

SUSCEPTIBILIDADE DE CEPAS DE *NEISSERIA GONORRHOEAE* AOS ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO DE URETRITES E CERVICITES GONOCÓCICAS EM AMBULATÓRIO DE DST DE MANAUS - BRASIL

SUSCEPTIBILITY OF *NEISSERIA GONORRHOEAE* STRAINS TO THE ANTIBIOTICS USED FOR TREATMENT OF URETHRAL AND CERVICAL DISCHARGE AT A STD AMBULATORY IN MANAUS - BRAZIL

William A. Ferreira¹; José Carlos G. Sardinha²; Antonio P. M. Schettini³; Cristina M. Ferreira⁴; Adele S. Benzaken⁵

RESUMO

Background: A gonorréia ainda é uma doença importante em todo o mundo com incidência estimada em 62 milhões de casos. Embora este número esteja declinando nos países desenvolvidos, ainda continua sendo um grave problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, principalmente devido as complicações clínicas que pode causar e pela capacidade de intensificar a transmissão do HIV. O surgimento de cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes aos antibióticos tem sido relatado em vários países e passou a ser um fator a mais de preocupação para os órgãos de vigilância epidemiológica. **Objetivo:** No presente estudo, utilizamos o teste de antibiograma por difusão em disco para avaliar a susceptibilidade de isolados de *N. gonorrhoeae* aos antibióticos indicados para o tratamento da uretrite e cervicite gonocócica em ambulatório de DST em Manaus. **Resultados:** Após a aplicação dos testes, verificamos que das 249 amostras investigadas, 175 (70,2%) foram resistentes a tetraciclina seguido de 56 (22,4%) à penicilina e 1 (0,4%) à eritromicina. Sensibilidade reduzida foi detectada em 29 (11,6%) isolados testados contra cefoxitina e 12 (4,8) à eritromicina. Sensibilidade de 100% dos isolados foi observada para ceftriaxona, cefotaxima, ciprofloxacina e ceftazidima. **Conclusão:** Os elevados percentuais de resistência detectados, principalmente para tetraciclina e penicilina, enfatizam as recomendações do não uso desses fármacos para o tratamento de gonorréia complicada ou não. Os índices de sensibilidade reduzida à cefoxitina e eritromicina, indicam a necessidade de cautela no uso de cefalosporinas de segunda geração e macrolídeos para tratamento dessa doença. Torna-se evidente também, a necessidade de um monitoramento clínico/laboratorial efetivo e constante da resistência da *N. gonorrhoeae* aos antibióticos empregados no tratamento para as atuais e futuras ações de controle dessa doença.

ABSTRACT

Background: Gonorrhea is still an important disease all over the world with an incidence of 62 million cases. Although this number is declining in developed countries, the disease is still a serious public health problem in the developing countries, mainly due to clinical complications and the capacity to intensify the transmission of HIV. The appearance of strains of *N. gonorrhoeae* resistant to antibiotics has been reported in several countries and this has become an additional concern for the organs of epidemic surveillance. **Objective:** In the present study, we used disk diffusion test to evaluate the susceptibility of isolates of *N. gonorrhoeae* to the antibiotics employed for the treatment of urethral and cervical discharge at a DST clinic in Manaus. **Results:** Of the 249 samples investigated samples, 175 (70,2%) were resistant to tetracycline, 56 (22,4%) to penicillin and 1 (0,4%) to erythromycin. Reduced sensibility was detected in 29 (11,6%) isolates tested against cefoxitin and 12 (4,8) to erythromycin. Sensibility of 100% of the isolates was observed for ceftriaxon, cefotaxin, ciprofloxacina and ceftazidim. **Conclusion:** The high levels of resistance detected, specially for tetracycline and penicillin, emphasize the recommendations for not using these drugs for the treatment of gonorrhea complicated, or not. Reduced sensibility to cefoxitin and erythromycin, calls for caution in the use of second generation cefalosporins and macrolides for treatment of that disease. Current and future control measures will also depend on a permanent and effective clinical and laboratory monitoring of *N. gonorrhoeae* resistance to antibiotics

ISSN: 0103-0465

DST - J bras Doenças Sex Transm 13(6):36-40, 2001

INTRODUÇÃO

A estimativa global de casos novos de gonorréia em adultos no ano de 1999 foi de 62 milhões. Embora este número esteja declinando a partir do início dos anos 80 nos países desenvolvidos, a gonorréia ainda continua sendo um grave problema de saúde pública para os países em desenvolvimento não só pelos números que apresenta mas também pela intensificação do risco da transmissão do HIV e da possibilidade de complicações como doença pélvica inflamatória, infertilidade, conjuntivite e outras, levando a graves conseqüências médicas e psicológicas às populações acometidas^{1, 2, 3, 4}.

O surgimento de cepas resistentes a penicilina (1976) e a tetraciclina (1985) chamam atenção para a capacidade do gonococo de desenvolver diferentes mecanismos de resistência aos agentes antimicrobianos^{5, 6}. Desde então, um número crescente de cepas

¹ Farmacêutico-Bioquímico da Fundação Alfredo da Matta e Mestre em Patologia Tropical, formado pela Universidade do Amazonas.

² Médico dermatologista da Fundação Alfredo da Matta, formado pela Universidade do Amazonas;

³ Médico dermatologista da Fundação Alfredo da Matta, Mestre em Patologia Tropical, formado pela Universidade do Amazonas e especialista em dermatologia pela Universidade Federal Fluminense.

⁴ Farmacêutica- Bioquímica do Centro e Hematologia do Amazonas, Mestre em Patologia Tropical formado, pela Universidade do Amazonas;

⁵ Médica ginecologista da Fundação Alfredo da Matta formado pela Universidade do Amazonas e especialista em ginecologia pela Sta. Casa do Rio de Janeiro.

ÓRGÃO FINANCIADOR OU DE APOIO:

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.

resistentes ou com sensibilidade reduzida a estes antibióticos e a outros como ceftriaxona, ciprofloxacina e azitromicina tem sido relatada em diferentes regiões do planeta^{7, 8, 9, 10, 11}.

No Brasil, no início dos anos oitenta, já se detectava a existência de cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a penicilina e tetraciclina mediada por plasmídeo ou por cromossomo. Os primeiros casos descritos de PPNG ocorreram na cidade de Recife (1983), São Paulo e no Rio de Janeiro (1985)^{12, 13, 14} enquanto que foram relatadas nas cidades de Belo Horizonte (MG) e Florianópolis (SC) gonococos com resistência a tetraciclina^{15, 16}.

Programas de vigilância epidemiológica que utilizam testes laboratoriais padronizados para o monitoramento da suscetibilidade da *N. gonorrhoeae* aos antibióticos já estão implantados em várias regiões do planeta, principalmente nos países desenvolvidos, contribuindo com o fornecimento de dados necessários para o controle e vigilância de uma doença altamente infecciosa e de elevado risco para a propagação do vírus HIV.

OBJETIVOS

- Determinar a suscetibilidade de amostras de *N. gonorrhoeae* a antibióticos comumente utilizados para tratamento da gonorréia na Fundação Alfredo da Matta (Manaus - Amazonas).

Objetivos específicos

- Verificar os níveis de sensibilidade, sensibilidade reduzida e resistência, das amostras de *N. gonorrhoeae* aos seguintes antibióticos: penicilina, tetraciclina, ciprofloxacina, cefoxitina, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima e eritromicina.
- Verificar a possível utilização do método de na rotina laboratorial para o controle e vigilância epidemiológica da *Neisseria gonorrhoeae*.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Delineamento: Estudo de prevalência, transversal, com componentes analíticos.

Critérios de Inclusão

- Pacientes que concordaram, espontaneamente, em participar do estudo;
- Pacientes que apresentavam sinais e sintomas clínicos sugestivos de uretrite e ou cervicite causados por *N. gonorrhoeae*;
- Pacientes que tiveram o diagnóstico clínico de uretrite e ou cervicite causado por *N. gonorrhoeae* confirmado através de procedimentos e técnicas laboratoriais padronizados (crescimento em meios seletivos, provas de catalase, oxidase e fermentação de cabodratos).

Critérios de Exclusão

- Pacientes que não tiveram diagnóstico clínico de uretrite e ou cervicite causados por *N. gonorrhoeae* confirmado por técnicas laboratoriais padronizadas (crescimento em meios seletivos, provas de catalase, oxidase e fermentação de cabodratos);
- Pacientes em período menstrual;
- Pacientes que estivessem fazendo uso de qualquer tipo de medicamento antimicrobiano no momento da consulta ou até 7 dias antes da coleta do material biológico.

Amostra: 254 cepas de *N. gonorrhoeae* isoladas no período entre fevereiro a dezembro de 1999, em pacientes de ambos os sexos, sem limite de idade, que compareceram espontaneamente ao Serviço de DST da Fundação Alfredo da Matta de Manaus (AM).

Cepa de Controle: ATCC 49226 e ATCC 49468 obtidas da American Type Culture Collection (ATCC - University Blvd, Manassas, VA 20110-2209 USA).

Análise estatística: Através de tabelas de frequência e gráficos, utilizando-se o Epi-Info 6.0 para o cálculo das médias e desvio padrão. Para os dados quantitativos, foi utilizado o teste de T-student, e para os dados qualitativos, o teste de Qui-quadrado de Pearson, testando o nível de associação com uma significância de 5% ($\alpha=0,05$)^{17, 18}.

Isolamento e Identificação das Cepas de *N. gonorrhoeae*:

As amostras coletadas foram isoladas e identificadas de acordo com os procedimentos de rotina descritos no manual do Ministério da Saúde¹⁹, Van Dick e colaboradores²⁰.

Teste de suscetibilidade aos antibióticos:

O teste de suscetibilidade, os critérios para a interpretação dos halos e para a classificação de resistência mediada por plasmídeo foram feitos seguindo as determinações de Van Dick e colaboradores²⁰, NCCLS²¹, CDC²² e NCCLS²³.

RESULTADOS

Inicialmente foram obtidas 254 amostras de secreção uretral e ou cervical dos pacientes que apresentaram suspeita clínica de uretrite ou cervicite gonocócica. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a amostra passou a ser constituída por 249 pacientes resultando em 249 isolados de *N. gonorrhoeae*. Dos pacientes estudados 185 (74,3%) eram do sexo masculino e 64 (25,7%) do sexo feminino (Tabela 1) e entre os 247 que informaram a idade, a faixa etária média foi de 23 anos com a idade mínima de 12 e máxima de 58 (Tabela 2).

TABELA 1
Distribuição da Frequência em Relação ao Sexo dos Pacientes com Uretrite e Cervicite gonocócica

Sexo	n	%
Masculino	185	74,3
Feminino	64	25,7
Total	249	100,0

TABELA 2
Distribuição da Frequência da População de Estudo em Relação a Faixa Etária

Idade (anos)	n	%
De 10 a 18	67	27,1
De 19 a 28	138	55,9
De 28 a 38	33	13,4
Mais de 38	9	3,6
Total	247	100,0

Média: 23 anos; Desvio Padrão: 7,07; Mín.: 12 anos; Máx.: 58 anos

Em relação aos resultados obtidos com o teste de suscetibilidade por difusão em disco com as cepas de *N. gonorrhoeae* e distribuição de acordo com a resistência (R), sensibilidade reduzida (SR) e sensível (S), observamos que duas (0,8%) das cepas testadas foram sensíveis a todos os antibióticos utilizados no estudo. Todas as cepas testadas foram sensíveis à ceftriaxona, ceftazidima, cefotaxima, ciprofloxacina. Em relação à tetraciclina, 175/249 (70,2%) dos isolados foram resistentes a este antibiótico, seguido de 56/249 (22,4%) à penicilina, e 1/249 (0,4%) à eritromicina. Sensibilidade reduzida das cepas à penicilina foi observada em 175/249 (70,2%), em 72/249 (28,9%) à tetraciclina, em 29/249 (11,6%) à cefoxitina, e em 12/249 (4,8%) à eritromicina (Tabela 3).

TABELA 3
Resultados Observados com o Teste de Suscetibilidade por Difusão em Disco Nas Amostras de *Neisseria gonorrhoeae*

Antibiótico (mg) ^a	Resistentes		Sens. Reduzida		Sensível	
	n	%	n	%	n	%
Cefoxitina 30mg	0	0,0	29	11,6	220	88,3
Ceftriaxona 30mg	0	0,0	0	0,0	249	100
Ceftazidima 30mg	0	0,0	0	0,0	249	100
Cefotaxima 30mg	0	0,0	0	0,0	249	100
Ciprofloxacina 5mg	0	0,0	0	0,0	249	100
Eritromicina 15mg	1	0,4	12	4,8	236	94,7
Penicilina 10UI ^b	56	22,4	175	70,2	18	7,2
Tetraciclina 30mg	175	70,2	72	29,3	2	0,8

^a – Concentração em microgramas; ^b – Concentração em Unidades Internacionais.

A associação entre os antibióticos tetraciclina e penicilina quanto ao teste de suscetibilidade está representada na Tabela 4 onde a resistência simultânea à tetraciclina e penicilina foi observada em 41 (23,4%) das cepas de *N. gonorrhoeae*, a sensibilidade reduzida em 52 (71,3%) e duas (0,8%) das cepas testadas apresentaram sensibilidade simultânea a ambos os antibióticos.

TABELA 4
Associação entre os Antibióticos Tetraciclina e Penicilina Quanto ao Teste de Suscetibilidade por Difusão em Disco nas Amostras de *Neisseria gonorrhoeae*

Penicilina	Resistente		Sens. Reduzida		Sensível		Total
	n	%	n	%	n	%	
Resistente	41	23,4	15	20,5	0	0	56
Sens. Reduzida	123	70,3	52	71,3	0	100,0	175
Sensível	11	6,3	5	8,2	2	0	18
Total	175	100,0	72	100,0	2	100,0	249

Em relação as cepas de *N. gonorrhoeae* que apresentaram resistência a penicilina e tetraciclina mediada por plasmídeo, dos 56 (22,4%) resistentes a penicilina, 24 (42,8%) tiveram halo de suscetibilidade com diâmetro inferior a 19mm, portanto, cepas PPNG. Dos 175 (70,2%) isolados resistentes à tetraciclina 80 (45,7%) também apresentaram halo de suscetibilidade inferior a 19mm, sendo classificados como cepas TRNG (Tabela 5).

TABELA 5
Distribuição das cepas de *N. gonorrhoeae* Resistentes A Penicilina e Tetraciclina mediada por plasmídeo (PPNG e TRNG)

Antibiótico	n		%		Total	
	TRNG	PPNG	TRNG	PPNG	N	%
Tetraciclina	80	-	45,7	-	175	70,2
Penicilina	-	24	-	42,8	56	22,4

Obs: A determinação dos isolados PPNG e TRNG foi realizada de acordo com as recomendações do National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS,1999).

DISCUSSÃO

Após a aplicação dos testes de suscetibilidade com os isolados obtidos na Fundação Alfredo da Matta, verificamos altos índices de resistência à tetraciclina (70,2%) e penicilina (22,4%). Entre os isolados tetraciclina resistentes, 45,7% foram TRNG, já os isolados penicilina resistentes, 42,8% se mostraram PPNG. Valores semelhantes de resistência à tetraciclina e penicilina tem sido observado em várias outras regiões do planeta inclusive na América do Sul e Caribe ^{7, 12, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33}. No Brasil, isolados de *N. gonorrhoeae* produtoras de penicilinase e com resistência cromossômica à penicilina e tetraciclina tem sido relatados desde de 1984 ^{12, 15, 14, 3, 4, 35}.

Em Manaus, ³⁶ também observaram altos índices de resistência a estes mesmos antibióticos quando estudaram isolados de *N. gonorrhoeae* obtidos no mesmo serviço (FUAM) em 1998 e ambos os trabalhos refletem altos índices de resistência a estas drogas, confirmando as recomendações da OMS e CDC para o não uso dos mesmos para o tratamento da gonorréia e sim e apenas, para nível de avaliação e controle epidemiológica.

Em relação às cefalosporinas, curiosamente 11,6% das cepas apresentaram sensibilidade reduzida à cefoxitina, provavelmente isto é devido a uma maior utilização desse antibiótico em nosso meio e reforça a necessidade de um monitoramento constante das cefalosporinas de segunda e terceira geração para a detecção de isolados com resistência emergente a este grupo de antibióticos ^{37, 38}, concordam com este argumento ao afirmarem que as cefalosporinas são drogas utilizadas em larga escala e de modo excessivo a nível hospitalar, provocando com isto, risco do desenvolvimento de resistência.

Estudos com amostras de gonococos realizados em países como Austrália e Chile, utilizando cefalosporinas de segunda e terceira geração, tem demonstrado a eficiência destes antibióticos, não se observando resistência nas amostras estudadas ^{7, 39, 40}. Porém, ³¹ analisando a suscetibilidade em 224 com trabalhadores do sexo, em Dhaka (Bangladesh), observaram valores de 11,7% de sensibilidade reduzida à cefuroxima e 1% de resistência à ceftriaxona.

Em relação a eritromicina, detectamos que 11 (4,8%) das amostras testadas apresentaram sensibilidade reduzida a este antibiótico e 1 (0,4%) resistência. Este fato pode significar o desenvolvimento de resistência ou sensibilidade reduzida de derivados da eritromicina como a azitromicina. O surgimento de resistência a eritromicina e correlatos já tem sido detectada em alguns países, inclusive, da América do Sul. ^{41,42}, avaliaram a atividade antimicrobiana da eritromicina, e azitromicina associada à doença pélvica inflamatória gonocócica, detectaram que a atividade da azitromicina, *in vitro*, era maior que da eritromicina.

Em um estudo multicêntrico entre Estados Unidos e Uruguai, foi relatado Roberts et al. (1999), relataram o aparecimento de dois isolados de *N. gonorrhoeae* resistentes à eritromicina (MIC

4,0 a 16,0 mg/ml) e também duas amostras com sensibilidade reduzida (MIC 1,0 a 4,0mg/ml) à eritromicina quando estudavam cepas originadas do Uruguai⁸. Segundo³⁶, quando estudaram 81 isolados obtidos na Fundação Alfredo da Matta de Manaus (Brasil) em 1998, detectaram sensibilidade reduzida de 23 dos isolados à azitromicina.

De acordo com^{37,43}, mencionam em seus estudos, que a combinação de fatores como falta de controle na venda destes antibióticos nas farmácias, falta de um acompanhamento médico para o tratamento de dessa patologia, a auto medicação e o baixo custo, podem contribuir de forma significativa para o surgimento de resistência não só do gonococo como para outras bactérias importantes à saúde pública. Em Manaus, a Fundação Alfredo da Matta os antibióticos de primeira escolha atualmente utilizados para o tratamento estão a ciprofloxacina associado ao tianfenicol e azitromicina (trochominíase e infecção por *Chlamydia*), ofloxacina e ceftriaxona (gravidas). Mesmo assim ainda existe a possibilidade do uso de antibióticos como tetraciclina, penicilina e ampicilina para o tratamento da gonorréia tanto na capital como no interior do estado.

Este fato foi comprovado por⁴⁴, quando avaliaram os procedimentos adotados pelos atendentes de farmácias em 130 drogarias diante de "pacientes" (acadêmicos de medicina) com queixas simuladas de DSTs (corrimento uretral, vaginal e úlceras) na cidade de Manaus (Amazonas – Brasil), onde 76,87% dos atendentes das farmácias orientaram para o uso de antibióticos como, penicilina e derivados, tetraciclina.

Vários autores ressaltam a necessidade da elaboração de normas de controle e programas de vigilância epidemiológica para a detecção do surgimento de microorganismos resistentes ou com sensibilidade reduzida a antibióticos. Particularmente no caso da *N. gonorrhoeae*, devido a grande capacidade que esta bactéria tem de desenvolver resistência aos antibióticos, fica mais evidente ser imperioso a criação e elaboração de mecanismos de controle, não só a nível de educação em saúde, como também para elaboração de novos esquemas de tratamento padronizado^{34, 35, 37, 45}.

CONCLUSÃO

Nosso estudo demonstrou 94,3% de amostras de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a antibióticos como tetraciclina (70,2%), penicilina (22,4%), eritromicina (0,4%), e que já não são utilizadas nas rotinas atuais de tratamento recomendadas pelo Ministério da Saúde, mas que ainda são amplamente utilizadas em auto-medicação ou por indicação não recomendada.

Não identificamos cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a antibióticos como ciprofloxacina e ceftriaxona, que são indicadas como tratamento de primeira escolha pelo Ministério da Saúde nos programas de controle de DST no tratamento de uretrites e cervicites gonocócica. O método laboratorial utilizada no presente estudo, mostrou resultados semelhantes a de outros autores que utilizaram outros métodos mais dispendiosos. Acreditamos que o mesmo é um importante instrumento dentro da estratégia de monitoramento da sensibilidade da *Neisseria gonorrhoeae* aos antibióticos utilizados na prática clínica.

Os altos índices de resistência das amostras à tetraciclina e penicilina, confirmam as recomendações dos órgãos de vigilância, do não uso desses antibióticos para o tratamento de uretrites e cervicites cusadas pela *Neisseria gonorrhoeae*.

AGRADECIMENTOS

Dr. Aluysio Albuquerque Silva Júnior;
Prof. Dr. Evandro Ribeiro Mesquita;

Dr. Enrique Galbán García;
Prof. Dra. Ivete Rolland;
Prof. Dra. Jo-Ann R. Dillon;
Dra. Joan R. Knapp;
Prof. Dr. Luiz Antonio de Oliveira;
Dr. Ronaldo Derzy Amazonas;
Prof. Dr. Luiz Ferreira;
Centro de Controle de Doenças e Prevenção (CDC-USA – Atlanta);
American Type Culture e Collection (USA);

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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, 2860-2864, 1993
2. MOSS, G. B., OVERBAUGH, J., WELCH, M. et al. Human Immunodeficiency Virus DNA in Urethral Secretions in Men: Association with gonococcal urethritis and CD⁴ cell depletion. J. Infect. Dis., USA, 1469-1474, 1995
3. WISDOM, A., HAWKINS, D. A. Diagnóstico em cores: Doenças Sexualmente Transmissíveis. 2. ed. São Paulo, Artes Médicas, 1998. p.269
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global prevalences and incidences of select curable sexually transmitted diseases: overview and estimates. WHO/GPA/STD, p.1-26, 2000
5. ASHFORD, W.A., GOLASH, R.G., HEMMING, V.G. Penicillinase-Producing *Neisseria gonorrhoeae*. Lancet. USA, v.2, n.2, p.675 – 658, 1976
6. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). National Center for HIV/STD and TB Prevention. Division of Sexually Transmitted Diseases. Prevention Guidelines for Treatment of Sexually Transmitted Diseases. USA, v.47, n.1, p.1-118. 1998
7. 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
8. 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. n.43, v.6, p.1367-72. 1999
9. MORBIDITY & MORTALITY WEEKLY REPORT (MMWR). Fluoroquinolone-Resistance in *Neisseria gonorrhoeae*, Hawaii, 1999, and Decreased Susceptibility to Azithromycin in *N. gonorrhoeae*, Missouri, 1999. Centers for Disease Control, USA. n. 49, v.37, p. 833-837. 2000
10. SU, X. ; LIND I. Molecular basis of high-level ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* strains isolate in Denmark from 1995 to 1998. Antimicrob Agents Chemother . n.45, v.1, p.117-23. 2001
11. LESMANA, M., LEBRON, C.I., TASLIM, D. ET AL. In vitro antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Jakarta, Indonesia. Antimicrob Agents Chemother. n.45, v.1, p.359-62. 2001
12. MAGALHÃES, M. Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* causing urethritis in Brazil. A case report. Rev. Bras. Pat. Clin., Brasil, v.20, p.116-117, 1984
13. LOMBARDI, C., SIQUEIRA L.F.G., SANTOS JR., M.F.Q. et al. *Neisseria gonorrhoeae* Produtora de Penicilina. Primeira Cepa isolada em São Paulo (Brasil). Rev. Saúde Públ. Brasil, n.19, p.374-376. 1985
14. MAGALHÃES, M. Resistência Cromossômica à Penicilina em *Neisseria gonorrhoeae* Rev. Microbio. Brasil. n.18, v.3, p.219-223. 1987
15. ANTUNES, G.S., DAMACENO, C.A.V., CISALPINO E.O. Perfil de Suscetibilidade de *Neisseria gonorrhoeae* a Antimicrobianos em Belo Horizonte, MG. Rev. Microbiol., Brasil, n.15, v. 4. p. 217-221
16. SMANIA JR., A., GIL, M.L., SMANIA, E.F.A. et al. Resistência de Agentes Antimicrobianos de Amostras de *Neisseria gonorrhoeae* isoladas em Florianópolis (SC). Rev. Microb., Brasil. n.22, v.4, p.308-312
17. TOLEDO, G.L., OVALLE, I.I. Estatística Básica. São Paulo. Atlas, 1981
18. CAMPOS, H. Estatística Experimental não Paramétrica, 4. ed. Brasil, 1983
19. MINISTÉRIO DA SAÚDE, PROGRAMA NACIONAL DE DST/AIDS. Cultura, Isolamento e Identificação de *Neisseria gonorrhoeae*. Brasil.p.1-72. 1997. Serie Telelab.
20. VAN DYCK, E., MAHEUS, A. Z., PIOT, P. Laboratory Diagnosis of Sexually Transmitted Diseases. World Health Organization. Switzerland, cap.1, p1-21, 1999

21. NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS (NCCLS). Performance Standard for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. USA, M2-A6. v.17, n.1, p.26, 1997
22. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Antimicrobial Susceptibility Testing of Neisseria Gonorrhoeae; Disk Diffusion Method, Atlanta, USA, 1998
23. NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARD (NCCLS). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Ninth Information Supplement. M100-S9, v.19, n.1, p.104, 1999
24. VARGAS, C. I., OLGA, M., VELA, M. C. et al. Susceptibilidad de aislamientos de Neisseria gonorrhoeae a la penicilina y a la tetraciclina. Biomedica. Colombia., v.16, n.3, p.212-16, 1996
25. KNAPP, J. S., FOX, K. K., TREES, D. L. et al. Fluroquinolones resistance in Neisseria gonorrhoeae. Emerg. Infect. Dis., USA, v.3, p.33-39, 1997
26. HARNETT, N., BROWN, S., TERRO, R., et al. High-level tetracycline-resistant Neisseria gonorrhoeae in Ontario, Canada: Investigation of a cluster of isolates, showing chromosomally mediated resistance to penicillin combined with plasmid-mediated resistance to tetracycline. J. Infect. Dis., USA., v.176, n.5, p-1269-76, 1997
27. 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.371-5, 1997
28. CASTILLO, M.C., SAAD, O.A., NADER, O.M. et al. Evaluation of the Standardized Disk Diffusion Antibiotic Susceptibility Test Methods by Using Strains of Neisseria gonorrhoeae from Tucuman, Argentina. Biol. Pharm. Bull. n.20, v.9, p.1010-1012
29. GUYOT, A., JERRET, B., SANVEE, L. et al. Antimicrobial resistance of Neisseria gonorrhoeae in Liberia. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., United Kingdom, v.92,n.6,p.670-4, 1998
30. 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.428-32, 1998
31. 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.1130-6, 1999
32. CARBALLERO, L.R., GIRALDO, A., PUENTE, S. et al. Antimicrobial Susceptibility of Neisseria gonorrhoeae Strains Determined by Disk Diffusion. Rev. Cubana Med. Trop. n.51, v.2, p.116-119, 1999
33. FERNANDES C. M. F., GALARZA, P., SPARO, M., BUSCEMI, L. et al. Characterization of an outbreak of tetM-containing Neisseria gonorrhoeae in Argentina. Int. J. STD & AIDS, Royal Society of Medicine, v.10, n.3, p.169-173, 1999
34. SIQUEIRA, L. F. G. Aspectos fenotípicos e epidemiológicos de cepas de Neisseria gonorrhoeae produtoras de penicilinase (PPNG) isoladas na cidade de São Paulo. Tese apresentada ao Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, Brasil, Localizador BR67.1/614.547*4;BR67.1/Dr23.p.124. 1993
35. 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, Localizador BR67.1/LD74, p.153, 1995
36. DILLON JO-A.; RUBABAZA J. P.; 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. Sexually Transmitted Diseases. Vol. 28, n. 9. p. 521-525.
37. DALLABETA, G., LEGA, M., LAMPETEY, P. Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Manual de Planejamento e Coordenação de Programas. Belo Horizonte: Te Corá Goddel., 1996. p.324
38. REESE, R. E., BETTS, R. F. Manual de Antibióticos. 2. ed. Médica e Científica, Rio de Janeiro, 1995, p.633
39. TAPSALL, J. W., SHULTS, T. R., PHILLIPS, E. A. The sensitivity of 173 Sydney isolates of Neisseria gonorrhoeae o cefpodoxime and other antibiotics used to treat gonorrhoeae. Pathology. Austrália, v.27, n.1, p.64-6, 1995
40. JIMÉNES, V. P., TETREZA, M. S. A. T., MARTINEZ, J. et al. Actividad comparativa in vitro de una nueva cefalosporina RO-15870: cefatamet; en relación a 5 antimicrobianos de uso oral frente 107 cepas de Neisseria gonorrhoeae. Rev. Chil. Infectolog., v.6, n.3, p.158-62, 1998
41. BERLANGIERI, P., CANTORI, L. W. A., BLANCO, J. T. et al. W. Azitromicina en el tratamiento de uretritis agudas: primer estudio multicéntrico nacional de eficacia clínico-microbiológica. Rev. Méd., Uruguay, v.12, n.1, p.6-13, 1996
42. RICE, J. R., KNAPP, J. S. Susceptibility of Neisseria gonorrhoeae associated with Pelvic Inflammatory Disease to Cefoxitin, Ceftriaxone, Clindamicin, Gentamicin, Doxycycline, Azitromicin and Other Antimicrobial Agents. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, p. 1688-1691, 1994
43. FREITAS, C. C., FREITAS, A. G. Antibióticos. Medidas Preventivas da resistência da Neisseria gonorrhoeae às fluroquinolonas. J. bras. Doenças Sex. Transm., Brasil, v.9, n.2, p.46-48, 1997
44. MONTEIRO, J. B., SAID, A. M. C., NESTOR, M. A. et al. O atendimento às Doenças Sexualmente Transmissíveis: Procedimento adotados pelos Atendentes de Farmácias e Derogarias na Cidade de Manaus. J. Bras. Doenças Sex. Trans., Brasil, v.9, n.3, p.42 - 45, 1997
45. ISON, C. A. Antimicrobial agents and gonorrhoeae: therapeutic choice, resistance and susceptibility testing. Genitourin Med., United Kingdom, v.72, n.4, p.253-257, 1996

Endereço para correspondência

William Antunes Ferreira

Av Constantino Nery, 2533. Condomínio Residencial Maria da Fé, bloco B, Apt. 704, Chapada, CEP 69050-001, Manaus – Amazonas – Brasil. Telefone: (0xx) 92 635-6472 – Celular: 9116-1516, E-mail: wafnet@osite.com.br

DST 4 - MANAUS - 2002

1 a 4 de setembro

www.fuam.am.gov.br/congressodst