego de espermicidas vaginais contendo o nonoxinol-9 provocou uma redução das infecções cervicais pela *N. gonorrhoeae*. Outros autores (35), contudo, têm alertado que a interpretação daquela avaliação pode variar em decorrência da metodologia empregada, uma deficiência, portanto, desses estudos comparativos. Eles sugerem, ainda, que o grau de proteção antimicrobiano do nonoxinol-9 contra as DSTs pode ser inaceitavelmente baixa.

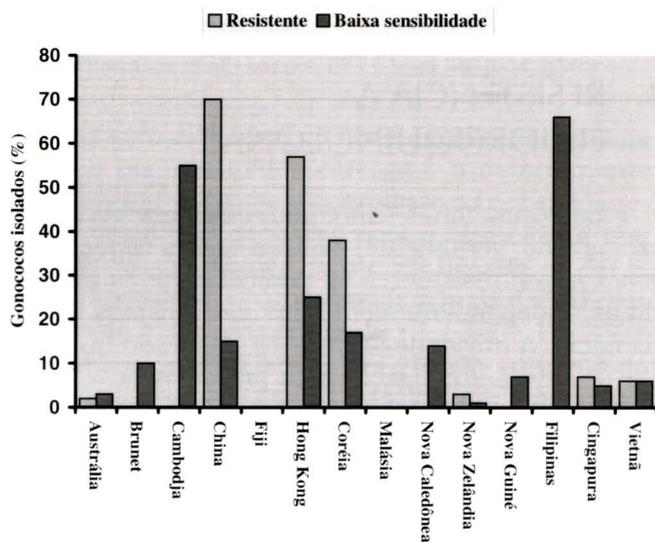
### 4. RESISTÊNCIA A FLUOROQUINOLONAS

Fluoroquinolonas, tais como ciprofloxacina e ofloxacina, são, geralmente, efetivas contra cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes às penicilinas e às tetraciclina, independentemente dos mecanismos de resistência. A atividade antibiótica das fluoroquinolonas se deve à sua ligação com proteínas envolvidas na replicação do DNA bacteriano (DNA-girase e topoisomerase IV), com a conseqüente inibição da síntese desta macromolécula. Porque são drogas com atividade específica sobre a síntese do DNA bacteriano, além de serem bem aceitas pelos pacientes, as fluoroquinolonas fazem parte da primeira opção terapêutica no combate às gonococcias (1). Lamentavelmente, entretanto, cepas de *N. gonorrhoeae* com baixa sensibilidade ou mesmo resistentes às fluoroquinolonas têm sido isoladas no decorrer dos anos 90 (36, 37, 38). No momento, há uma grande preocupação em clínica, com o fato de que a ciprofloxacina possa, eventualmente, seguir o mesmo curso das penicilinas e das tetraciclina, isto é, perder a condição de droga efetiva no tratamento das gonorréias (9, 10). A prevalência de cepas com reduzida sensibilidade a fluoroquinolonas foi superior a 50%, entre os isolados de *N. gonorrhoeae* recentemente testados em Hong Kong, China, Filipinas, Coréia e Cam-

*Isolados de N. gonorrhoeae resistentes a quinolonas geralmente são sensíveis às cefalosporinas de terceira geração*

bodja e vem crescendo em outras áreas geográficas (10, 36, 37, 38, 39). Ao mesmo tempo, a percentagem de isolados resistentes (CMI<sup>3</sup> 1mg/ml) tem aumentado em muitas regiões do mundo, incluindo Reino Unido (10), os Estados Unidos (36, 38) e países da região do Pacífico Ocidental (9, 40) (Figura 3). Por outro lado, resistência de gonococos a quinolonas, na América Latina e no Caribe (4-8, 41) é um dado raro. Isto pode estar refletindo o uso mais limitado destas drogas naquelas regiões. Diante do crescente percentual da resistência dos isolados de *N. gonorrhoeae* a quinolonas, é fundamental fazer-se o monitoramento da sensibilidade desta bactéria àqueles antibióticos, a fim de que se possa desenvolver uma antibioticoterapia mais racional e objetiva da gonorréia.

**Figura 3 – Resistência de isolados de *N. gonorrhoeae* a quinolonas, em países do Pacífico Ocidental.**



Fonte: Ison, C.A. et al., Lancet, 351 (suppl III): 8-11, 1998.

Os principais mecanismos de resistência da *N. gonorrhoeae* a fluoroquinolonas incluem o desenvolvimento de mutações nos genes codificadores da DNA-girase ou naquele que codifica a topoisomerase IV (10, 38, 42). A DNA-girase é constituída de duas subunidades A e duas subunidades B, codificadas, respectivamente, pelos genes **GyrA** e **GyrB**; enquanto o gene **parC** codifica a topoisomerase IV (10, 38, 42). Embora as mutações em **GyrB** confirmam baixo nível de resistência (43), elas são raramente encontradas em isolados de gonococos. Mutações em **GyrA**,

especialmente aquelas que ocorrem com os aminoácidos Ser 91 e Asp 95, têm sido mais freqüentemente identificadas (44, 45). A mutação no resíduo 91 vem sendo responsabilizada pela resistência a fluoroqui-

inolonas mais novas, como a pazufloxacin, reduzindo, assim, o potencial terapêutico dessas drogas (44). Até então, nenhuma mutação simples no gene **parC** foi notada, sem uma mutação concomitante no gene **GyrA** (10, 38, 42). Mutações no gene **parC**, localizadas nas posições 86-88 e 91, resultam no aumento da resistência para níveis mais elevados (45). Mutações adicionais nas posições 85 e 116 do gene **parC** foram identificadas em isolados de *N. gonorrhoeae* com resistência a fluoroquinolonas (45). Dupla mutação deste gene já foi encontrada em isolados resistentes a fluoroquinolonas, que foram caracterizados pelo alto nível de resistência à ciprofloxacina (CMI<sub>s</sub> de 8-64mg/ml) (45). Diferentes padrões de mutações nos genes **GyrA** e **parC** são descritos na literatura, nos quais o nível de resistência à ciprofloxacina (ou às quinolonas, no geral) foi determinado em função do tipo e do número das mutações ocorridas nesses genes (10, 45). Outros mecanismos de resistência a quinolonas podem ser encontrados nas cepas de *N. gonorrhoeae*, incluindo a redução da concentração da droga no citoplasma da bactéria (46, 47, 48).

Isolados de *N. gonorrhoeae* resistentes a quinolonas geralmente são sensíveis às cefalosporinas de terceira geração. Todavia, em função do que foi visto com outros gêneros, esta sensibilidade pode não durar muito, pois, a resistência a fluoroquinolonas, desenvolvida graças ao fenótipo da MRD, inclui a resistência cruzada ou a reduzida sensibilidade a ceftriaxona, porém, é uma questão de controvérsia em clínica (50) e que, portanto, merece ser cuidadosamente monitorada no dia-a-dia da antibioticoterapia.

## 5. SUPERVISÃO INTERNACIONAL DA SENSIBILIDADE DA *N. GONORRHOEAE* AOS ANTIMICROBIANOS

Muitos países industrializados têm programas, bem definidos, de supervisão do uso de antimicrobianos, que visam, essencialmente, alcançar os dois seguintes objetivos: 1º assegurar que regimens de tratamento eficientes sejam usados racionalmente e 2º criar sistemas de prevenção contra os novos tipos e perfis de resistência da *N. gonorrhoeae* aos an-

*A supervisão da sensibilidade antimicrobiana dos gonococos, no mundo em desenvolvimento, tem sido limitada a estudos esporádicos, por falta de recursos*

tibióticos (51, 52, 53). Em alguns países, as primeiras cepas isoladas e caracterizadas – antes de seu espalhamento internacional – foram de NGPP isoladas de pacientes oriundos de regiões do Pacífico Ocidental e da África (5-7). Do mesmo modo, o aparecimento de isolados clínicos resistentes a quinolonas foi observado, pela primeira vez, no Pacífico Ocidental e subseqüentemente identificados em países como: Canadá, Estados Unidos, Reino Unido e outros (10, 37, 38). Como no caso das NGPP, a resistência de gonococos a quinolonas, em países desenvolvidos, foi primeiro provocada por cepas “importadas” (36, 37).

A supervisão da sensibilidade antimicrobiana dos gonococos, no mundo em desenvolvimento, tem sido limitada a estudos esporádicos, por falta de recursos. Conseqüentemente, a extensão da resistência antimicrobiana, em uma região particular ou mesmo em determinado país, pode não ser conhecida. Ao mesmo tempo, o tratamento da gonorréia, em países desprovidos do suporte laboratorial para o diagnóstico da infecção, está baseado, unicamente, na avaliação clínica dos sinais e sintomas da doença. Se a extensão e o tipo da resistência a antibióticos, fundamentais para a terapia, forem desconhecidos, os riscos de insucessos terapêuticos crescem sensivelmente, além de aumentar o custo do tratamento.

Um trabalho integrado de supervisão internacional da gonorréia, denominado Programa de Sensibilidade Antimicrobiana dos Gonococos (PSAG), que é coordenado pela Organização Mundial da Saúde e pelos chamados centros regionais do PSAG, foi criado, com o objetivo de receber e tentar solucionar as questões relacionadas à epidemiologia das gonococcias resistentes a antibióticos em todo o mundo (4). As metas principais da rede do PSAG são: a) o monitoramento da sensibilidade global da *N. gonorrhoeae* aos antimicrobianos, e b) a difusão de informações sobre o nível desta sensibilidade. O PSAG tem contribuído para a implantação de novos laboratórios regionais, responsáveis por diagnósticos (precisos e rápidos) das gonococcias e de seus níveis de resistência à antibioticoterapia. Além disto, o PSAG vem promovendo cursos de treinamento sobre o controle e o combate das gonorréias. Em suas programações, o PSAG assume, essencialmente, os três seguintes compromissos: 1º) provisão de fundos para atender aos projetos; 2º) adequação das amostras coletadas; e 3º) compatibilização e publicação dos dados resultantes dos estudos. Alguns destes desafios têm sido registrados através de encontros científicos regionais; mediante padronização dos métodos empregados nos trabalhos; pela criação de programas regionais que objetivem

aumentar a confiança no PSAG e, também, a sua qualidade; e, finalmente, pela distribuição de relatórios regionais e internacionais (4, 8, 9). As tendências mais importantes da sensibilidade da *N. gonorrhoeae*

aos antibióticos vêm sendo difundidas através desses programas (4, 8, 9, 50). Tais programas, embora ainda bastante incipientes, são as esperanças de melhores condições no combate às gonococcias, visando, principalmente, a manutenção e aprimoramento dos seguintes elementos: 1º) eficientes laboratórios nacionais de microbiologia; 2º) um sistema de alerta internacional efetivo; 3º) políticas de tratamento objetivas e eficazes, em todo o mundo; e 4º) disponibilidade de pessoal de saúde altamente qualificado.

No Brasil, os levantamentos sobre a incidência das gonococcias também são raros e estatisticamente limitados. Merece destaque, entretanto, os dados coletados pelo Centro de Referência Nacional em DST/Policlínica Centro-Sul PBH (CRN/DST), em Belo Horizonte-MG. O CRN/DST fez um levantamento das DSTs, durante 8 anos (1988-1995), publicado no *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, 9 (4): 40-42, 1997. Estes dados estão resumidos na Tabela 1 e mostram a marcante contribuição da gonorréia (14,4%) no quadro das DSTs, somente superada pelas uretrites não gonocócicas (15,2%).

**Tabela 1 – Incidência de DSTs, em pacientes atendidos no CRN/DST de Belo Horizonte-MG, no período: 1988-1995.**

Diagnóstico	Frequência	Porcentagem (%)
Cancro mole	3.057	5,4
Candidíase	753	1,3
Condiloma acuminado	7.702	13,6
Donovanose	1	0
Gardnelerose	986	1,7
Gonorréia	8.150	14,4
Herpes genital	1.612	2,8
Leucorréia inespecífica	2.529	4,5
Linfogranuloma venéreo	212	0,4
AIDS	23	0,0
Sífilis Congênita	4	0,0
Latente	1.355	2,4
Primária	568	1,0
Secundária	243	0,4
Sem especificação	1.777	3,1
Terciária	—	—
Tricomoniase	643	1,1
Uretrite não gonocócica	8.622	15,2
Outras patologias	6.493	11,4
Sem DST	12.039	21,2
<b>Total</b>	<b>56.769</b>	<b>100</b>

FONTE: J. BRAS. DOENÇAS SEX. TRANSM., 9 (4): 40-42, 1997.

*A capacidade da N. gonorrhoeae para desenvolver resistência aos antibióticos é, entretanto, uma barreira ao combate efetivo a esta bactéria*

## 6. TRATAMENTO DA GONORRÉIA

O imediato isolamento da *N. gonorrhoeae*, a determinação de sua sensibilidade aos antibióticos e um tratamento adequado são medidas importantes no combate às gonococcias e, conseqüentemente, no seu controle epidemiológico. O corrente tratamento da gonorréia consiste na administração – em dose única e por via oral – de 500 mg de uma das novas fluoroquinolonas ou de 250 mg de uma cefalosporina de terceira geração, também em dose única, mas administrada intramuscularmente (54). Estas duas opções terapêuticas devem ser priorizadas, em relação ao tratamento clássico com a penicilina, em virtude do alto nível de resistência desenvolvido contra este beta-lactâmico, bem como à tetraciclina (54). O regime de dose única é preferido, portanto, porque, além de reconhecidamente seguro é de baixo custo e limita a emergência de cepas resistentes (4).

A capacidade da *N. gonorrhoeae* para desenvolver resistência aos antibióticos é, entretanto, uma barreira ao combate efetivo a esta bactéria. Em razão disto, regimes especiais de tratamento devem ser desenvolvidos, a fim de cobrir os casos de resistências prevalentes nas diferentes regiões de cada país. A resistência da *N. gonorrhoeae* à antibioticoterapia varia amplamente: ela é mais alta nos países onde uma terapia efetiva ainda não foi implantada (ou é muito cara), com precárias condições laboratoriais para o diagnóstico da doença e, freqüentemente, com elevada incidência de infecção pelo VIH. A escolha de um tratamento adequado da gonorréia depende, portanto, de alguns fatores, incluindo: a) o perfil da resistência antimicrobiana da bactéria, b) as drogas disponíveis e c) o preço destas. Ainda assim, os regimes de tratamentos estão sujeitos a fracassos, em virtude da competência genético-bioquímica das bactérias de criarem mecanismos de defesa contra os diferentes antibióticos (Figura 1) e por causa da insuficiência de dados sobre a especificidade dessa defesa (4). Portanto, a melhor conduta terapêutica incorpora, além do diagnóstico laboratorial (especificando o agente da infecção e o seu perfil de sensibilidade aos antimicrobianos), a opção pelo espectro limitado.

## 7. CONCLUSÃO

Quase seis décadas depois do surgimento da era antibiótica, a *N. gonorrhoeae* (ao lado de muitas outras bactérias) continua sendo uma séria ameaça à vida (cerca de 60 milhões de infecções/ano), principalmente nos países subdesenvolvidos (como o Bra-

sil), nos quais, os recursos destinados à saúde pública são muito limitados, com conseqüências diretas e nefastas sobre o desenvolvimento de uma efetiva política científico-tecnológica. A combinação de

uma saúde pública mal estruturada, com a subnutrição que avassala as populações menos favorecidas economicamente, contribui para o agravamento das infecções, entre as quais as gonococcias. Outro fator prevalente, no levantamento do perfil das gonorréias, é o alto nível de resistência aos antimicrobianos ora disponíveis em clínica. Embora este seja, também, um dado mundial, no Brasil, particularmente, as gonorréias estão entre as DSTs mais rebeldes à antibioticoterapia, fato que assume dimensões perigosas, principalmente, se considerarmos a sua importância na disseminação do VIH.

Diante de um tal contexto, que não é o todo, e considerando a precariedade dos dados epidemiológicos sobre as gonococcias no Brasil, fica evidente que, para combatê-las, não basta correr em busca de novos e mais eficientes antibióticos, os quais serão provavelmente logo superados pela competência genético-bioquímica das cepas de *N. gonorrhoeae* em desenvolverem mecanismos de defesa contra os mesmos. Um tal combate passa, obrigatoriamente, pelo desenvolvimento de uma política de saúde pública que incorpore medidas de prevenção, diagnóstico laboratorial, levantamento epidemiológico e uma antibioticoterapia racional, que minimize a seleção de cepas de *N. gonorrhoeae* com resistência (às vezes múltiplas) aos antibióticos.

### Endereço para Correspondência:

Prof. Cícero Carlos de Freitas  
Instituto de Biologia - UFF  
Outeiro de São João Batista, s/nº 25.001-910  
Niterói - RJ

## ABREVIATURAS

**CMI** – Concentração mínima inibitória – Menor concentração do antibiótico que inibe (completamente) o crescimento visível da cultura.

**CMI<sub>50</sub>** – Concentração mínima inibitória abrangendo 50% das cepas testadas.

**CMI<sub>90</sub>** – Concentração mínima inibitória abrangendo 90% das cepas testadas.

**K<sub>m</sub>** – Constante de Michaelis-Menten.

**MRD** – Múltipla resistência a drogas.

**NGPP** – *Neisseria gonorrhoeae* produtora de penicilinase.

**NGRT** – *Neisseria gonorrhoeae* resistente à tetraciclina.

**PG-1** – Peptidoglicano-1 – Peptídeo catiônico (de origem suína), com atividade antibacteriana.

**PSAG** – Programa de Sensibilidade Antimicrobiana dos Gonococos.

**RMT** – Resistência múltipla transferível.

**TEM-1** – Denominação de uma beta-lactamase, em que TEM é a abreviatura de Temonera (nome do paciente do qual a cepa produtora da enzima foi isolada).

**VIH** – Vírus da imunodeficiência humana.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moran JS, Levine WC. Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. **Clin Infect Dis** 1995; 20 (Suppl): S47-65.
2. Hiltunen-Back E, Rostila T, Kautiainen H, Paaonen J, Reunala T. Rapid decreased of endemic gonorrhoea in Finland. **Sex Transm Dis** 1998; 25: 181-186.
3. Lind I. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. **Clin Infect Dis** 1997; 24 (suppl 1): S93-97.
4. Ison CA, Dillon JR, Tapsall JW. The epidemiology of global antibiotic resistance among *Neisseria gonorrhoeae* and *Haemophilus ducreyi*. **Lancet** 1998; 351: 8-11.
5. Dillon JR, Yeung K-H.  $\beta$ -lactamase plasmids and chromosomally mediated antibiotic resistance in pathogenic *Neisseria* species. **Clin Microbiol Ver** 1989; 2 (suppl): S125-133.
6. Jephcott AE. Epidemiology of resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. **J Antimicrob Chemother** 1986; 18: 199-205.
7. Roberts MC. Plasmids of *Neisseria gonorrhoeae* and other *Neisseria* species. **Clin Microbiol Ver** 1989; 2 (Suppl):S 18-23.
8. Dillon JR, Li H, GASP Network in the Americas. High burden of antibiotic resistant *N. gonorrhoeae* isolates in the Americas and the Caribbean. **International Congress of STDs**, Spain; 1997.p.85.
9. Tapsall JW, WHO Western Pacific Region Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme. Surveillance of antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific region 1992-4. **Genitourin Med** 1997; 73:355-361.
10. Ross JDC. Fluoroquinolone resistance in gonorrhoea: how, where and so what? **Int J STD AIDS** 1998; 9:318-322.
11. Morse AS, Johnson SR, Biddle JW, Roberts MC. High-level tetracycline resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is result of acquisition of streptococcal tetM determinant. **Antimicrob Agents Chemother** 1986; 30:664-667.
12. Chalkley LJ, van Rensburg MNJ, Mathee PC, Botha PL. Plasmid analysis of *Neisseria gonorrhoeae* isolates and dissemination of tetM genes in southern Africa 1993-1995. **J Antimicrob Chemother** 1997; 40: 817-822.
13. Adegbola RA, Sabally S, Corrah T, West B, Mabey D. Increasing prevalence of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* and the emergence of high-level, plasmid-mediated tetracycline resistance among gonococcal isolates in The Gambia. **Trop Med Int Health** 1997; 2: 428-432.
14. Djajakusumah T, Sudigdoadi S, Meheus A, Van Dyck E. Plasmid patterns and antimicrobial susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* in Bandung, Indonesia. **Trans R Soc Trop Med Hyg** 1998; 92: 105-107.
15. Ferreira E, Louro D, Gomes JP, Catry MA, Vaz Pato MV. High-level tetracycline resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Portugal. **Pathol Biol** 1997; 45: 371-375.
16. George AM. Multidrug resistance in enteric and other Gram-negative bacteria. **FEMS Microbiol Lett** 1996; 139:1-10.
17. Ahmed M, Lyass L, Markham PN, Taylor SS, Vazquez-Laslop N, Neyfakh AA. Two highly similar multidrug transporters of *Bacillus subtilis* whose expression is differentially regulated. **J Bacteriol** 1995; 177: 3904-3910.
18. Miller PF, Sulavik MC. Overlaps and parallels in the regulation of intrinsic multiple-antibiotic resistance in *Escherichia coli*. **Mol Microbiol** 1996; 31: 441-448.
19. Hagman KE, Shafer WM. Transcriptional control of the *mtr* efflux system of *Neisseria gonorrhoeae*. **J Bacteriol** 1995; 177: 4162-4165.
20. Pan W, Spratt BG. Regulation of the permeability of the gonococcal cell envelope by the *mtr* system. **Mol Microbiol** 1994; 11: 769-775.
21. Lucas CE, Hagman KE, Levin JC, Stein DC, Shafer WM. Importance of lipooligosaccharide structure in determining gonococcal resistance to hydrophobic antimicrobial agents resulting from the *mtr* efflux system. **Mol Microbiol** 1995; 16: 1001-1009.
22. Hagman KE, Pan W, Spratt BG, Balthazar JT, Judd RC, Shafer WS. Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* to antimicrobial hydrophobic agents is modulated by the *mtrRCD* efflux system. **Microbiology** 1995; 141: 611-622.
23. Hagman KE, Lucas CE, Balthazar JT, Snyder L, Nilles M, Judd RC, Shafer WM. The MtrD protein of *Neisseria gonorrhoeae* is a member of the resistance/nodulation/division protein family constituting part of an efflux system. **Microbiology** 1997; 143: 2117-2125.
24. Delahay RM, Robertson BD, Balthazar JT, Shafer WM, Ison CA. Involvement of the gonococcal MtrE protein in the resistance of *Neisseria gonorrhoeae* to toxic hydrophobic agents. **Microbiology** 1997; 143: 2127-2133.
25. Zhanel GG, Karlovsky JA, Saunders MH, Davidson RJ, Hoban DJ, Hancock RE, et al. Development of multiple-antibiotic-resistant (Mar) mutants of *Pseudomonas aeruginosa* after serial exposure to fluoroquinolones. **Antimicrob Agents Chemother** 1995; 39: 489-495.
26. Maness MJ, Sparling PF. Multiple antibiotic resistance due to a single mutation in *Neisseria gonorrhoeae*. **J Infect Dis** 1973; 128: 321-330.
27. Veal WL, Yellen A, Balthazar JT, Pan W, Spratt BG, Shafer WM. Loss-of-function mutations in the *mtr* efflux system of *Neisseria gonorrhoeae*. **Microbiology** 1998; 144: 621-627.
28. Shafer WM, Balthazar JT, Hagman KE, Morse AS. Missense mutations that alter the DNA-binding domain of the MtrR protein occur frequently in rectal isolates of *Neisseria gonorrhoeae* that are resistant to faecal lipids. **Microbiology** 1995; 141: 907-911.
29. Morse AS, Lysko PG, McFarland L, Knapp JS, Sanstrom E, Critchlow C, Holmes KK. Gonococcal strains from homosexual men have outer membranes with reduced permeability to hydrophobic molecules. **Infect Immun** 1982; 37: 432-438.
30. Shafer WM, Qu X, Waring AJ, Lehrer RI. Modulation of *Neisseria gonorrhoeae* susceptibility to vertebrate antibacterial peptides due to a member of the resistance/nodulation/division efflux pump family. **Proc Natl Acad Sci USA** 1998; 95: 1829-1833.
31. Qu X-D, Harwig SSL, Shafer WM, Lehrer RI. Protegrin structure and activity against *Neisseria gonorrhoeae*. **Infect Immun** 1997; 65: 636-639.
32. Yasin B, Harwig SS, Lehrer RI, Wagar EA. Susceptibility of *Chlamydia trachomatis* to protegrins and defensins. **Infect Immun** 1996; 64: 709-713.
33. Rosenthal SL, Cohen SS, Staberry LR. Topical microbicides: current status and research considerations for adolescent girls. **Sex Transm Dis** 1998; 25: 368-377.
34. Cook RL, Rosenberg MJ. Do spermicides containing Nonoxonyl-9 prevent sexually transmitted diseases? A meta-analysis. **Sex Transm Dis** 1998; 25: 144-150.
35. Roddy RE, Schulz KF, Cates Jr W. Microbicides, meta-analysis, and the N-9 question: where's the research? **Sex Transm Dis** 1998; 25: 151-153.
36. Fox KK, Knapp JS, Holmes KK, Hook III EW, Judson FN, Thompson SE, et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the United States, 1988-1994: the emergence of decreased susceptibility to the fluoroquinolones. **J Infect Dis** 1997; 175: 1396-1403.
37. Tapsall JW, Limnios EA, Shultz TR. Continuing evolution of the pattern of quinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Sydney, Australia. **Sex Transm Dis** 1998; 25: 415-417.
38. Knapp JS, Fox KK, Trees DL, Whittington WL. Fluoroquinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. **Emerg Infect Dis** 1997; 3: 33-39.
39. Harnett N, Brown S, Riley G, Terro R, Krishnan C, Pauze M, Yeung KH. Analysis of *Neisseria gonorrhoeae* in Ontario, Canada, with decreased susceptibility to quinolones by pulsed-field gel electrophoresis, auxotyping, serotyping and plasmid content. **J Med Microbiol** 1997; 46:383-390.
40. Ng PPL, Chan RKW, Ling AE. Gonorrhoea treatment failure and ciprofloxacin resistance. **Int J STD AIDS** 1998; 9: 323-325.
41. Swanston WH, Ali C, Mahabir BS, Phabhakar P, Basraj S, George J. Antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Trinidad and Tobago. **WI Med J** 1997; 46: 107-110.
42. Bellard RJ, Morrison SG, Ison C, Huang WM. *Neisseria gonorrhoeae* acquires mutations in analogous regions of *GyrA* and *parC* in fluoroquinolone-resistant isolates. **Mol Microbiol** 1994; 14: 371-380.
43. Deguchi T, Yasuda M, Ishihara S, Takahashi Y, Okezaki E, Nagata O, et al. In vitro antimicrobial activity of HSR-903, a new fluoroquinolone, against clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* with quinolone resistance-associated alterations in *GyrA* and *ParC* protein. **J Antimicrob Chemother** 1997; 40: 437-439.
44. Tanaka M, Matsumoto T, Sakumoto M, Takahashi K, Saika T, Kabayashi I, et al. Reduced clinical efficacy of pazufloraxacin against gonorrhoea due to high prevalence of quinolone-resistant isolates with the *GyrA* mutation. **Antimicrob Agents Chemother** 1998; 42: 579-582.
45. Trees DL, Sandul AL, Whittington WL, Knapp JS. Identification of novel mutation patterns in the *parC* gene of ciprofloxacin-resistant isolates of *Neisseria gonorrhoeae*. **Antimicrob Agents Chemother** 1998; 42: 2103-2105.
46. Tanaka M, Sakuma S, Takahashi K, Nagahuzi T, Saika T, Kobayashi I, Kumazawa J. Analysis of quinolone resistance mechanisms in *Neisseria gonorrhoeae* isolates *in vitro*. **Sex Transm Infect** 1998; 74: 59-62.
47. Corkhill JE, Percival A, Lind M. Reduced uptake of ciprofloxacin in a resistant strain of *Neisseria gonorrhoeae* and transformation of resistance to other strains. **J Antimicrob Chemother** 1991; 28: 601-604.
48. Deguchi T, Saito I, Tanaka M, Sato K-I, Deguchi K-I, Yasuda M, et al. Fluoroquinolone treatment failure in gonorrhoea: emergence of a *Neisseria gonorrhoeae* strain with enhanced resistance to fluoroquinolones. **Sex Transm Dis** 1997; 24: 247-250.
49. Carlyn CJ, Doyle LJ, Knapp CC, Ludwig MD, Washington JA. Activities of three investigational fluoroquinolones (BAY y 3118, DU-6859, and cinafloxacin) against *Neisseria gonorrhoeae* isolates with diminished susceptibilities to ciprofloxacin and ofloxacin. **Antimicrob Agents Chemother** 1995; 39: 1606-1608.
50. Moss A. Surveillance of antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in the Western Pacific. **Genitourin Med** 1997; 73: 331-332.
51. Dillon JR. National microbiological surveillance of the susceptibility of gonococcal isolates to antimicrobial agents. **Can J Infect Dis** 1992; 3: 202-206.
52. Members of the Australian Gonococcal Surveillance Programme. Penicillin sensitivity of gonococci in Australia: development of Australian gonococcal surveillance programme. **Br J Vener Dis** 1984; 60:226-230.
53. van de Laar MJW, van Duynhoven YTHP, Dessens M, van Santen M, van Klingeren B. Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in The Netherlands, 1977-95. **Genitourin Med** 1997; 73: 510-517.