ROWERSAN CABRAL SILVA

GONORREIA E SUA RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS

Ji-Paraná – 2019

ROWERSAN CABRAL SILVA

GONORREIA E SUA RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS: REVISÃO DE LITERATURA

Ji-Paraná – 2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Gerada automaticamente mediante informações fornecidas pelo(a) autor(a)

S729g Silva, Rowersan Cabral.

Gonorréia e sua resistência a antibióticos: revisão de literatura / Rowersan Cabral Silva. -- Ji-Paraná, RO, 2019.

30, p.

Orientador(a): Prof. Genival Gomes da Silva Júnior

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Centro Universitário São Lucas

1. Doença Sexualmente Transmissível (DST). 2. Uretrite Gonocócica. 3. Infecção Bacteriana. I. Silva, Rowersan Cabral. II. Título.

CDU 615.9

Bibliotecário(a) Alex Almeida CRB 11.853

SÃO LUCAS
EDUCACIONAL

ATA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

ATA N° 10/2019 DE APROVEITAMENTO DE ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO EM PERIODICO COMO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

No 20° dia do mês de novembro de 2019, foi realizada a avaliação de solicitação de aproveitamento de publicação em periódico científico, como Trabalho de Conclusão de Curso do acadêmico **Rowersan Cabral Silva**. O trabalho intitulado **"GONORRÉIA E SUA RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS: UMA REVISAO DE LITERATURA"** teve como Orientador professor **Genival Gomes da Silva Júnior** e foi publicado ou aprovado para publicação na Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research.

Após a verificação e análise, o trabalho foi aprovado com a nota 10,0 (dez) por ter sido publicado como Artigo Científico.

Rowersan Cabral Silva

ROWERSAN CABRAL SILVA

RC

ESPECIALISTA, RITA CRISTINA MARTINS

GONORREIA E SUA RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA[1]

ROWERSAN CABRAL SILVA[2]

RESUMO: A Gonorreia, também chamada blenorragia ou uretrite gonocócica, é uma infecção sexualmente transmissível causada pelo agente etiológico *Neisseria gonorrhoeae.* Sua principal complicação é a disseminação fácil e rápida, podendo ser transmitida por via parenteral ou sexo vaginal, anal e oral desprotegido. Nos homens, os sintomas podem variar desde ardor ao urinar, corrimento uretral, dor nos testículos e inflamação do epidídimo. Nas mulheres, os sintomas mais presentes são ardor ao urinar, corrimento vaginal, hemorragias vaginais e dor pélvica, a complicação mais grave é a Doença Inflamatória Pélvica. Se não for diagnosticada e tratada corretamente, a gonorreia pode se espalhar pelo organismo gerando artrite séptica, endocardite, conjuntivite e infertilidade feminina e masculina. As formas de se diagnosticar a gonorreia se dão por meio de bacterioscopia com coloração de gram ou cultura bacteriana específica. O tratamento da gonorreia vem sofrendo alterações em todo o mundo, pois essa bactéria tem se demonstrado muito resistente a uma gama de antibióticos utilizados para seu controle. Objetivou-se com o presente estudo avaliar o quadro clínico da gonorreia nos homens e nas mulheres, os métodos de diagnóstico atuais, seu tratamento apropriado, e a incidência de resistência a antibióticos que a *Neisseria gonorrhoeae* vem apresentando em todo mundo.
PALAVRAS-CHAVE: Gonorreia. IST. Infecção Bacteriana. Resistência Microbiana.

GONORRHEA AND ITS RESISTANCE TO ANTIBIOTICS: A LITERATURE REVIEW[1]

ROWERSAN CABRAL SILVA[2]

ABSTRACT: Gonorrhea, also called blennorrhagia or gonococcal urethritis, is a sexually transmitted infection caused by the etiological agent Neisseria gonorrhoeae. Its main complications are fast and easy dissemination, since it is transmitted by parenteral route or vaginal, anal and oral unprotected sex. In men, symptoms can range from burning urination, urethral discharge, and pain in the testicles to inflammation of the epididymis. In women, the most common symptoms are burning urination, vaginal discharge, vaginal bleeding and pelvic pain; the most serious complication is Pelvic Inflammatory Disease. If not properly diagnosed and treated, gonorrhea can spread throughout the body causing septic arthritis, endocarditis, conjunctivitis, and female and male infertility. Gonorrhea can be diagnosed by bacterioscopy with gram staining or specific bacterial culture. The treatment of gonorrhea has been changing worldwide, once this bacterium has been shown to be very resistant to a range of antibiotics used on its control. The aim of this study was to evaluate the clinical picture of gonorrhea in men and women, the current diagnostic methods, its appropriate treatment, and the incidence of antibiotic resistance that Neisseria gonorrhoeae has been presenting worldwide.
KEYWORDS: Gonorrhea, STI, bacterial infection, microbial resistance.

---

[1] Artigo apresentado no curso de Bacharel em Farmácia do Centro Universitário São Lucas como Pré-requisito para conclusão do curso, sob orientação do professor. Me Genival Gomes da Silva Júnior. E-mail: genival.junior@saolucas.edu.br

[2] Acadêmico do 8º semestre curso de Bacharel em Farmácia do Centro Universitário São Lucas de Ji-Paraná-RO. E-mail: rowersancabral@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A gonorreia é uma infecção sexualmente transmissível (IST) do trato urogenital, transmitida basicamente por relação sexual. Afeta primeiro as membranas mucosas do trato genital inferior e com menos frequência o reto, orofaringe e conjuntiva. É uma infecção bacteriana de manifestação clínica pleomórfica, que varia desde a ausência geral de sintomas até episódios de salpingite aguda, que é uma das causas mais comuns de infertilidade feminina no mundo. Além disso, é a principal causa de conjuntivite neonatal e epididimite aguda.

A gonorreia encontra-se entre as mais antigas doenças humanas conhecidas, existindo citações nos escritos chineses, na Bíblia cristã e em diferentes literaturas da antiguidade. Seu nome originou-se do grego gonos, que significa espermatozoide, mais rhoia, que remete ao corrimento, e foi Galeno (130- 200 d.C.) que assim a denominou, pela confusão do líquido purulento com sêmen. Neisser em 1879 descreveu o organismo, e Leistikow e Loeffler o cultivou em 1982, quando recebeu o nome de *Neisseria gonorrhoea*.

Muitas terapias foram tentadas, mas apenas com o aparecimento das sulfonamidas na década de 30 e a penicilina na década de 40, houve a disponibilidade de terapias eficazes. Porém, atualmente mesmo quando diagnosticada, essa infecção está sujeita a um alto índice de insucesso terapêutico que se deve pela grande plasticidade genética da *N. gonorrhoeae* para aquisição de genes de resistência. Essa infecção tem-se demonstrado de difícil controle na maior parte das populações em que se obtiveram estudos, apesar de haver uma terapêutica bactericida eficaz.

Desta forma, o presente estudo objetivou investigar o contexto dessa DST, dando ênfase nas características, diagnóstico e tratamento, e descrever sobre a resistência da *Neisseria Gonorrhoeae* a antibióticos comumente utilizados para seu tratamento.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A abordagem desse estudo é referente a uma revisão de literatura, utilizando artigos científicos, dissertações e teses, disponibilizadas online e selecionadas através

dos principais bancos de periódicos: Scielo, PubMed, Science-Direct e Google Acadêmico. Para tanto, foram utilizados variados trabalhos publicados preferencialmente nos últimos quinze anos, bem como aqueles publicados fora desse período que contemplaram a discussão da temática.

Ao final do levantamento bibliográfico como critério de inclusão foram utilizados os trabalhos que apresentaram relevância a temática abordada e os achados clínicos com aspectos farmacológicos fundamentais para tal desenvolvimento.

O método de busca, análise e seleção dos dados ocorreram nos idiomas espanhol, inglês e português, por meio da combinação das palavras-chave, conforme demonstrado na tabela 1.

Tabela 1: Distribuição do número de trabalhos encontrados por banco de periódicos online.

Termos	Scielo	Pubmed	Sci-D	Google Acad.
Gonorreia	390	18.470	190	5.530
DST	650	8.840	25,664	513.000
Infecção Bacteriana	350	102	199	73.800
Resistencia Microbiana	311	112	704	52.500

Legenda: SciELO = Scientific Electronic Library Online; Pubmed= National Library of Medicine; Sci-D = Science-Direct; Google Acad. = Google Acadêmico.

3. RESULTAOS E DISCUSSÃO

Segundo os dados da OMS, cerca de um milhão de infecções sexualmente transmissíveis (IST) são transmitidas por dia em todo mundo, como a sífilis, infecção clamidiana, tricomoníase e gonorreia.

O tratamento para a maioria dessas infecções é eficaz, com exceção da gonorreia, que na última década muitos autores relataram o surgimento de linhagens de *Neisseria Gonorrhoeae* resistentes aos antibióticos que são preconizados para seu tratamento. Por causa destes acontecimentos, a gonorreia está se tornando um problema de saúde pública em muitos países principalmente nos emergentes.

Entre 2005 a 2008, o número de ocorrências mundial de infecções gonocócicas em adultos entre 15 e 49 anos aumentou 21%. Além disso, foi relatado que ocorreram 106 milhões de novos casos de infecção por *N. gonorrhoeae* apenas em 2008. Essa incidência pode variar de acordo com as regiões geográficas, sendo que a região do Pacífico Ocidental, que abriga países como Camboja, Vietnã, Filipinas e República da Coreia, os quais apresentam um baixo IDH possuem a máxima taxa de incidência, com 42 milhões de casos novos em 2008.

A ausência de informações sobre a epidemiologia de infecção por *N. gonorrhoeae* é dificultada pelos raros estudos disponíveis que foquem na sua incidência e prevalência nacional e mundial. Outro motivo, é que tal infecção não está incluída na Lista Nacional de Doenças e Agravos de Notificação Compulsória, dessa maneira, muitas das informações disponíveis é fundamentado em estudos abrangendo apenas partes da população, o que seguramente não reflete o cenário mundial que é afetado por essa infecção.

3.1 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA.

A *N. gonorrhoeae* contamina tanto mulheres quanto homens e apresenta afinidade com as células da uretra e da endocérvix. Para que ocorra a fixação nas células da uretra, o microrganismo tem que resistir primeiramente à remoção mecânica do fluxo urinário e da secreção cervical. As estruturas presentes na superfície da célula bacteriana lhe oferecem uma grande capacidade de adesão ao tecido uretral. Dentre elas se destacam as seguintes estruturas, a pili tipo VI, as proteínas da família Opa e as porinas.

Após a etapa inicial de fixação, a bactéria inicia sua técnica de invasão tecidual pelo método de transcitose, mediada pelas proteínas Opa. Assim a infecção que era apenas nas células epiteliais, atinge o espaço intratecidual e nesse local será reconhecida pelas células inflamatórias, ativando a liberação do TNF-alfa.

Com a liberação do TNF-alfa acontecerá o processo de apoptose das células epiteliais ocasionando uma lesão tecidual. Além do mais, o TNF-alfa intensifica a

liberação de citocinas no local, das quais se deve destacar o papel da interleucina-8, que é responsável pela quimiotaxia neutrofílica.

Os sintomas da gonorreia se dão principalmente pela inflamação dos epitélios uretrais e endocervicais. No homem, o sintoma de disúria e secreção purulenta estão presentes em 90% dos casos, porém nas mulheres a maioria dos casos é assintomática, variando entre 50% a 80% dos casos.

Se não for diagnosticada e tratada a gonorreia pode evoluir para complicações sérias como: doença inflamatória pélvica (DIP), gravidez ectópica, aborto, oftalmia neonatal, infertilidade e infecção gonocócica disseminada.

3.2 QUADRO CLÍNICO NO HOMEM.

Nos homens, os sintomas e manifestações clínicas acontecem entre um período de 1 a 10 dias após a contaminação. Os sintomas e sinais podem ser assim esquematizados: primeiramente apresentam sensação de formigamento e prurido intrauretral com disúria. Dois a três dias após, surge fluxo uretral mucoso, que rapidamente se torna mucopurulento, com eliminação abundante e espontânea. As bordas do meato uretral ficam edemaciadas e a mucosa que a circunscreve apresenta-se eritematosa. A pele prepucial incha-se e pode apresentar fimose inflamatória a qual se acumula secreção uretral. É nesta fase inicial (uretrite anterior aguda) que existe a possibilidade de um diagnóstico fácil, que o médico deve intervir para evitar a disseminação da doença para a uretra posterior, trato urinário superior e outras partes mais distantes como próstata, deferentes e epidídimos.

As principais complicações nos homens são:

Balanopostite: É uma reação inflamatória da glande (balanite) e prepúcio (postite). A balanite pode ocorrer isoladamente e é comum o comprometimento simultâneo do prepúcio, já a balanopostite é caracterizada por eritema, edema, prurido, disúria, sangramento, erosão, ulceração da glande e presença de exsudato subprepucial. Os sintomas irritativos locais podem variar de acordo com a gravidade da infecção, e acredita-se que essas infecções crônicas podem gerar carcinoma de células escamosas do pênis.

Litrites: Infecção nas glândulas de Littré (glândulas acinosas que existem nas faces laterais e superiores da uretra esponjosa). O principal sintoma é representado por dor peniana aguda.

***Cowperites*:** Infecção nas glândulas de Cowper (glândulas acinosas que ficam entre a uretra membranosa e o bolbo). O principal sintoma é representado por dor perineal, que se acentua na defecação ou ao simples ato de sentar.

Prostatite: É a mais frequente das complicações da gonorreia, é composta por dor perineal, principalmente no término da micção e durante a defecação. Está associada a dor genital, dor ejaculatória, dor abdominal, desconforto no trato urinário inferior e disfunção erétil.

Epididimite: Sua sintomatologia é mal-estar geral e febre. A complicação maior da epididimite é a obstrução do canal epididimário, causando oligospermia e azospermia, levando a esterilidade masculina.

Uretrite: É caracterizado primeiramente por um leve desconforto na uretra, seguido de sensibilidade peniana grave, disúria, eliminação de secreção purulenta amarelo-esverdeada e frequência e urgência urinária.

3.4 QUADRO CLÍNICO NA MULHER.

Apesar da maioria das mulheres não sentirem sintomas quando estão com gonorreia, podem surgir os seguintes sinais: dor e ardor ao urinar, incontinência urinária, corrimento branco-amarelado e inflamação das glândulas de Bartholin. Entre 10% a 20% das mulheres que estão com gonorreia, à infecção ascende via endométrio para as tubas uterinas gerando salpingite e a doença inflamatória pélvica (DIP).

Infecções concomitantes por *Chlamydia trachomatis* ocorre em 35% a 50% das mulheres gerando uma infecção gonocócica disseminada (IGD), que pode ocasionar pericardite, endocardite, meningite e perihepatite. O quadro clínico agudo na mulher é descrito com a presença de um corrimento de grande intensidade amarelo-esverdeado com odor ativo, produzindo um quadro de vulvovaginite aguda.

As principais complicações nas mulheres são:

***Bartholinite*:** É uma inflamação na Glândula de Bartholin que gera a formação de cistos e abscessos profundos na parede vaginal. É o sintoma mais comum na mulher,

sendo um fator de risco na idade reprodutiva, pois pode ocasionar infertilidade[18].

Salpingite: Também conhecida como anexite é uma inflamação pélvica das tubas uterinas e provoca endometrite, ooforite, abscessos tubo-ovariano e peritonite[19].

Acomete um milhão de mulheres por ano nos Estados Unidos e trata-se de causa significativa de infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica.

Pode ocasionar a famosa DIP doença inflamatória pélvica que é observada em 90% dos casos. Os sintomas nesses casos incluem dor na mobilidade cervical, dor uterina, corrimento vaginal secundário, endometrite e cervicite.

Faringite Gonocócica*:* É uma infecção na faringe que acomete entre 10% a 20% das mulheres que tem contato sexual com homens infectados por *N. Gonorrhoeae* e cerca de 70% dos casos de faringite gonocócica são assintomáticos, porém se essa infecção se tornar crônica pode causar conjutivite crônica e endocardite bacteriana.

3.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico laboratorial da gonorreia depende da identificação da bactéria *N. gonorrhoeae* em um local infectado. O diagnóstico é confirmado quando a *N. gonorrhoeae* é detectada via exame microscópico com utilização de coloração de Gram ou cultura dos líquidos genitais.

A coloração Gram é sensível e específica para gonorreia em amostras colhidas de homens com secreção uretral. Normalmente, são vistos diplococos intracelulares Gram-negativos. A coloração de Gram é muito menos precisa para as infecções de cérvice, faringe e reto, não sendo recomendada para diagnóstico destes locais.

O isolamento por cultura é o método de diagnóstico padrão sendo realizado com um meio de cultura seletivo o Thayer-Martin modificado, a partir de amostras endocervicais e uretrais.

As colônias de *Neisseria gonorrhoeae* são normalmente pequenas, brilhantes, viscosas e extremamente aderidas ao meio, difíceis de serem retiradas do meio de cultura como auxílio da alça bacteriológica. Essa aderência deve-se à presença dos pili (pêlos). Quanto mais pili possui uma cepa, mais aderida fica ao meio.

As linhagens de gonococos são frágeis, as amostras obtidas precisam ser rapidamente semeadas em meio apropriado e transportadas para o laboratório em um ambiente com acréscimo de dióxido de carbono. As amostras do sangue e de líquidos articulares devem ser enviadas ao laboratório com notificação de suspeita de infecção gonocócica.

A amplificação do DNA pela reação em cadeia da polimerase (PCR) oferece sensibilidade comparável ou até mesmo superior à cultura, porém esse tipo de diagnóstico é muito limitado.

3.6 TRATAMENTO

A terapia preconizada atualmente para o tratamento da gonorreia utiliza dois antibióticos com mecanismos de ação diferentes, com objetivo de melhorar a eficácia do tratamento e retardar o desenvolvimento de resistência. Para essa finalidade, recomenda-se uma única dose de 250 mg de ceftriaxona pela via intramuscular e 1 g de azitromicina pela via oral, os quais acabam com a infecção, mas não repara qualquer lesão causada pela doença.

A utilização da azitromicina no tratamento de gonorreia se deve ao fato de que pessoas infectadas com a *N. gonorrhoeae* possuem alta probabilidade de estarem infectadas com *C. Trachomatis*, desta forma, a dupla terapia se torna eficaz tanto para o tratamento de gonorreia como também para o tratamento de clamídia.

4. RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS

Ao longo do tempo os protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas referentes ao tratamento da gonorreia sofreram várias alterações. Em 1999, o Ministério da Saúde Brasileiro preconizou a utilização de uma ampla variedade de antibióticos para o tratamento da gonorreia, dentre eles estão a ofloxacina, cefixima, ciprofloxacina, ceftriaxona e tianfenicol.

Em 2006 o Ministério da Saúde publicou um novo manual que alterou as opções terapêuticas para o tratamento da gonorreia, incluindo apenas duas opções para o tratamento da infecção. A primeira opção consistia no uso de ceftriaxona intramuscular

juntamente com doxicilina via oral. Já a segunda opção compreendia o uso de cefixima por via oral e espectinomicina por via intramuscular.

Em 2015 o Ministério da Saúde modificou novamente a dupla terapia, recomendando que a primeira opção para o tratamento de gonorreia fosse uma dose única de ciprofloxacina junto com dois comprimidos de azitromicina por via oral e ceftriaxona via intramuscular. A segunda opção consistia na utilização de dose única de cefotaxima intramuscular junto com dois comprimidos de azitromicina via oral.

Esses protocolos (1999, 2006, 2015) foram atualizados devido à alta taxa de ineficácia nos tratamentos de gonorreia, mostrando que esta infecção é altamente mutável e precisa ser monitorada.

Desde que os primeiros antibióticos, como as sulfonamidas, foram adotados como estratégia de tratamento, evidenciou-se uma grande capacidade dessa bactéria em desenvolver resistência, foi observado em vários estudos à existência de linhagens de *Neisseria gonorrhoeae* com alta susceptibilidade para muitas classes de antibióticos. Isso acontece porque certas bactérias têm habilidades de alterar o seu material genético por meio de seleção natural, mutações gênicas ou adquirir plasmídeos de resistência. Esses genes podem estar localizados em cromossomos ou plasmídeos gerando assim, dois possíveis meios de resistência. As alterações cromossômicas afetam os “sítios-alvos” dos antibióticos ou o funcionamento das porinas e das bombas de efluxo, enquanto as alterações plasmidiais podem conter genes que codificam enzimas modificadoras de antibióticos.

As espécies comensais de *Neisseria spp.* geralmente habitam o corpo humano e são expostas com maior frequência aos antibióticos de uso geral, assim a resistência pode ter surgido inicialmente nas espécies comensais de *Neisseria spp.* e posteriormente transferindo genes de resistência para a *N. Gonorrhoeae.* Além disso, a vigilância ineficaz in vitro e as falhas terapêuticas são provavelmente uma das principais causas da resistência.

Estudos feitos em murinos comprovaram que a *N. gonorrhoeae* possui um aumento da expressão gênica que gera uma bomba de efluxo de resistência a múltiplos fármacos a MtrC-MtrD-MtrE, devido à maior atividade do promotor de transcrição

(MtrA), o que ocasiona a retirada dos fármacos de dentro do citoplasma bacteriano, tornando o fármaco ineficaz. De forma semelhante, as mutações no gene gyrA91/95, que codificam uma subunidade da DNA-girasse bacteriana vem causando susceptibilidade diminuída à ciprofloxacina que atua nessa área.

Resistência às sulfonamidas: As sulfonamidas atuam nas enzimas dihidropteroato sintase (DHPS) inibindo a produção de ácido fólico na bactéria. A resistência à sulfonamida pode ser gerada pelo aumento na síntese do ácido p-aminobenzóico, que compete com o agente antimicrobiano ou por alterações no gene folP. Estudos demostraram que alguns gêneros de *Neisseria spp.* saprófitas tem a presença de um gene mosaico, que modificam as enzimas dihidropteroato sintase (DHPS) resultando numa afinidade diminuída para com a sulfonamida.

Resistência aos betalactâmicos: Os antimicrobianos betalactâmicos, como as penicilinas e cefalosporinas, inibem a formação de peptidoglicano na parede celular bacteriana. A resistência aos betalactâmicos pode ser mediada por genes localizados em cromossomos ou plasmídeos. O mecanismo de resistência plasmidial mais frequente, acontece no gene blaTEM-1, que codifica uma enzima betalactamase do tipo TEM-1 que hidrolisa a ligação amida cíclica abrindo o anel betalactâmico e tornando a penicilina inativa. Foi encontrado em linhagens de *N. gonorrhoeae* circulante que apresentam esse mecanismo de resistência.

O mecanismo de resistência cromossômico da *N. Gonorrhoeae* contra as penicilinas acontece devido às mutações que modificam as proteínas alvo (PBPs). Essas alterações aumentam o efluxo e diminuem a permeabilidade da bactéria à penicilina. As mutações mais frequentes ocorrem no gene penA, que codifica PBP2, que é o principal alvo para os antibióticos betalactâmicos, encontram-se atualmente entre 5 a 9 mutações nesse gene que diminuem as taxas de acilação de PBP2 e, consequentemente, diminuem a susceptibilidade à penicilina de 6 a 8 vezes na *N. Gonorrhoeae*.

Durante a última década, muitos mosaicos de genes penA também foram descritos no genoma da *N. Gonorrhoeae* circulante, esses genes mosaicos contêm entre 60 e 70 alterações de aminoácidos em comparação com um gene penA do tipo selvagem

da *N. gonorrhoeae*, e podem resultar em resistência tanto contra as penicilinas quanto nas cefalosporinas de amplo espectro.

Embora a alteração de PBP2 seja o principal mecanismo para resistência à penicilina nos cromossomos da *N. gonorrhoeae*, a resistência de alto nível à penicilina também pode ser causada por uma única mutação no gene ponA (denominado alelo de ponA1) que codifica PBP1, que tem uma taxa de acilação de penicilina aproximadamente 16 vezes inferior à da PBP2. O alelo ponA1 codifica uma alteração de Leu421Pro em PBP1, o que reduz a taxa de acilação de penicilina de PBP1 entre 3 e 4 vezes.

Resistência às tetraciclinas: As tetraciclinas inibem a ligação do tRNA ao mRNA-ribossômico, o que gera inibição da síntese de proteínas. A resistência à tetraciclina é mediada pelo gene tetM presente na *N. gonorrhoeae*. O gene tetM confere resistência à tetraciclina devido sua semelhança com o fator de alongamento G (EF-G) envolvido na síntese de proteínas, e também sua atividade de GTPase dependente de ribossomas. Sua ligação aos ribossomos causa a liberação da molécula de tetraciclina e a continuação da síntese de proteínas. O plasmídeo contendo o gene tetM pode ser transferido por conjugação para diferentes linhagens gonocócicas, *Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae e Escherichia coli*.

A resistência à tetraciclina mediada por cromossomos na *N. gonorrhoeae* acontece devido às mutações nos genes tet-2, mtrR e penB que modificam a estrutura da proteína ribossomal gerando proteínas diferentes, aumento do efluxo e redução da permeabilidade à tetraciclina.

Resistência às quinolonas: As quinolonas são inibidoras das enzimas DNA-girase resultando em sua atividade bactericida. A *N. gonorrhoeae*, desenvolveu resistência às quinolonas através de mutações que alteram a conformação das enzimas DNA-girase, reduzindo a afinidade com as quinolonas. As mutações no gene (gyrA) da *N. gonorrhoeae* estão associadas com essa resistência.

Resistência aos macrolídeos: Os macrolídeos inibem a síntese de proteínas, ligando-se à subunidade ribossomal 50S, fazendo com que os ribossomos liberem polipeptideos incompletos. A resistência bacteriana aos macrolídeos pode ocorrer

através da modificação do alvo ribossômico por mutações específicas no rRNA 23S ou por metilação devido à produção de uma rRNA metilase. Pode ser ainda devido a um sistema de bomba de efluxo superexpresso.

As rRNA metilases podem causar resistência ao macrolídeo por meio do bloqueio da ligação do macrolídeo ao rRNA 23S por metilação. Os genes que codificam a rRNA metilase são ermB, ermC e ermF.

Na *N. gonorrhoeae*, os genes ERM podem conferir resistência elevada à eritromicina e consequentemente redução da suscetibilidade ou resistência à azitromicina na ausência de outros determinantes de resistência, tais como mutações mtrR ou uma bomba de efluxo codificada por mef. Mutações específicas do alvo macrolídeo 23S rRNA, podem resultar tanto em resistência de baixo nível (mutação C2611T) como em resistência de alto nível (mutação A2059G) à eritromicina e à azitromicina. As CIMs de macrolídeos nestes isolados dependem de quantos dos quatro alelos do gene rRNA 23S contêm a mutação específica. Por exemplo, as mutações de A2059G em três ou todos os quatro alelos do gene rRNA 23S resultam em resistência ao alto nível de azitromicina (CIMs > 256/µg/ml), enquanto que as linhagens com apenas um alelo mutante A2059G podem ter uma CIM de azitromicina semelhante àquela para linhagens de tipo selvagem[9]. As linhagens com uma única mutação A2059G, embora susceptíveis à azitromicina, desenvolvem rapidamente uma resistência de alto nível à azitromicina (CIM > 256 µg/mL) após a passagem em série com concentrações subinibitórias de macrolídeos.

A resistência gonocócica aos macrolídeos devido aos sistemas de efluxo superexpressos, particularmente a bomba de efluxo MtrCDE, mas também MacAB e codificadas por mef, podem afetar as CIMs de macrolídeos.

5. DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DAS LINHAGENS RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS.

No Brasil, as primeiras linhagens de *N. gonorrhoeae* resistente à penicilina foram isoladas em 1985 em São Paulo. Com o passar dos anos, a resistência da *N. gonorrhoeae* se estendeu para outros antibióticos, como tetraciclina, cloranfenicol,

azitromicina, ofloxacina e ciprofloxacina. Em São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais foi detectado linhagens de *N. gonorrhoeae* com resistência superior a 5% à ciprofloxacina, ultrapassando o limite internacional aceitável para uso de um antibiótico.

No estado do Amazonas também já foram identificadas linhagens de *N. gonorrhoeae* isoladas de homens com uretrite resistentes à ciprofloxacina, chegando assim em mais uma região do Brasil.

Algumas pesquisas realizadas em diferentes países já confirmaram a resistência das linhagens de *N. gonorrhoeae* aos antibióticos recomendados para práticas terapêuticas.

A tabela 2 mostra estudos realizados em todo o mundo, relatando sobre a resistência da *Neisseria gonorrhoeae* a diferentes tipos de antibióticos utilizados para o tratamento desta infecção. As penicilinas, tetraciclinas e ciprofloxacina apresentam maiores taxas de resistência. Esses estudos demonstram como essa bactéria está adquirindo cada vez mais resistência ao redor do mundo e evidencia que pode se agravar se não houver políticas de conscientização para a população.

Tabela 2. Dados na literatura sobre a resistência aos antibióticos da *N. Gonorrhoeae*.

País	Período	Linhagens	Resistência (%)					Referência
			CIPRO	CEFTR	AZITRO	PENICILINA	TETRA	
Argentina	1995 – 1996	81	0	0	0	10	58,5	Famiglietti *et al.* (2001)[58]
Cuba	1995 – 1996	50	0	0	NA	52	34	Llanes Caballero *et al.* (1999)[59]
França	2001 – 2012	8649	37	NA	NA	14	56	La Ruche *et al.* (2014)[60]
Alemanha	2004 – 2015	434	70,3	0	5,5	25,6	48,4	Regnath *et al.* (2016)[61]
Taiwan	2006 – 2013	1090	83,89	2,39	NA	61,01	NA	Cheng *et al.* (2014)[62]
China	2007 – 2011	107	100	NA	NA	NA	NA	Zhao e Zhao (2013)[63]

Venezuela	2008 – 2009	20	25	0	NA	95	90	Flores Fernández *et al.* (2012)[64]
Canadá	2009 – 2013	1183	29,3	NA	NA	18,9	33	Martin *et al.* (2015)[65]
Líbano	2010 – 2016	47	38,3	NA	40,4	NA	23,4	Hamze *et al.* (2016)[47]
Espanha	2013	329	49,2	0,6	4,3	28	NA	Serra-Pladevall *et al.* (2016)[66]
Austrália	2014	4804	36	0	2,5	29	NA	Lahra (2015)[67]
Estados Unidos	2014	5093	19,2	NA	NA	16,2	25,3	Kirkcaldy *et al.* (2016)[68]
Etiópia	2015	21	28,6	0	NA	100	100	Ali *et al.* (2016)[69]

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

6. CONCLUSÃO

A gonorreia afeta todas as populações, independente de gênero, condição sexual ou classe social e desde o início do monitoramento das DSTs se demonstrou uma grande vilã entre as doenças sexualmente transmissíveis. Ela é de fácil disseminação e atinge principalmente pessoas com vida sexual ativa que praticam sexo desprotegido. Como em alguns casos é assintomática, sua disseminação acaba sendo frequente e constante.

O número de casos reportados de gonorreia em todo o mundo vem aumentando, devido sua resistência a antimicrobianos preconizados para seu tratamento, o que agrava seu controle e a situação clínica da infecção. Se não for diagnosticada corretamente, essa infecção provoca malefícios irreversíveis como esterilidade, meningite grave, problemas nas articulações e pode se agravar gerando endocardite bacteriana. O diagnóstico correto é a base para o tratamento adequado desta infecção, porém o diagnóstico da gonorreia é um pouco mais criterioso em relação com as outras DSTs, que apresentam testes rápidos e quase sempre precisos, assim o diagnóstico da gonorreia é sempre mais demorado, o que leva ao retardo do seu tratamento podendo agravar o caso da infecção levando a complicações mais sérias.

Como foram relatadas no trabalho, muitas linhagens de *N. Gonorrhoea* estão apresentando resistência a uma gama de antibióticos utlizados para seu tratamento, sendo que as penicilinas, tetraciclinas e ciprofloxacina apresentam maiores taxas de prevalência de resistência.

Outros antibióticos também estão na lista, como azitromicina e ceftrexiona que apresentam menor resistência, porém, é possível observar que o nível que essa bactéria tem em adquirir genes de resistência aos antibióticos é grande e precisa ser monitorado.

A criação e manutenção de programas nacionais e internacionais que visam o controle, conscientização e tratamento dessa DST contribuiria para a diminuição da incidência de *N. gonorrhoeae*, e também outras DSTs como a sífilis, hepatites virais, HIV, HPV que assolam todo o mundo. O ideal seria a criação e implementação de sistemas de vigilância que visam estudar a epidemiologia da resistência da *N. gonorrhoeae* aos antimicrobianos em cada região, pois as características populacionais que diferem em torno do mundo podem influenciar diretamente nos padrões de resistência.

Conhecer os mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos descritos anteriormente nessa pesquisa é fundamental para compreender tal fenômeno e traçar estratégias de prevenção, pois diversos fatores estão acelerando o processo de resistência bacteriana aos fármacos utilizados para o tratamento de infecções bacterianas como é o caso da *N. gonorrhoeae*.

Essas resistências se dão principalmente pelo uso irracional dos antimicrobianos, o não cumprimento da prescrição, dúvida no diagnóstico, ausência de programas de uso racional de medicamentos e a falta de uma comissão de controle de infecção hospitalar efetivos em hospitais. Cabe aos profissionais da saúde e em especial aos farmacêuticos e médicos que lidam quase sempre que diretamente com a população, refletir sobre as graves consequências do uso indiscriminado de antibióticos e da importância de adotar rigorosamente medidas para se obter controle da distribuição de antibióticos.

7. REFERÊNCIAS

Handsfield HH, Wiesner PJ, Holmes KK. **Treatment of the gonococcal arthritis dermatitis syndrome.** Annals of Internal Medicine 84:661-667, 1976.

Handsfield HH, Sparling PF. Neisseria Gonnorrhoea. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett. **Principles and practice of infectious diseases, 4th edition, Churchill Livingstone**, p 1909-1927, 1995.

Penna. G. O, Hajja. L. A, Braz. T. M. **Gonorreia. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** São Paulo. 33(5):451-464, set-out, 2000.

World Health Organization [Internet]. **Sexually Transmitted Infections (STIs). 2016 [cited 2019 Ago 24]**. Available from: http://www.who.int/mediacentre/ factsheets/fs110/en/.

Unemo M, Nicholas RA. **Emergence of multidrug resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhea.** Future Microbiol. 2012;7(12):1401-22. doi: 10.2217/fmb.12.117.

Golparian D, Brilene TY, Laaring L, Viktorova E, Johansson E, Domeika M, et al. **First antimicrobial resistance data and genetic characteristics of Neisseria gonorrhoeae isolates from Estonia, 2009–2013.** New Microbes New Infect. 2014;2(5):150-3. doi: 10.1002/nmi2.57.

Cobo F, Cabezas-Fernandez MT, Cabeza-Barrera MI. **Antimicrobial susceptibility and typing of Neisseria gonorrhoeae strains from Southern Spain, 2012–2014.** Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016;34(1):3-7. doi: 10.1016/j. eimc.2015.01.017.

World Health Organization [Internet]. **Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections;** Geneva: WHO; 2008 [cited 2019 Ago 24] Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/stisestimates/en/.

Fernandes T, Bortolozz. F, *et al.* **Resistência de Neisseria gonorrhoeae a antimicrobianos na prática clínica: como está o Brasil?.** REVISTA CONTEMPORÂNEA DE GO FEMINA. São Paulo. Vol 46 - nº2- 2018. ISSN 0100-7254.

Gross G, Tyring SK. **Sexually transmitted infections and sexually transmitted disease.** New York: Springer; 2011.

Naumann M, Rudel T, Meyer TF. **Host cell interactions and signalling with Neisseria gonorrhoeae. Curr Opin Microbiol.** 1999;2(1):62-70. doi:10.1016/S1369-5274(99)80011-3.

Ison C, Martin D. Gonorrhea. In: Morse SA, Ballard RC, Holmes KK, editors. **Atlas of sexually transmitted diseases and AIDS.** Edinburgh: Mosby; 2003. p.109-25.

World Health Organization [Internet]. **Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections overview and estimates.** Geneva: WHO; 2001 [cited 2019 Ago 24]. Available from: http://www.who.int/hiv/ pub/sti/who_hiv_aids_2001.02.pdf.

Passos MRL, Lopes PC, Filho GLA, Nunes CM, **Gonorreia. DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis.** Rio de Janeiro. janeiro/fevereiro/março vol. 2 n°1. 1990.

Talhari S, Neves RG**. Doenças Sexual mente Transmissíveis. Manifestações cutâneas associadas à AIDS.** Manaus, AM; pp. 45-47.

Freedberg IM, *et al.* **Dermatology in General Medicine.** 6th ed.; Vol. 1; 2003; pp. 1092-1096.

MORRIS. S. R. MD, MPH, University of California San Diego. **Gonorreia - Manual MSD.** Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional. Acesso em: 22 de Agosto de 2019.

Castilho ONS, Araújo ECS, Trigo AA. **Bartholinite: Um Relato De Experiência.** São Paulo. 2015. Vol. 14 n° 5. ISSN: 2177-4080.

Brasil. Ministério da Saúde. **Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis – DST.** Brasília: MS; jan.2006. [cited 2019 Ago 24] Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/ bvs/publicacoes/manual_controle_das_dst.pdf.

Lareau SM, Beigi RH. **Pelvic Inflammatory Disease and Tubo - ovarian Abscess.** Infect Dis Clin N Am. 2008; 22:693-708.

Center of Disease Control and Prevention (CDC). **Sexually transmitted diseases treatment guidelines.** MMWR. 2010; 59 (RR-12):1-114.

Cultura, isolamento e identificação da Neisseria gonorrhoeae. - Brasília: Ministério da Saúde, Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS. 1997, 72p. : il. (Série TELELAB).

Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. **Gonorrheae, Atlanta**: CDC; 2015 [cited 2019 Ago 24]. Available from: https://www.cdc.gov/std/ gonorrhea/default.htm.

Lyss SB, Kamb ML, Peterman TA, Moran JS, Newman DR, Bolan G, et al**. Chlamydia trachomatis among patients infected with and treated for Neisseria gonorrhoeae in sexually transmitted disease clinics in the United States.** Ann Intern Med. 2003;139(3):178-85. doi: 10.7326/0003-4819-139-3- 200308050-00007.

Ministério da Saúde [Internet]. **Manual de bolso o controle das doenças sexualmente transmissíveis DST.** 2a ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2006 [cited 2019 Ago 24] Available from:http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/controle_doencas_sexualmente_transmissiveis.pdf.

Ministério da Saúde [Internet]. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas infecções sexualmente transmissíveis: relatório de recomendação.** Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2015 [cited 2019 Ago 24] Available from: http://conitec. gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT_IST_CP.pdf.

Fernandes T, Bortolozz F, *et al.* **Resistência de Neisseria gonorrhoeae a antimicrobianos na prática clínica: como está o Brasil?.** REVISTA CONTEMPORÂNEA DE GO FEMINA. São Paulo. Vol 46 - nº2- 2018. ISSN 0100-7254.

Unemo M, Nicholas RA. **Emergence of multidrug resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhea. Future Microbiol.** 2012;7(12):1401-22. doi: 10.2217/fmb.12.117.

Britigan BE, Cohen MS, Sparling PF. **Gonococcal infections: a model of molecular pathogenesis.** New England Journal of Medicine 312:1683-1694, 1985.

Luciano AA, Grubin L. **Gonorroheae screening: comparison of three techniques.** Journal of American Association 243:680-68l, 1980.

Unemo M, Shafer WM. **Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae in the 21st century: past, evolution, and future.** Clin Microbiol Rev. 2014;27(3):587-613. doi: 10.1128/CMR.00010-14.

Zapun A, Morlot C, Taha MK. **Resistance to beta-lactams in Neisseria ssp due to chromosomally encoded penicillin-binding proteins.** Antibiotics (Basel). 2016;5(4):E35. doi: 10.3390/antibiotics5040035.

Warner DM, Folster JP, Shafer WM, Jerse AE. **Regulation of the MtrC-MtrD-M- trE efflux-pump system modulates the in vivo fitness of Neisseria gonorrhoeae.** J Infect Dis. 2007;196(12):1804-12. doi: 10.1086/522964.

Warner DM, Shafer WM, Jerse AE. **Clinically relevant mutations that cause derepression of the Neisseria gonorrhoeae MtrC-MtrD-MtrE efflux pump sys- tem confer different levels of antimicrobial resistance and in vivo fitness.** Mol Microbiol. 2008;70(2):462-78. doi: 10.1111/j.1365-2958.2008.06424.x.

Elwell LP, Roberts M, Mayer LW, Falkow S. **Plasmid-mediated beta-lactamase production in Neisseria gonorrhoeae.** Antimicrob Agents Chemother. 1977;11(3):528-33. doi: 10.1128/AAC.11.3.528.

Powell AJ, Tomberg J, Deacon AM, Nicholas RA, Davies C. **Crystal structures of penicillin-binding protein 2 from penicillin-susceptible and -resistant strains of Neisseria gonorrhoeae reveal an unexpectedly subtle mechanism for antibiotic resistance.** J Biol Chem. 2009;284(2):1202-12. doi: 10.1074/ jbc.M805761200.

Bowler LD, Zhang QY, Riou JY, Spratt BG. **Interspecies recombination between the penA genes of Neisseria meningitidis and comensal Neisseria species du- ring the emergence of penicillin resistance in Neisseria meningitidis: natural events and laboratory stimulation.** J Bacteriol. 1994;176(2):333-7.

Ropp PA, Hu M, Olesky M, Nicholas RA. **Mutations in ponA, the gene encoding penicillin-binding protein 1, and a novel locus, penC, are required for high-level chromosomally mediated penicillin resistance in Neisseria gonorrhoeae.** Antimicrob Agents Chemother. 2002;46(3):769-77. doi: 10.1128/AAC.46.3.769-777.2002.

Lindbäck E, Rahman M, Jalal S, Wretlind B. **Mutations in gyrA, gyrB, parC, and parE in quinolone-resistant strains of Neisseria gonorrhoeae.** APMIS. 2002;110(9):651-7. doi: 10.1034/j.1600-0463.2002.1100909.x.

Trees DL, Sandul AL, Peto-Mesola V, Aplasca MR, Leng HB, Whittington WL, et al. **Alterations within the quinolone resistance-determining regions of GyrA and ParC of Neisseria gonorrhoeae isolated in the Far East and the United States**. Int J Antimicrob Agents. 1999;12(4):325-32. doi: 10.1016/S0924- 8579(99)00081-3.

Roberts MC, Chung WO, Roe D, Xia M, Marquez C, Borthagaray G, *et al.* **Erythromycin-resistant Neisseria gonorrhoeae and oral commensal Neisseria spp.** carry known rRNA methylase genes. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43(6):1367-72.

Rouquette-Loughlin CE, Balthazar JT, Shafer WM. **Characterization of the MacA-MacB efflux system in Neisseria gonorrhoeae.** J Antimicrob Chemother. 2005;56(5):856-60. doi: 10.1093/jac/dki333.

Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL *et al.* **Infecção gonocócica disseminada.** Harrison - Medicina Interna. 15 a. Ed. São Paulo: Mc Graw-Hill Interamericana; 2002. p.991.

Nunes CM, Fraga RO, Lauriano FR, Scotton AS, Fellet AJ. **Artrite gonocócica.** Rev Bras Méd 1995; 52(6): 542-551.

Unemo M, Golparian D, Hellmark B. **First three Neisseria gonorrhoeae isolates with high-level resistance to azithromycin in Sweden: a threat to currently available dual-antimicrobial regimens for treatment of gonorrhea? Antimicrob Agents Chemother.** 2014;58(1):624–5. doi: 10.1128/AAC.02093-13.

Luna VA, Cousin S Jr, Whittington WLH, Roberts MC. **Identification of the conjugative mef gene in clinical Acinetobacter junii and Neisseria gonorrhoeae isolates. Antimicrob Agents Chemother.** 2000;44(9):2503-6. doi: 10.1128/ AAC.44.9.2503-2506.2000.

Hamze M, Osman M, Achkar M, Mallat H, Dabbousi F**. Alarming increase in prevalence of Neisseria gonorrhoeae infections associated with a high level of antibiotic resistance in Tripoli, Lebanon. Int J Antimicrob Agents.** 2016;48(5):576-7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.08.003.

Lombardi C, Siqueira LFG, Santos Júnior MFQ, Francisco W, Belda W. **Neisseria gonorrhoeae produtora de penicilinase. Primeira cepa isolada em São Paulo, SP (Brasil).** Rev Saúde Pública. 1985;19(4):374-6. doi: 10.1590/ S0034-89101985000400009.

Costa LMB, Pedroso ERP, Vieira Neto V, Souza VCP, Teixeira MJB. **Antimicrobial susceptibility of Neisseria gonorrhoeae isolates from patients attending a public referral center for sexually transmitted diseases in Belo Horizonte, state of Minas Gerais, Brazil.** Rev Soc Bras Med Trop. 2013;46(3):304-9. doi: 10.1590/0037-8682-0009-2013.

Ferreira WA, Ferreira CM, Naveca FG, Almeida NCOS, Vasconcelos WS, Gomes JS, *et al.* **Genotyping of two Neisseria gonorrhoeae fluroquinolone- resistant strains in the Brazilian Amazon region.** Mem Inst Oswaldo Cruz. 2011;106(5):629-31. doi: 10.1590/S0074-02762011000500018.

Belda Junior W, Fagundes LJ, Siqueira LFG. **Neisseria gonorrhoeae: resistência cromossômica à tetraciclina em São Paulo, Brasil.** An Bras Dermatol. 2005;80(1):37-40. doi: 10.1590/S0365-05962005000100005.

Belda Junior W, Siqueira LFG, Nico MMS, Fagundes LJ. **Atividade in vitro de cinco drogas antimicrobianas contra Neisseria gonorrhoeae.** An Bras Dermatol. 2002;77(6):661-7. doi: 10.1590/S0365-05962002000600003.

Belda Junior W, Velho PENF, Fagundes LJ, Arnone M. **Evaluation of the in vitro activity of six antimicrobial agents against Neisseria gonorrhoeae.** Rev Inst Med Trop. 2007;49(1):55-8. doi: 10.1590/S0036-46652007000100010.

Uehara AA, Amorin ELT, Ferreira MF, Andrade CF, Clementino MBM, Filippis I, *et al.* **Molecular characterization of quinolone-resistant Neisseria gonorrhoeae isolates from Brazil.** J Clin Microbiol. 2011;49(12):4208-12. doi: 10.1128/ JCM.01175-11.

Belda Junior W, Velho PENF, Arnone M, Fagundes LJ**. Emergence of fluoroquinolone-resistant Neisseria gonorrhoeae in São Paulo, Brazil.** Braz J Microbiol. 2007;38(2):293-5. doi: 10.1590/S1517-83822007000200020.

Organização Mundial da Saúde [Internet]. **Orientações para o tratamento de doenças sexualmente transmissíveis.** Genebra: OMS; 2005 [cited 2019 Ago 24]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42782/2/9248546269_por.pdf.

Ministério da Saúde [Internet]. **Portaria n. 58 de 1º de outubro de 2015. Torna pública a decisão de incorporar a ceftriaxona 500mg injetável para o tratamento de gonorreia resistente à ciprofloxacina, conforme normas técnicas definidas pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.** Diário Oficial da União, Brasília, DF (2015 out 05);Sec.,1:693 [cited 2019 Ago 24]. Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/651529004a59d2c596d6d6504e7bf539/Portaria+58+de+01+out+2015+Diretrizes+Ca+Mama+no+SUS.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=651529004a59d2c596d6d6504e7bf539.

Famiglietti A, Garcia SD, Mier CA, Casco R, Belli L, Marcenac F, *et al.* **Evolution of Neisseria gonorrhoeae drug susceptibility in Buenos Aires, Argentina, 1985–99.** Sex Transm Infect. 2001;77(2):142. doi: 10.1136/sti.77.2.142.

Llanes Caballero R, Acosta Giraldo JC, Sosa Puente J, Guzmán Hernández D, Gutiérrez González O, Llop Hernández A. **Susceptibilidad antimicrobiana de cepas de Neisseria gonorrhoeae por difusión con discos.** Ver Cubana Med Trop. 1999;51(2):116-9.

La Ruche G, Goubard A, Berçot B, Cambau E, Semaille C, Sednaoui P. **Gonococcal infections and emergence of gonococcal decreased susceptibility to cephalosporins in France, 2001 to 2012**. Euro Surveill. 2014;19(34):e20885. doi: 10.2807/1560-7917.ES2014.19.34.20885.

Regnath T, Mertes T, Ignatius R. **Antimicrobial resistance of Neisseria gonorrhoeae isolates in south-west Germany, 2004 to 2015: increasing minimal inhibitory concentrations of tetracycline but no resistance to third generation cephalosporins.** Euro Surveill. 2016;21(36):1-7. doi: 10.2807/1560-7917. ES.2016.21.36.30335.

Cheng CW, Li LH, Su CY, Li SY, Yen MY. **Changes in the six most common sequence types of Neisseria gonorrhoeae, including ST4378, identified by surveillance of antimicrobial resistance in northern Taiwan from 2006 to 2013.** J Microbiol Immunol Infect. 2014;49(5):708-16. doi: 10.1016/j.jmii.2014.08.016.

Zhao LH, Zhao SP. **Molecular basis of high-level ciprofloxacin resistance in Neisseria gonorrhoeae strains from Shandong Province, China. Braz J Microbiol.** 2013;44(1):273-6. doi: 10.1590/S1517-83822013005000020.

Flores Fernández EM, Márquez Planché YC, Albarado Ysasis LS. **Susceptibilidad antimicrobiana y producción de betalactamasa en aislamientos de Neisseria gonorrhoeae, Cumaná, estado Sucre, Venezuela, 2008 - 2009.** Ver Soc Venez Microbiol. 2012;32(1):18-21.

Martin I, Sawatzky P, Liu G, Mulvey MR. **Antimicrobial resistance to Neisseria gonorrhoeae in Canada: 2009-2013.** CCDR. 2015;41(2):35-41.

Serra-Pladevall J, Barberá MJ, Rodriguez S, Bartolomé-Comas R, Roig G, Juvé R, et al. **Neisseria gonorrhoeae antimicrobial susceptibility in Barcelona: penA, ponA, mtrR, and porB mutations and NG-MAST sequence types associated with decreased susceptibility to cephalosporins. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.** 2016;35(9):1549-56. doi: 10.1007/s10096-016-2696-7.

Lahra MM. **Australian Gonococcal Surveillance Programme annual report, 2014.** Commun Dis Intell Q Rep. 2015;39(3):E347-54.

Kirkcaldy RD, Harvey A, Papp JR, Del Rio C, Soge OO, Holmes KK, *et al*. **Neisseria gonorrhoeae antimicrobial susceptibility surveillance - the gonococcal isolate surveillance project, 27 sites, United States, 2014.** MMWR Surveill Summ. 2016;65(7):1-19. doi: 10.15585/mmwr.ss6507a1.

Ali S, Sewunet T, Sahlemariam Z, Kibru G. **Neisseria gonorrhoeae among suspects of sexually transmitted infection in Gambella hospital, Ethiopia: risk factors and drug resistance.** BMC Res Notes. 2016;9(1):439. doi: 10.1186/s13104-016-2247-4.