

NEISSERIA GONORRHOEAE PRODUTORAS DE BETALACTAMASE RESISTENTES A AZITROMICINA EM MANAUS, AMAZONAS, BRASIL

NEISSERIA GONORRHOEAE BETALACTAMASE PRODUCERS RESISTANT TO AZITHROMYCIN IN MANAUS, AMAZONAS, BRAZIL

William A Ferreira¹, Cristina M Ferreira², Antonio PM Schettini³,
José Carlos G Sardinha⁴, Adele S Benzaken⁵, Mirna A Garcia⁶,
Enrique G Garcia⁷, Luiz A Oliveira⁸

RESUMO

Introdução: o monitoramento da suscetibilidade da *N. gonorrhoeae*, atividade essencial para se assegurar a eficácia dos protocolos terapêuticos propostos. Com este propósito, decidiu-se realizar este estudo para se avaliar o comportamento de isolados de *N. gonorrhoeae* produtora de betalactamase frente a três dos antibióticos mais indicados para o tratamento de uretrites e cervicites gonocócica em nossa região. **Objetivos:** determinar, a suscetibilidade *in vitro* de cepas de *N. gonorrhoeae* produtoras de betalactamase aos antibióticos azitromicina, ceftriaxona e ciprofloxacina. **Métodos:** utilizou-se o método episolométrico (e-teste) para se determinar a suscetibilidade de 41 isolados *N. gonorrhoeae* produtora de betalactamase aos antibióticos azitromicina, ceftriaxona e ciprofloxacina em amostras de secreção cervical e uretral obtidas de pacientes que compareceram ao setor de DST da Fundação Alfredo da Matta (FUAM) no período de julho a dezembro de 2002. **Resultados:** verificou-se que 21,9% das cepas foram resistentes à azitromicina e 29,6% apresentaram sensibilidade reduzida a este mesmo antibiótico. Os resultados dos testes com a ciprofloxacina mostraram sensibilidade reduzida para 9,7% das amostras analisadas, enquanto para ceftriaxona, a sensibilidade das cepas foi de 95,1% com duas cepas apresentando valores de CIM superiores a 0,25µg/ml, atualmente considerada como concentração máxima de sensibilidade para este antibiótico. **Conclusão:** este estudo demonstra pela primeira vez a existência de cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a azitromicina na clientela da FUAM, evidenciando também gonococos com sensibilidade reduzida à ciprofloxacina e valores de CIM superiores aos padronizados como de sensibilidade para a ceftriaxona. Esses dados são preocupantes, tendo em vista a possibilidade da ocorrência futura de falhas terapêuticas quando esses antibióticos forem indicados para o tratamento, tornando-se evidente a necessidade da manutenção de programas de avaliação periódica da suscetibilidade às drogas que são recomendadas no tratamento síndromico de uretrites ou cervicites.

Palavras-chave: suscetibilidade, antibióticos, e-teste, azitromicina, betalactamase, *Neisseria gonorrhoeae*

ABSTRACT

Introduction: it's essential to monitor the susceptibility of *N. gonorrhoeae* to antibiotics as a means of assuring the efficiency of the therapeutic protocols. This study was designed to test the behavior of strains of *N. gonorrhoeae* betalactamase producer against three of the most frequently pre-prescribed antibiotic for the management of gonococcal urethral and cervical discharge in our region. **Objective:** to determine, using ephysolometric method, the *in vitro* susceptibility of *N. gonorrhoeae* betalactamase producers strains against azithromycin, ceftriaxone and ciprofloxacin. **Method:** the ephysolometric test (e-test) was used to determine the susceptibility of 41 strains of *N. gonorrhoeae* betalactamase producer against azithromycin, ceftriaxone and ciprofloxacin in samples of urethral and cervical discharge collected from patients seen at the Sexual Transmitted Disease Center of Fundação Alfredo da Matta (FUAM) from July to December, 2002. **Results:** the results showed that 21,9% (9/41) of the strains were resistant to azithromycin and 29,6% (12/41) showed reduced sensibility. Nine point seven percent (9,7% - 4/41) of the isolates showed reduced sensibility against ciprofloxacin, whereas towards ceftriaxone the sensibility was 95,1% (39/41). The MIC four two of the strains tested against ceftriaxone were above 0,25µg/ml which is the highest value for sensibility to this antibiotic. **Conclusion:** this study is the first report of *N. gonorrhoeae* resistant to azithromycin among the patients seen at FUAM. Also, it's important to underline the demonstration of reduced sensibility to ciprofloxacin and MIC values above the standard for sensibility to ceftriaxone. These results raise the possibility of therapeutic failure in the near future when these antibiotics are used in the treatment. It is important to maintain programs of periodic evaluation of the drugs used in the syndromic treatment of urethral and cervical discharge.

Keywords: susceptibility, antibiotics, e-test, azithromycin, betalactamase, *Neisseria gonorrhoeae*

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 16(2):28-32, 2004

¹ Bioquímico da Fundação Alfredo da Matta e Mestre em Patologia Tropical.

² Bioquímica da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas e Mestre em Patologia Tropical.

³ Médico, Dermatologista da Fundação Alfredo da Matta e Mestre em Patologia Tropical.

⁴ Farmacêutica Bioquímica da Fundação Alfredo da Matta especialista em citologia oncológica.

⁵ Médica, Ginecologista, Gerente do setor de DST da Fundação Alfredo da Matta.

⁶ Médico, Dermatologista da Fundação Alfredo da Matta.

⁷ Médico, Epidemiologista, Prof. Doutor do Dep. de Medicina Interna e Saúde Pública da Faculdade de Medicina, Universidad Havana, Cuba.

⁸ Engenheiro agrônomo, Pesquisador do INPA, PhD.

Órgão financiador: Fundação de Dermatologia Tropical e Venereologia "Alfredo da Matta".

Órgão de saúde pública vinculada ao Governo do Estado do Amazonas e Centro colaborador da Organização Mundial da Saúde para tratamento, treinamento e pesquisa em Hanseníase.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (1999), a estimativa de incidência global estimada de novos casos de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) curáveis foi de 340 milhões, observando-se maior ocorrência no sul e sudeste asiático (151 milhões de casos), África subsaariana (38 milhões) e América Latina e Caribe (69 milhões). Nos países em desenvolvimento, as DST situam-se entre as cinco categorias de doenças pelas quais os adultos mais procuram serviços médicos¹.

A importância e a gravidade das DST têm sido demonstradas por estudos epidemiológicos em que não só as DST ulceradas como também as que causam inflamação uretral ou cervical, intensificam a transmissão do HIV^{2,3,4} amplificando a epidemia de aids⁵.

A Fundação Alfredo da Matta de Manaus (FUAM), no ano de 2002 notificou 750 casos de uretrites e cervicites gonocócicas as quais ocuparam o segundo lugar entre as doenças mais notificadas, abaixo apenas para o condiloma acuminado, com 1.348⁶.

Atualmente, os antibióticos recomendados para o tratamento sintomático dos corrimentos uretrais e ou cervicais são as quinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina) concomitante com a azitromicina, ceftriaxona e o tianfenicol⁶, não se registrando, em muitos países em desenvolvimento, relatos de resistência dos gonococos a estes antibióticos^{7,8}.

Nos países desenvolvidos, a percentagem de isolados de *N. gonorrhoeae* resistente a esses antibióticos tem crescido de uma maneira preocupante^{9,10} e o mecanismo mais comum para o desenvolvimento desta resistência é a produção da penicilinase através da transmissão de plasmídeo, que codifica uma betalactamase do tipo TEM-1^{11,12}.

A preocupação com a emergente resistência da *N. gonorrhoeae* aos antibióticos utilizados para o tratamento é plenamente justificável, tanto que, em várias regiões do planeta, têm-se implantado programas de vigilância para o monitoramento da suscetibilidade dos gonococos frente aos mais diferentes grupos de antibióticos, sendo freqüentes os relatos de cepas resistentes ou com sensibilidade reduzida a estes fármacos^{13,14,15,16,17,18,19,20}.

No Brasil, desde dos anos 80, já se detectam isolados de *N. gonorrhoeae* com resistência a antibióticos como tetraciclina e penicilina^{21,22,23,24,25,26}. Estudos com outros antibióticos como as quinolonas tem sido realizado desde dos anos 80, como o realizado por Naud e *et al.*, em 1996, quando observaram eficácia na erradicação de cepas de gonococos com o uso da lomefloxacina em 94,8% dos pacientes, mas chamam a atenção para a possibilidade de vir a ser comprometida a utilização desse grupo de antibióticos para o tratamento no futuro²⁷. Freitas e *et al.*²⁸ confirmam esta previsão ao demonstrarem o crescente grau de dificuldade no tratamento da gonorréia, devido ao surgimento de cepas com resistência absoluta ou relativa às fluoroquinolonas.

Na cidade de Manaus, Amazonas, Brasil, a FUAM, referência Nacional em DST, tem realizado estudos de suscetibilidade em isolados de *N. gonorrhoeae* frente a antibióticos utilizados para o tratamento, desde 1998, detectando índices de resistência de gonococos a penicilina, tetraciclina e eritromicina^{7,8}.

Optamos por utilizar o método episolométrico ou e-teste por ser de menor custo e mais fácil operacionalização quando comparado ao método de concentração inibitória mínima (CIM). Este

método tem sido freqüentemente aplicado com excelentes resultados na avaliação da suscetibilidade de cepas de *N. gonorrhoeae* frente a grupos de antibióticos como as fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3ª. geração e aminoglicosídeos como eritromicina e azitromicina^{29,30,31,32,33}.

Com o atual estudo, pretendeu-se obter informações quanto ao comportamento de isolados de *N. gonorrhoeae* produtora de betalactamase, frente a três dos antibióticos mais indicados para o tratamento de uretrites e cervicites gonocócicas, com o intuito subsidiar os programas de controle e vigilância desta doença altamente infecciosa e que eleva o risco para a propagação do vírus HIV.

OBJETIVO

Determinar a suscetibilidade *in vitro* de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* produtoras de betalactamase aos antibióticos azitromicina, ceftriaxona e ciprofloxacina.

MÉTODOS

Estudo de prevalência, transversal, prospectivo. As amostras foram colhidas de forma consecutiva, a partir de um dia tomado aleatoriamente, em pacientes de ambos os sexos que apresentavam sinais e sintomas de uretrite e ou cervicite gonocócica que compareceram no setor de DST da Fundação Alfredo da Matta no período de julho a dezembro de 2002.

Foram testadas 41 as cepas de *N. gonorrhoeae* produtoras de betalactamase e destas foram excluídas as cepas que não apresentaram crescimento após repique no intervalo entre 24 e 48 horas ou as que apresentaram algum tipo de contaminação por outras bactérias. A análise dos resultados foi feita de forma descritiva através de tabelas de freqüência^{34,35}. Os procedimentos de semeadura das amostras, isolamento e identificação das cepas de *N. gonorrhoeae* foram realizados seguindo as recomendações do manual de cultura, isolamento e identificação da *N. gonorrhoeae* do Ministério da Saúde (Brasil)³⁶, e Van Dick *et al.* 1999³⁷.

Para a detecção de cepas produtoras de betalactamase utilizamos a técnica da cefalosporina cromogênica (Cefinase Plus – Becton Dickison). As cepas produtoras de betalactamase, produzem pigmento de cor vermelha assim que o anel betalactâmico é quebrado.

O teste de suscetibilidade utilizado foi o episolométrico ou e-teste (AB Biodisk – Genebra – Suíça). A interpretação dos resultados e valores de referência utilizados, para a ciprofloxacina (0,002 a 32,00µg/ml) e ceftriaxona (0,002 a 32,00µg/ml) foram baseados nas recomendações do National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 1999)³⁸, já para a azitromicina (0,016 a 256,0 µg/ml), utilizaram-se os valores descritos na literatura^{39,40}.

Para o controle de qualidade dos meios de cultura e dos antibióticos, utilizamos a cepa de referência ATCC 49226, obtida do American Type Culture Collection (ATCC - University Blvd, Manassas, VA 20110-2209 USA) recomendada pelo National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 1999)³⁸. Após os testes, as cepas foram semeadas em meio líquido de

brain herat infusion broth (BHI) ou cistina triptacase e soja (CTS-Micromed) e conservadas em *freezer* a -70°C^{36} .

RESULTADOS

Após a realização do teste de suscetibilidade, detectou-se que 9/41 (21,9%) das cepas apresentaram resistência à azitromicina, e 29,6% (12/41) apresentaram sensibilidade reduzida a este mesmo antibiótico. Quando analisou-se a ciprofloxacina, verificou-se que 4/41 (9,7%) dos isolados apresentaram sensibilidade reduzida a este antibiótico enquanto 37/41 (90,3%) foram sensíveis (Tabela 1). Com relação à ceftriaxona, observou-se que 39/41 (95,1%) dos isolados mostraram-se sensíveis à droga enquanto 2/41 (4,9%) das cepas apresentaram valores de CIM superiores a 0,25µg/ml (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Com o atual estudo, pretendeu-se obter informações quanto ao comportamento de isolados de *N. gonorrhoeae* produtora de betalactamase, frente a três antibióticos mais indicados para o tratamento de uretrites e cervicites gonocócicas, com o intuito de subsidiar os programas de controle e vigilância de gonorréia, doença de elevado risco para a propagação do HIV.

Os resultados apresentados pelo presente estudo podem ser considerados como um indicador do que está ocorrendo na população dos portadores de uretrites ou cervicites residentes em nosso meio. Comparando os resultados deste estudo com outros realizados recentemente sobre a suscetibilidade de cepas de *N. gonorrhoeae* a antibióticos como ciprofloxacina, ceftriaxona e azitromicina, possibilita-nos uma visão global da mudança epidemiológica na questão da suscetibilidade dos antibióticos.

Estudos realizados na China⁴¹, Japão⁴², Índia⁴³, Bangladesh⁴⁴, Inglaterra⁴⁵, Estados Unidos⁴⁶ e Austrália⁴⁷,

demonstram o nível crescente da resistência das cepas de gonococos circulantes às quinolonas, desaconselhando sua utilização em regiões como o sudeste asiático e países do Pacífico, assim como a emergente resistência a ceftriaxona e azitromicina em outros.

O percentual de cepas circulantes resistentes às quinolonas alcança níveis superiores a 30% em algumas regiões da China⁴¹ e Bangladesh⁴⁴, acima de 20% no Japão⁴², 28,2% na Índia⁴³, Havaí e Califórnia⁴⁶ e 9,8% na Inglaterra⁴⁵ tornando este antibiótico praticamente inutilizável nestes locais.

A velocidade de difusão dessas cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes às quinolonas tem sido variável, mas aparentemente é maior que a que foi no passado para a penicilina. Em Bangladesh⁴⁴, a prevalência passou de 9%, em 1997, a 49%, em 1999, o que poderia ser catalogado como de padrão de difusão intermediário, e no Japão⁴², de 9,8% em 1997 para mais de 20% em 1999, considerado padrão lento. Presume-se que fatores associados ao agente etiológico, ao hospedeiro e aos esquemas terapêuticos empregados nos programas nacionais, podem estar relacionados com a velocidade de propagação de cepas resistentes, sendo necessários estudos epidemiológicos mais abrangentes para precisá-los. O surgimento da resistência às quinolonas em uma determinada região parece comprometer seu emprego nos programas em um prazo que oscila entre 3 e 5 anos, quando alcança ou supera o valor de 5%⁵². No presente estudo foi detectado um número importante de cepas com sensibilidade reduzida às quinolonas (9,7%), e isso reforça a necessidade de estreitar a vigilância encurtando os prazos de realização dos estudos de suscetibilidade.

Nesse estudo, não foram detectadas cepas com resistência à ceftriaxona, entretanto, 4,9% (2/41) dos isolados testados, apresentaram valores de CIM superiores a 0,25µg/ml, valor máximo de referência de sensibilidade para o gonococo a este antibiótico, (NCCLS, 1999)³⁸. Esses achados indicam a real possibilidade de nos depararmos no futuro com possíveis falhas terapêuticas,

Tabela 1 – Resultados do teste de suscetibilidade (e-teste) para azitromicina e ciprofloxacina nas 41 cepas de *N. gonorrhoeae*

| Antibiótico | Resultado | | | | | |
|----------------|-----------|------|------------------------|------|------------|------|
| | Sensível | | Sensibilidade reduzida | | Resistente | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Azitromicina | 32 | 78,1 | 12 | 29,6 | 9 | 21,9 |
| Ciprofloxacina | 37 | 90,3 | 4 | 9,7 | 0 | 0,0 |

Tabela 2 - Resultados do teste de suscetibilidade (e-teste) para ceftriaxona nas 41 cepas de *N. gonorrhoeae*

| Antibiótico | Resultado | | | |
|-------------|-----------|------|--------------------------|-----|
| | Sensível | | Valor de CIM > 0,25µg/ml | |
| | n | % | n | % |
| Ceftriaxona | 39 | 78,1 | 2 | 4,9 |

quando este antibiótico for indicado para o tratamento de casos de infecção gonocócica.

Finalmente, o presente estudo demonstrou o aparecimento de cepas resistentes à azitromicina com porcentagem relativamente elevada. Relatos semelhantes têm sido feitos por outros autores em outras regiões, como na Espanha⁴⁸, Cuba⁴⁹, Canadá⁵⁰ e Estados Unidos⁵¹. Preocupa a precocidade do aparecimento de cepas resistentes, à azitromicina, pois seu emprego no tratamento da infecção gonocócica é muito recente. Deve-se também ressaltar que a azitromicina é recomendada no tratamento sintomático de uretrites e cervicites na dose de 1g em dose única via oral, tendo como alvo possível a infecção por clamídias e que essa dose é reconhecidamente insuficiente para o tratamento de infecções gonocócicas. Aventa-se a possibilidade de essa dose subterapêutica estar contribuindo para a seleção de cepas de gonococos resistentes.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos mostram cepas resistentes à azitromicina com taxas que fazem imprópria sua recomendação como terapêutica da infecção gonocócica. Detectou-se uma emergência de cepas com suscetibilidade reduzida à ciprofloxacina com a possibilidade de que, em breve, venha-se a detectar níveis de resistência como tem acontecido em outros locais. Este fato obriga a intensificação da vigilância para detectar o mais precocemente possível a resistência aos antibióticos recomendados para o tratamento da gonorréia.

A ceftriaxona continua sendo, até o momento, um antibiótico seguro e eficaz para o tratamento da infecção gonocócica em Manaus–Amazonas–Brasil, apesar, do surgimento de cepas com valores de CIM superiores aos de referência de sensibilidade.

AGRADECIMENTOS

Aos colegas médicos, enfermeiros, assist. sociais e téc. de pat. clínica da gerência de DST da Fundação Alfredo da Matta, ao Prof. Dr. Evandro Ribeiro Mesquita e aos colaboradores Waldemara de Souza Vasconcelos e Maria de Fátima Pinto da Silva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Program on AIDS: Global prevalences and incidences of select curable sexually transmitted diseases: overview and estimates: WHO/GPA/STD, p.1-26, 2000.
2. WASSERHEIT, M. H. Epidemiologic synergy: interrelationship between HIV and other STDs. *Sex. Transm. Dis.*, USA, v.19, p.61-77, 1992.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Controlling Sexually Transmitted Diseases. *Population Reports*. Switland: WHO, 1993. p.6
4. WISDOM, A.; HAWKINS, D. A. *Diagnóstico em cores: doenças sexualmente transmissíveis*. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas, 1998. p.119-130
5. CLEMETSON, D.B.A.; MOSS, G.B.; WILLERFORD, D. *et al.* Detection of HIV DNA in cervical and vaginal secretions: prevalences and correlates among women in Nairobi, Kenya. *JAMA*, p.2860-2864, 1993.
6. AMAZONAS. SUSAM. FUNDAÇÃO ALFREDO DA MATTA. Coordenadoria de Ensino e Pesquisa e Controle de Doenças. *Boletim Epidemiológico*, Manaus, v.3, n. 10, 2002.
7. DILLON, J.A.; RUBABAZA, J.P.A.; BENZAKEN A.S. *et al.* Reduced susceptibility to Azithromycin and high percentages of Penicillin and Tetracycline Resistance in Neisseria gonorrhoeae isolates from Manaus, Brazil, 1998. *Sex. Transm. Dis.*, v.28, n.9, p.521-526, 2001.
8. FERREIRA, W.A.; SARDINHA, J.C.G.; SCHETTINI, A.P.M. *et al.* Susceptibilidade de cepas de Neisseria Gonorrhoeae aos Antibióticos Utilizados para Tratamento de uretrites e cervicites gonocócicas em ambulatório de DST de Manaus-Brasil. *DST – J bras Doenças Sex Transm*, Rio de Janeiro, v.13, n.6, p.36-40, 2001.
9. LIND, I. Antimicrobial Resistance in Neisseria gonorrhoea. *Clin. Infect. Dis.*, v.24, suppl.1, p.S93-97, 1997.
10. HILTUNEN-BACK, E.; ROSTILA, T.; KAUTIAINEN, H. *et al.* Rapid decrease of endemic gonorrhoea in Finland. *Sex. Transm. Dis.*, USA, n.25, p.181-186, 1998.
11. DILLON, J. R.; YEUNG, K. R. β -Lactamase plasmids and cromosomally mediated antibiotic resistance in pathogenic Neisseria species. *J. Clin. Microbiol.*, USA, suppl.2, p.S125-133, 1989.
12. ROBERTS, M. C. Plasmids of Neisseria gonorrhoeae and other Neisseria species. *J. Clin. Microbiol.*, USA, v.2, p.18-23, 1989.
13. ADEGBOLA, R. A.; SABALLY, S.; CORRAH, T. *et al.* 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.*, v.2, n.5, p.428-432, 1998.
14. FERREIRA, E.; LOURO, D.; GOMES, J. P. *et al.* High-Level tetracycline resistente Neisseria gonorrhoeae isolate in Portugal. *Pathol. Biol.*, France, v.45, n.5, p.371-375, 1997.
15. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Western Pacific Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme-WHO WPR GASP. Resistance in isolated in the WHO Western Pacific Region to various antimicrobials used in the treatment of Neisseria gonorrhoea 1997. *Commun. Dis. Intell.*, Austrália, v.22, n.13, p.288-91, 1998.
16. KNAPP, J. S. ; WONGBA, C. ; LIMPAKARNJANARAT, K. *et al.* Antimicrobial susceptibilities of strains of Neisseria gonorrhoeae in Bangkok, Thailand: 1994-1995. *Sex. Transm. Dis.*, USA, v.24, n.3, p.142-148, 1997.
17. BHUIYAN, B. U. , RAHMAN, M. , MIAH M. R. *et al.* Antimicrobial susceptibilities and plasmid contents of Neisseria gonorrhoeae isolates from commercial sex workers in Dhaka, Bangladesh: emergence of high-level resistance to ciprofloxacin. *J. Clin. Microbiol.*, USA, v.37, n.4, p.1130-1136, 1999.
18. GUYOT, A. ; JERRET, B.; SANVEE, L. *et al.* Antimicrobial resistance of Neisseria gonorrhoeae in Liberia. *Trasn. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, United Kingdom, v.92, n.6, p.670-674, 1998.
19. ROBERTS, M.C. ; CHUNG, W. O. ; ROE, D. *et al.* Erythromycin-resistant Neisseria gonorrhoeae and oral commensal Neisseria spp. Carry known rRNA methylase genes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, USA, v.43, n.6, p.1367-1372, 1999.
20. ROSS, J. D.C. Fluoroquinolone resistance in gonorrhoeae: how, where and so what? *Int. JST AIDS*, p.318-322, 1998.
21. MAGALHÃES, M. Penicillinase-producing Neisseria gonorrhoeae causing urethritis in Brazil. A case report. *Rev. Bras. Pat. Clin.*, Brasil, v.20, p.116-117, 1984.
22. LOMBARDI, C.; SIQUEIRA, L. F. G.; SANTOS, JÚNIOR, M. F. Q. *et al.* Neisseria gonorrhoeae produtora de penicilinase. Primeira cepa isolada em São Paulo SP (Brasil). *Rev. Saúde Pùb.*, Brasil, v.19, p.3.74-6, 1985.
23. SMANIA JÚNIOR, A. ; GIL, M. L. ; SMANIA, *et al.* Resistência a agentes antimicrobianos de amostras de Neisseria gonorrhoeae isoladas em Florianópolis (SC). *Rev. Microbiol.*, Brasil, v.22, n.4, p.308-312, 1991.
24. BELDA JUNIOR, W. *Resistência plasmidial e cromossômica à Tetraciclina*. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Brasil, 1992.
25. NITRINI, S. M. O. O. *Vigilância sentinela em Neisseria gonorrhoeae*: características epidemiológicas na Cidade de São Paulo e proposta de um modelo a nível nacional. Faculdade de São Paulo. Brasil, 1995. p.153
26. SANTOS JUNIOR, M. F. Q.; SIQUEIRA, L. F. G.; BELDA JUNIOR, W. *et al.* Ofloxacin no tratamento da uretrite gonocócica aguda masculina. *F. Med. (BR)*, Brasil, v.100, n.5/6, p.179-182, 1990.
27. NAUD, P. ; JARDIM, M.L. ; ISOLAN, T.B. *et al.* Estudo prospectivo controlado comparando Lomefloxacin e Ampicilina mais Probenecide em dose única oral no tratamento de uretrite gonocócica aguda no homem. *DST - J bras Doenças Sex Transm*, Niterói;RJ, v.8, n.4, p.19-23, 1996.

28. FREITAS, C. C.; RABELO, R. F.; CAPELA, F. C. Resistência aos antibióticos em *Neisseria gonorrhoeae*: dos mecanismos ao monitoramento. *DST - J bras. Doenças Sex Transm*, Rio de Janeiro, v.11, n.2, p.26-33, 1999.
29. BIODENBACH, D. J.; BEACH, M. L.; JONES, R.N. Antimicrobial activity of gatifloxacin tested against *Neisseria gonorrhoeae* using three methods and collection of fluoroquinolone-resistant strains. *Diagn. Microbiol. Infect Dis.*, USA, v.32, n.4, p.307-311, 1998.
30. JONES, R. N.; BARRETT, M. S.; DEGUCHI, T. Antimicrobial activity of trovofloxacin tested against ciprofloxacin-susceptible and resistant *Neisseria gonorrhoeae*. Interpretive criteria and comparisons with Etest results. *Diagn. Microbiol. Infect Dis.*, USA, v.28, n.4, p.193-200, 1997.
31. BIODENBACH, D. J.; JONES, R. N. Comparative assessment of Etest for testing susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* to penicillin, tetracycline, ceftriaxone, ceftaxime, and ciprofloxacin: investigation using 510(k) review criteria, recommended by Food and drug administration. *J. Clin. Microbiol.*, v.34, n.12, p.3214-3217, 1996.
32. MEHAFFEY, P.C.; PUYNAM, S.D.; BARRETT, M.S. *et al.* Evaluation of in vitro spectra of activity of azithromycin, clarithromycin, and erythromycin tested against strains of *Neisseria gonorrhoeae* by reference agar dilution, disk diffusion, and Etest methods. *J. Clin. Microbiol.*, v.34, n.2, p.479-481, 1996.
33. VAN DYCK, E.; SMET, H.; PIOT, P. Comparison of Etest with agar dilution for antimicrobial susceptibility testing of *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Clin. Microbiol.*, v.32, n.6, p.1586-1588, 1994.
34. TOLEDO, G. L.; OVALLE, I. I. *Estatística básica*. São Paulo: Atlas, 1981.
35. CAMPOS, H. *Estatística experimental não-paramétrica*. 4.ed. Brasil, 1983.
36. BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST/Aids. *Cultura, isolamento e identificação de Neisseria gonorrhoeae*. Brasília: M.S., 1997. p.9-44, (Série Telelab).
37. DYCK E.V.; MEHEUS A.Z.; PIOT P. *Laboratory diagnosis of Sexually transmitted diseases*. World Health organization. Genebra. 1999. (1). p.1-21.
38. NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; *Ninth Information Supplement*. M100-S9, v.19, n.1, p.104, 1999.
39. ROBERTS, M.C.; CHUNG, W.O.; ROE, D. *et al.* Erythromycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* and oral commensal *Neisseria spp* carry known rRNA methylase genes. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, p.1367-1372, 1999.
40. DILLON, J.A.; RUBABAZA, J.P.A.; BENZAKEN A.S. *et al.* Reduced susceptibility to Azithromycin and high percentages of Penicillin and Tetracycline Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Manaus, Brazil, 1998. *Sex. Transm. Dis.*, v.28, n.9, p.521-526, 2001.
41. YE S.Z.; WANG Q.Q.; SU X.H. *et al.* Epidemiological and bacteriological characteristics of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*; 24(2):119-22, 2003.
42. KOBAYASHI I.; KANAYAMA A.; SAIKA T. *et al.* Tendency toward increase in the frequency of isolation of beta-lactamase-nonproducing *Neisseria gonorrhoeae* exhibiting penicillin resistance, and recent emergence of multidrug-resistant isolates in Japan. *J Infect Chemother.* 9(2):126-30, 2003.
43. BALA M.; RAY K.; KUMARI S. Alarming increase in ciprofloxacin and penicillin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates in New Delhi, India. *Sex Transm Dis.* 30(6):523-5, 2003 30(6):523-5
44. RAHMAN M.; SULTAN Z.; MONIRA S. *et al.* Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Bangladesh (1997 to 1999): rapid shift to fluoroquinolone resistance. *J Clin Microbiol.*, 40(6):2037-40, 2002.
45. FENTON K.A.; ISON C.; JOHNSON A.P. *et al.* Ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales in 2002. *Lancet.* 361(9372):1867-9, 2003.
46. BAUER H.M.; BOLAN G.; WANG S.A. *et al.* Increases in Fluoroquinolone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* - Hawaii and California, 2001. . 2002.
47. ANNUAL REPORT OF THE AUSTRALIAN GONOCOCCAL SURVEILLANCE PROGRAMME, 2001. *Commun Dis Intell.* 26(2):242-7, 2002
48. ARREAZA L.; VAZQUEZ F.; ALCALA B. *et al.* Emergence of gonococcal strains with resistance to azithromycin in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 51(1):190-1, 2003.
49. SOSA J.; RAMIREZ-ARCOS S.; RUBEN M. *et al.* High percentages of resistance to tetracycline and penicillin and reduced susceptibility to azithromycin characterize the majority of strain types of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Cuba, 1995-1998. *Sex Transm Dis*, 30(5):443-8, 2003.
50. NG L.K.; MARTIN I.; LIU G.; BRYDEN L. Mutation in 23S rRNA associated with macrolide resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 46(9):3020-5, 2002.
51. COUSIN S. L.; WHITTINGTON W.L.; ROBERTS M.C. Acquired macrolide resistance genes and the 1 bp deletion in the mtrR promoter in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Antimicrob Chemother.* 51(1):131-3, 2003.
52. World Health Organization. *Management of sexually transmitted diseases*. World Health Organization.
- WHO/UNAIDS 1997;WHO/GPA/94.1Rev.1.

Endereço para correspondência:

WILLIAM ANTUNES FERREIRA

Av. Constantino Nery, 2533. Condomínio Residencial Maria da Fé, Bloco B, Ap. 704, São Geraldo CEP 69050-001 – Manaus – Amazonas – Brasil.
E-mail: willant@horizon.com.br

Recebido em: 07/06/04

Aprovado em: 08/07/04

**PUBLICAR EM PERIÓDICOS
CIENTÍFICOS BRASILEIROS
É VITAL PARA NOSSA SOBERANIA.**