



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA

Mila Manoela Santos Alves

**RESISTÊNCIA DA *Neisseria gonorrhoeae* A
ANTIBACTERIANOS: REVISÃO NARRATIVA DA
LITERATURA**

CUITÉ – PB

2023

Mila Manoela Santos Alves

**RESISTÊNCIA DA *Neisseria gonorrhoeae* A
ANTIBACTERIANOS: REVISÃO NARRATIVA DA
LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em farmácia.

Orientador: Prof.º Dr.º Egberto Santos Carmo

CUITÉ-PB

2023

A474r Alves, Mila Manoela Santos.

Resistência da *Neisseria gonorrhoeae* a antibacterianos: revisão narrativa da literatura. / Mila Manoela Santos Alves. - Cuité, 2023.

29 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2023.

"Orientação: Prof. Dr. Egberto Santos Carmo".

Referências.

1. Gonorréia. 2. Penicilina. 3. *Neisseria gonorrhoeae*. 4. Antibióticos. 5. Resistência bacteriana. 6. Infecção sexualmente transmissível. 7. Ciprofloxacina. I. Carmo, Egberto Santos. II. Título.

CDU 616.973(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE - CES
Sítio Olho D'água da Bica, - Bairro Zona Rural, Cuité/PB, CEP 58175-000
Telefone: (83) 3372-1900 - Email: uas.ces@setor.ufcg.edu.br

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

MILA MANOELA SANTOS ALVES

RESISTÊNCIA DA *Neisseria gonorrhoeae* A ANTIBACTERIANOS: REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 19/10/2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Egberto Santos Carmo

Orientador

Profª Igara Oliveira Lima

Avaliador(a)

Prof. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon

Avaliador



Documento assinado eletronicamente por **EGBERTO SANTOS CARMO, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 19/10/2023, às 17:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **CARLOS MARCIO MOURA PONCE DE LEON, PROFESSOR 3 GRAU**, em 19/10/2023, às 17:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **IGARA OLIVEIRA LIMA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 19/10/2023, às 18:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador 3891235 e o código CRC F967AEDB.

Dedico a minha família, que tanto admiro, em especial a minha mãe Cleide Santos, meus avós Maria do Carmo e Gildenor Everaldo e a todos que me ajudaram ao longo dessa caminhada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a Nossa Senhora da Guia por terem me conduzido e guiado até aqui. Agradeço também a todos os meus familiares pelo apoio, principalmente a minha mãe Cleide Santos Rodrigues Pereira por sempre me incentivar nos estudos, ao meu padrasto Ubirajara Rodrigues Pereira e ao meu irmão Artur Lorenzo Santos Rodrigues Pereira. A minha segunda casa em Acari-RN que é a da minha tia Clegiane Santos Bezerra Dantas por me acolher e ajudar em diversos momentos. Aos meus primos, em especial Maria Clara Santos Bezerra Dantas, Maria Fernanda Silva Santos e João Vitor Santos Bezerra Dantas que me acompanharam nesse fim de curso.

A Carlos Eduardo de Azevedo Silva, por me incentivar, me ajudar e acreditar no meu potencial sempre. Agradeço por toda a ajuda, companherismo e momentos passados. Agradeço também a todos os meus amigos e colegas que passaram por mim durante esses anos, em especial a Schirley Maria, Juliana Galvão, Beatriz Medeiros e Maíra Costa por enfrentarem o desafio da graduação ao meu lado.

Por fim, agradeço a UFCG por todos os profissionais que me repassaram seus conhecimentos, ao meu orientador Egberto Santos Carmo por ter aceitado esse convite e ter sido tão solícito e responsável comigo, foi uma honra. Por fim, agradecer a banca composta por Carlos Marcio Moura Ponce de Leon e Igara Oliveira Lima.

RESUMO

A *Neisseria gonorrhoeae* é uma bactéria Gram negativa, encontrada aos pares que infecta células do trato genital, reto, orofaringe e conjuntiva. A gonorreia causada por este microrganismo é uma infecção sexualmente transmissível (IST). Como um problema global, a resistência bacteriana compromete a efetividade dos tratamentos de diversas doenças e inviabiliza o tratamento de infecções comuns. Nesse sentido esse trabalho objetivou realizar uma revisão narrativa da literatura sobre os casos de *N. gonorrhoeae* resistentes aos antibacterianos. Para tanto foram incluindo artigos de revisão por apresentarem vários estudos e dados. A resistência da *Neisseria gonorrhoeae* esta presente em vários antibióticos como a penicilina e a ciprofloxacina sendo as mais citadas entre os estudos. Essa resistência envolve várias classes, confirmando assim as mutações gênicas como um dos principais mecanismos de resistência dessa bactéria. Além disso, o sexo desprotegido foi o principal fator dessa infecção que acomete mais homens na faixa entre 15 a 49 anos e com níveis socioeconômicos mais baixos. Conclui-se que para que ocorra uma diminuição dessa resistência a vigilância dos casos de gonorreia são de extrema importância para o monitoramento da doença com a finalidade de reduzir o número de casos de gonorreia e da RAM.

Palavras-chave: gonorreia; penicilina; resistência bacteriana a antibióticos.

ABSTRACT

Neisseria gonorrhoeae is a Gram-negative bacterium, found in pairs that infects cells of the genital tract, rectum, oropharynx and conjunctiva. Gonorrhea caused by this microorganism is a sexually transmitted infection (STI). As a global problem, bacterial resistance compromises the effectiveness of treatments for various diseases and makes the treatment of common infections unfeasible. In this sense, this work aimed to carry out a narrative review of the literature on cases of *N. gonorrhoeae* resistant to antibacterial drugs. To this end, review articles were included as they presented several studies and data. *Neisseria gonorrhoeae* resistance is present in several antibiotics such as penicillin and ciprofloxacin, being the most cited among the studies. This resistance involves several classes, thus confirming gene mutations as one of the main resistance mechanisms of this bacterium. Furthermore, unprotected sex was the main factor in this infection, which affects more men aged between 15 and 49 years and with lower socioeconomic levels. It is concluded that for a reduction in this resistance to occur, surveillance of gonorrhea cases is extremely important for monitoring the disease in order to reduce the number of gonorrhea cases and AMR.

Keywords: gonorrhea; penicillin; bacterial resistance to antibiotics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Reação da oxidação da glicose	13
Figura 2	Reação da catalase	14
Figura 3	Cultura de <i>N. gonorrhoeae</i> em meio Thayer-Martin	14
Figura 4	Patogênese da infecção pelo epitélio urogenital	15
Figura 5	Reação da oxidase	17

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CO ₂	Dióxido de Carbono
DNA	Ácido desoxirribonucléico
EUA	Estados Unidos da América
GASP	Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IST	Infecção sexualmente transmissível
NAAT	Teste de amplificação de ácidos nucleicos
OMS	Organização mundial da saúde
PCR	Reação em cadeia polimerase
RAM	Resistência antibacteriana
SciELO	Scientific Electronic Library Online
TM	Thayer-Martin

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo geral	12
2.2 Objetivos específicos	12
3 REVISÃO DA LITERATURA	13
3.1 Características Gerais da <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	13
3.2 Epidemiologia	15
3.3 Diagnóstico clínico e laboratorial	16
3.4 Tratamento	18
3.5 Resistência microbiana	19
4 METODOLOGIA	20
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
7 REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

A *Neisseria gonorrhoeae* é uma bactéria que infecta células do trato genital, reto, orofaringe e conjuntiva, sendo esses dois últimos sítios/locais de ocorrência mais rara. Essa espécie é visualizada em microscopia óptica como diplococos Gram-negativos, e quando observado nos esfregaços ela pode aparecer no interior de neutrófilos representando sempre uma patologia. São características desses microrganismos, serem aeróbios, não esporular, não possuir cápsula e ter pili (Fernandes *et al.*, 2018).

De acordo com Miranda *et al.* (2021) ocorrem cerca de 86,9 milhões casos de gonorreia no mundo anualmente, atingindo principalmente os países em desenvolvimento. Essa infecção sexualmente transmissível (IST) acomete especialmente pessoas que tenham relação sexual desprotegida, sem usar camisinha, na qual a infecção pode ser via genital-genital, genital-oro retal ou oro-genital ou até mesmo transmissão vertical, da mãe para o filho durante o parto. Ela está mais associada aos homens do que as mulheres, na faixa de idade mais jovem de 15 a 49 anos e em níveis socioeconômicos mais baixos. A incidência está mais elevada nos homens que tem relações sexuais com outros homens (Barreiros; Azevedo; Santo, 2013).

Dados de um estudo de 2016 sobre a incidência de infecções por *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* em países da América Latina, indicaram o Brasil com 1,0% de casos de gonorreia em gestantes e em casos de não gestantes, a estimativa no Brasil, foi de 1,5%, ficando atrás apenas do Haiti. Outra pesquisa, sendo essa em 6 estados do Brasil, demonstrou a prevalência de clamídia (2,1%), gonorreia (0,9%) e da coinfeção (2,7%) em mulheres com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Os dados dessa infecção no Brasil não são fáceis, visto que a gonorreia não é um doença de notificação compulsória (Miranda *et al.*, 2021).

O tratamento recomendado para essa enfermidade é a ceftriaxona 500mg (dose intramuscular única) juntamente com azitromicina 1g (dose oral única). Existem também tratamentos alternativos que estão sendo revistos devido à resistência a algumas classes de antibacterianos. Sendo assim, o tratamento deve ser feito pelo paciente e pelos seu (s) parceiros sexuais (Campos; Rocha; Baptista, 2014).

Como um problema global, a resistência antibacteriana compromete a efetividade dos tratamentos de diversas doenças e inviabiliza o tratamento de infecções comuns. A bactéria resistente sofre mutações genéticas, após várias exposições, se tornando o que chamamos de “superbactérias”. Por conta dessa mutação que o microrganismo sofre, eles não são mais atingidos pelos efeitos dos antibióticos, com isso a multiplicação bacteriana ocorre e o

tratamento e cura das doenças se tornam mais difíceis e até ineficazes (Fracarolli; Oliveira; Marziale, 2017).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão narrativa da literatura sobre o perfil de casos de *N. gonorrhoeae* resistentes a antibacterianos.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar os antibacterianos relacionados aos casos de resistência;
- Analisar os dados demográficos da resistência no país;
- Conhecer os principais mecanismos de resistência envolvidos;
- Elencar medidas que podem contribuir para a diminuição da resistência antibacteriana.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Características gerais da *Neisseria gonorrhoeae*

A gonorreia é uma IST (infecção sexualmente transmissível), cujo o agente etiológico é a *N. gonorrhoeae* ou gonococo como é conhecido. Sua classificação taxonômica se dá a família Neisseriaceae; do reino Monera; do filo Proteobacteria; da classe Betaproteobacteria; da ordem – Neisseriales. (Quillin; Seifert, 2018).

Essa bactéria, quando corada pelo método de Gram é visualizada sob microscopia óptica como diplococos Gram-negativos e a sua reprodução é assexuada por fissão binária. O gonococo não esporula, é imóvel e aeróbio. Seu crescimento *in vitro* é lento e requer meios de cultura enriquecidos (ferro, glicose e outros) e seletivos com uma umidade relativamente alta, temperatura entre 35 e 37°C, pH em torno de 7,2 a 7,6 e com concentrações aumentadas de dióxido de carbono (CO₂) (Costa, 2013).

Ao contrário de outras espécies do gênero *Neisseria*, sendo elas patogênicas ou não, a *N. gonorrhoeae* pode formar ácido a partir da glicose, além disso ela oxida carboidratos (figura 1), e produz catalase como visto na figura 2 a seguir, diferenciando das demais pelas suas exigências nutricionais ou pela sua identificação bioquímica e sorológica. Seu tempo de incubação varia de 24 a 48 horas se apresentando na cultura por meio de formas côncavas ou de rim e grão de café e podem medir cerca de 0,6µm por 1,0µm (Golfetto *et al.*, 2018).

Figura 1 - Reação da oxidação da glicose.



Fonte: Telelab, 2023.

Figura 2 - Reação da catalase



Fonte: Unirio, 2023.

Em relação aos meios de cultura, pode ser utilizado o Amies como meio de transporte, mantendo a amostra viável por até 6 horas, e para uma cultura mais seletiva pode ser usado o ágar Thayer-Martin (TM) como mostrado na figura 3 a diante, suplementado com antibacteriano para que não ocorra uma contaminação por meio da microbiota do local da coleta (endocérvix, faringe e reto). Os antibacterianos adicionados podem ser a vancomicina, colistina, trimetoprina e nistatina, os quais inibem o crescimento de cocos Gram positivos e bastonetes Gram negativos (Costa, 2013).

Figura 3 – Cultura de *N. gonorrhoeae* em meio Thayer-Martin

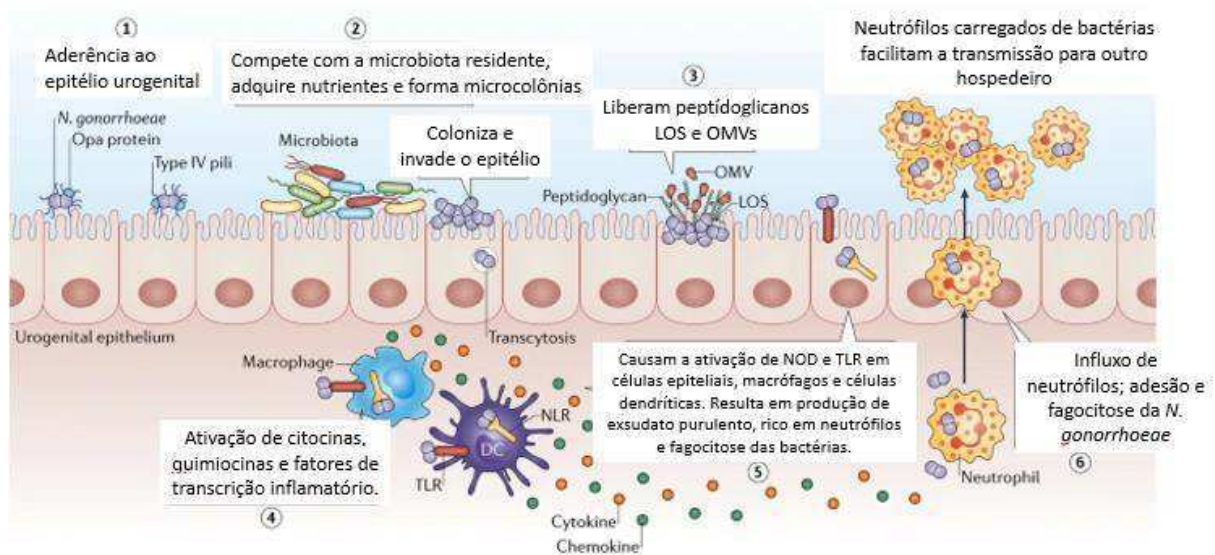


Fonte: Garcia-Mendiola; Aguilera-Arreola; Contreras-Rodriguez., 2017.

A *N. gonorrhoeae* coloniza mucosas, aderindo as superfícies epiteliais através de suas estruturas de adesão chamadas pili. Assim começa o estabelecimento da infecção, primeiro adere-se ao epitélio urogenital por exemplo, mediado por estruturas da superfície do gonococo, sendo as principais Proteína Opa, Lipooligossacarídeos e porinas. A bactéria coloniza e invade o epitélio por meio da endocitose direcionada pelo patógeno, o vacúolo contendo o gonococo

é transportado para dentro da célula do hospedeiro e continua a sua proliferação. A infecção geralmente caminha para um processo infeccioso com influxo de leucócitos polimorfonucleares que servem como agentes de transmissão para outros hospedeiros como mostrado da figura 4 a seguir (Schorner, 2021).

Figura 4 – Patogênese da infecção pelo epitélio urogenital



Fonte: Adaptado de Quillin; Seifert, 2018.

3.2 Epidemiologia da Gonorreia

A *N. gonorrhoeae* é um dos agentes que podem causar uretrite, sendo esta uma inflamação infecciosa da uretra, na condição de práticas sexuais sem proteção. As uretrites causadas pela *N. gonorrhoeae* são chamadas de gonocócicas. Dentre os fatores predisponentes estão a falta de diagnóstico e tratamento adequados; idade; nível socioeconômico; quantidade de parceiros sexuais; histórico de IST; e o não uso de preservativos (Lannoy *et al.*, 2021).

De acordo com o autor supracitado foi feita uma estimativa pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para o ano de 2016, na qual haveria cerca de 370,4 milhões de novas infecções urogenitais por clamídia, gonorreia, e tricomoníase curáveis entre mulheres e homens na faixa etária de 15 a 49 anos. A taxa de incidência global da gonorreia em 2016 foi de 20 casos por 1.000 mulheres e 26 casos por 1.000 homens; enquanto a Europa em 2018, verificou-se pelo sistema de vigilância de doenças transmissíveis que de 17 países que tinham dados coletados 48% dos casos que eram transmitidos, confirmados e notificados eram entre homens que tinham relações sexuais com outros homens.

Nos Estados Unidos a infecção pela *N. gonorrhoeae* é a segunda mais notificada das IST com cerca de 400.000 casos anuais em 2011. O gênero feminino é o mais afetado com a faixa etária entre 15 a 24 anos. Nesse mesmo ano em 28 estados da União Europeia foram reportados 39.179 (42%) casos de gonorreia com a mesma faixa de idade dos EUA. A maioria dessas infecções são assintomáticas, porém podem causar cervicite, uretrite, faringite e outros. Essa infecção causa uma resposta inflamatória mais intensa que pode levar a doença inflamatória pélvica, aumentar o risco de gravidez ectópica e de infertilidade. Na gravidez, pode levar a corioamnionite, ruptura prematura de membranas, parto pré-termo e conjuntivite neonatal (Meira; Gagliani., 2015; Santos; Gonçalves, 2016.)

No Brasil, a gonorreia tem uma incidência em cerca de 500.000 novos casos por ano na população em geral e que 1,4% da faixa etária está entre 15 a 49 anos acompanhando os altos índices mundiais. O índice de transmissão pelo homem infectado com o agente para a mulher varia entre 50% a 73% e em relação a mulher infectar o homem esse índice varia de 20% a 35%. O sexo oral desprotegido também causa a infecção em cerca de 25%, sendo a faringe um dos reservatórios do patógeno (Lannoy *et al.*, 2021).

3.3 Diagnóstico clínico e laboratorial

O diagnóstico clínico engloba uma anamnese adequada após a suspeita clínica, e deve avaliar o histórico do paciente em relação as suas práticas sexuais. Deve-se focar nos fatores de riscos para as IST como o sexo desprotegido; os sintomas de lesões genitais e manifestações na pele; e o uso de produtos e objetos na prática sexual. Além disso o aspecto do corrimento é importante, por exemplo: mucopurulento, com volume variável e associado a dor uretral, disúria, estrangúria, prurido uretral e eritema de meato uretral (Meira; Gagliani., 2015; Lannoy *et al.*, 2021).

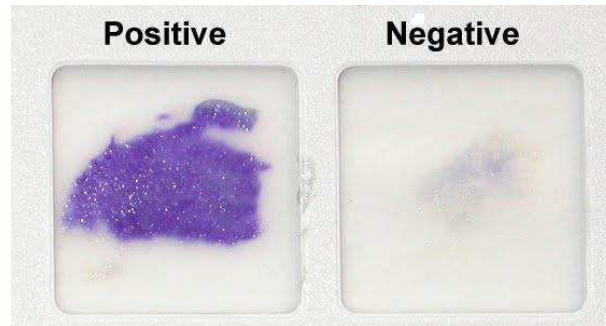
O diagnóstico clínico se torna pouco sensível nesses casos, implicando em uma confirmação diagnóstica por outros métodos. Para o diagnóstico laboratorial da gonorreia, são solicitados cultura de secreção uretral; Cultura retal; Coloração de Gram da secreção uretral e/ou da endocervical para a microscopia dependendo do sexo do paciente. A detecção de DNA pelo método de PCR é bastante sensível e específica, além de dispensar a viabilidade bacteriana. As culturas ainda são usadas hoje, porém com menos frequência para atestar a presença de gonorreia, elas vão fornecer um diagnóstico preliminar em 24 horas e um confirmatório após 72 horas (Shcolnik *et al.*, 2017; Nieto *et al.*, 2021).

Na microscopia é visualizada a *N. gonorrhoeae* a partir da coloração de Gram em um esfregaço feito com a amostra do trato genital dos pacientes (secreção uretral), identificando através das objetivas diplococos em leucócitos polimorfonucleares em pacientes sintomáticos. Entretanto, em pacientes assintomáticos a microscopia não é suficiente para o descarte dessa infecção. E a coloração, pela sua falta de especificidade e sensibilidade não são recomendadas para amostras endocervicais, retais ou faríngeas para a detecção da infecção (Nieto *et al.*, 2021).

Segundo o autor supramencionado, o isolamento através da cultura permite que testes de suscetibilidade antibacteriano aconteçam, sendo um importante método diagnóstico para detectar e controlar a resistência. A obtenção das amostras é feita através de *swabs* de preferência que não contenham (madeira e/ou algodão), pois são componentes tóxicos ou inibidores para a *N. gonorrhoeae*. As zaragatoas devem ser usadas para as coletas na uretra masculina sendo inseridas 2 a 3 cm e as coletas femininas no canal endocervical de 1 a 2 cm, com 2 a 3 rotações. Podem ser usados meios para transporte caso necessário, as amostras de locais estéreis podem ser cultivadas em meios não seletivos (Ágar Chocolate), e as amostras coletadas não estéreis em meio seletivos (Martin-Lewis, TM), que vão conter agentes antibacterianos inibindo o crescimento de outras bactérias e fungos indesejáveis. A temperatura de incubação desses meios é de 35 °C e o ambiente controlado com 5% de CO₂ por um período de incubação de 48 a 72 h.

A *Neisseria* é identificada pelos diplococos Gram-negativos e as colônias oxidase-positivas como mostra a figura 5 e também podem ser feitos testes bioquímicos adicionais. A cultura tem uma alta sensibilidade principalmente em amostras genitais, entretanto depende muito dos procedimentos pré-analíticos (coleta, transporte, armazenamento e isolamento da amostra). Existem também os testes de amplificação de ácido nucleico (NAAT), esses são mais sensíveis que as culturas, podem ser usados em diferentes tipos de amostras e não precisam de tantos cuidados pré-analíticos. Geralmente é escolhido para pacientes assintomáticos, utilizando amostras de urina e uretrais de homens, e endocervicais que podem ser coletadas por médicos ou pelos pacientes. Nas amostras faríngeas e retais também apresenta uma maior sensibilidade em relação ao método da cultura (Nieto *et al.*, 2021).

Figura 5 – Reação da oxidase



Fonte: online Science notes, 2023.

3.4 Tratamento

Geralmente são recomendados medicamentos de terceira geração para o tratamento dessa infecção como: as cefalosporinas ou a fluoro-quinolona adicionada a um antibiótico como a ertitromicina contra a gonorreia ou contra as coinfeções possíveis. Nos EUA, são utilizados como tratamento: ceftriaxona; cefixima; ou a ofloxacina. Os parceiros sexuais dos pacientes devem passar por uma avaliação e também serem tratados. Enquanto as vacinas, ainda não existe uma específica para a proteção contra a gonorreia (Meira; Gagliani, 2015).

Atualmente, o tratamento preconizado para a gonorreia é a combinação de dois antibióticos sendo estes com ações e mecanismos diferentes, afim de aumentar a eficácia contra essa bactéria. São usados a ceftriaxona e a azitromicina, com uma dose única de 500 mg de ceftriaxona pela via intramuscular e 1 g de azitromicina pela via oral, medicamentos esses efetivos para acabar com a infecção, porém sem reparar as lesões causadas pela doença. A azitromicina é utilizada também para o tratamento quando há uma co-infecção de *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, sendo eficaz para tratar as duas infecções (Silva; Silva Júnior, 2019).

O tratamento escolhido deve ser feito imediatamente após a confirmação clínica e os resultados laboratoriais dos testes devem ser analisados na consulta de retorno. Passado cerca de sete dias do tratamento, deve haver uma segunda consulta para avaliar os sinais e sintomas e caso haja o resultado de algum outro exame solicitado, apresentá-lo. Quando a sintomatologia diminui ou acaba, a cura está concretizada, quando os sintomas persistem, deve-se avaliar se houve uma reinfecção, ou se o tratamento foi realizado de modo errado ou ainda se houve resistência antibacteriana (Lannoy *et al.*, 2021).

3.5 Resistência microbiana

Quando os microrganismos que causam as doenças não são mais susceptíveis aos medicamentos, isso se chama resistência microbiana. Nesses casos as infecções causadas por esses organismos não diminuem, causando um aumento no número dessas infecções e comprometendo a eficácia do uso dos antibióticos. Essas bactérias resistentes estão causando ao longo dos anos mais mortes e doenças cada vez mais difíceis de serem tratadas, ou seja, doenças de longa duração (Brizuela; Navarro; Luis, 2023).

Os mecanismos que favorecem a resistência bacteriana se dão muitas vezes pela expressão de genes individuais ou em conjuntos que se alteram, gerando através da bioquímica ou das estruturas falhas no funcionamento da ação do antibiótico. A resistência pode ser intrínseca (inerente) ou adquirida. A intrínseca diz respeito ao gênero e espécie das bactérias e a adquirida se configura pela mutação do gene ou adquirindo genes de outras bactérias que são resistentes. Existem vários tipos de mecanismos de resistência como: A produção de enzimas que vão degradar ou modificar o antibacteriano; a diminuição da permeabilidade da membrana; alguma alteração do sítio alvo do antibiótico; um bloqueio ou proteção do sítio alvo do antibiótico entre outros (Dalmolin *et al.*, 2022).

A resistência da bactéria *N. gonorrhoeae* está relacionada a mecanismos de mutações gênicas e alterações na sua estrutura externa como a produção de proteínas beta-lactamase ou de penicilinases através dos plasmídeos. A resistência as penicilinas se dão através da produção das betalactamases, registradas desde a década de 80, depois disso foi introduzido o uso das quinolonas como drogas de escolha para o tratamento da gonorreia (Fernandes *et al.*, 2018).

Considerado um dos maiores problemas de saúde pública, a resistência bacteriana é uma soma de multifatores. O uso excessivo de antibióticos é o principal deles, seguido da falta de compreensão sobre os perigos do seu uso inadequado, as prescrições errôneas e com doses inadequadas, administração e a automedicação. A resistência é adquirida pela exposição exacerbada aos antibióticos, com isso eles não são eliminados e continuam a se multiplicar (Silva; Jesus; Taketani, 2019).

4 METODOLOGIA

A presente revisão narrativa teve como questão norteadora: Quais os antibacterianos a *Neisseria gonorrhoeae* possui resistência?

O estudo foi desenvolvido por meio do modelo de revisão narrativa da literatura que apresenta a temática de forma mais abrangente. Para a seleção das produções foi realizada a leitura dos artigos pelo título e resumo, selecionando aqueles que tinham relação ou respondiam ao tema e se encaixaram no período definido entre 2018 e 2023, nas seguintes bases de dados científicos: SCIELO, Periódicos CAPES, *PubMed* e Google Acadêmico. Foram selecionadas publicações no idioma inglês, espanhol e português, utilizando os descritores: *Neisseria gonorrhoeae*, Gonorreia, Resistência e Antibacteriano.

Os artigos encontrados utilizaram a associação entre os descritores através do conectivo “e” para a busca na língua portuguesa; conectivo “and” para as pesquisas na língua inglesa e o conectivo “y” para a língua espanhola. Foram incluídos artigos de revisão por apresentarem vários estudos, incluindo dados de diferentes países, revisões sistemáticas, integrativas e narrativas.

Foram excluídos artigos fora do período citado e que não correspondiam com o tema ou não estivessem nos idiomas selecionados ou que não avaliassem a resistência a antibacterianos ou as publicações com a presença de informações diferentes das pretendidas. Na etapa final, foram selecionados seis artigos para análise que responderam à questão norteadora e também estavam de acordo com a data de publicação que foi estabelecida.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o desenvolvimento deste trabalho foram analisados alguns artigos que se referem à resistência bacteriana apresentada pela *N. gonorrhoeae*. No quadro 1 estão apresentados os artigos analisados na presente pesquisa.

QUADRO 1 – Apresentação das principais classes e dos antibacterianos que a *N. gonorrhoeae* apresenta resistência.

Nº	CLASSES DE ANTIBACTERIANOS	ANTIBACTERIANOS	METODOLOGIA	REFERÊNCIA
1	penicilinas, tetraciclina, macrolídeos e fluoroquinolonas.	penicilina e ciprofloxacina.	Revisão sistemática	Cardoso <i>et al.</i> (2022)
2	cefalosporinas, penicilinas, tetraciclina e macrolídeos.	azitromicina, ciprofloxacina, penicilina	Revisão integrativa	Araújo <i>et al.</i> (2021)
3	sulfonamidas, betalactâmicos, tetraciclina, quinolonas e macrolídeos.	penicilina, tetraciclina e ciprofloxacina	Revisão da literatura	Silva; Silva Júnior. (2019)
4	cefalosporinas, macrolídeos e quinolonas.	azitromicina, cefixima, ceftriaxona e ciprofloxacina.	Revisão narrativa	Queirós; Da Costa. (2019)
5	sulfonamidas, betalactâmicos, tetraciclina, quinolona e macrolídeos	penicilina, tetraciclina, ciprofloxacina	Revisão da literatura	Fernandes <i>et al.</i> (2018)
6	sulfonamidas, fluoroquinolonas.	ciprofloxacino	Revisão da literatura	Lannoy <i>et al.</i> (2021)

Fonte: Autoria própria, 2023.

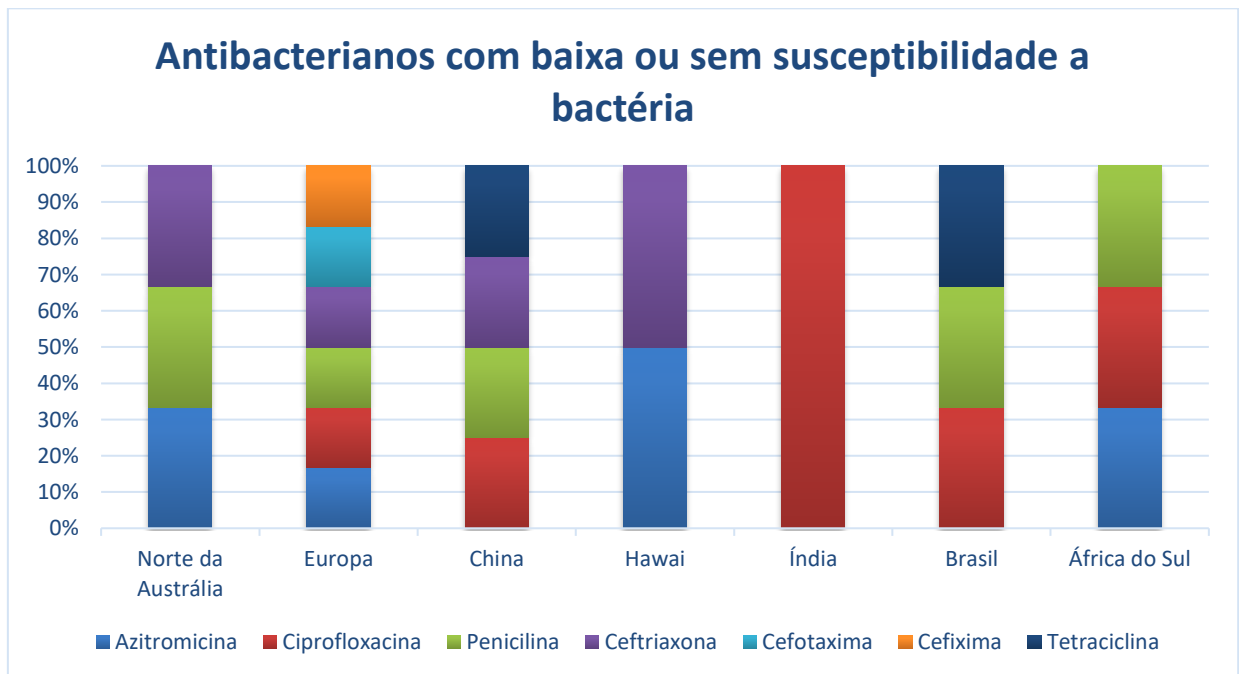
Os estudos apresentados no quadro 1 sugerem um alto nível de resistência gonocócica aos antibacterianos citados em publicações científicas de 2018 a 2022, sendo um problema atribuído a várias classes desses medicamentos. Neste estudo os antibacterianos em evidência foram das classes das cefalosporinas – cefixima, ceftriaxona; quinolonas – ciprofloxacina; macrolídeos – azitromicina; penicilinas – penicilina e tetraciclina – tetraciclina. Contudo a resistência a penicilina e a ciprofloxacina foram constatadas na maioria dos estudos.

As evidências da diminuição da suscetibilidade da *Neisseria gonorrhoeae* à penicilina

se dá pela modificação de uma proteína cromossômica que se ligaria a penicilina. Em um período de 9 anos se destacou o aumento da resistência à penicilina (de 65% para 83%) e à ciprofloxacina (de 45% para 70%). No Brasil, em alguns estados brasileiros, como Rio de Janeiro, Minas Gerais e São Paulo foram detectadas resistências à ciprofloxacina maiores que 5%, e, com isso o Ministério da Saúde em 2015 passou a recomendar a utilização da ceftriaxona no lugar da ciprofloxacina (Cardoso *et al.*, 2022). No entanto, os números só aumentam em relação a diminuição da susceptibilidade e o surgimento de falhas terapêuticas.

Considerando o que foi analisado por Araújo e colaboradores (2021) foi feito o gráfico 1 abaixo, que traz os resultados de diversos países/regiões e quais antibacterianos aos quais a *N. gonorrhoeae* tem resistência. Trazendo assim uma análise do estudo mais completa sobre o tema, englobando várias partes do mundo.

Gráfico 1 – Panorama dos antibacterianos citados nos estudos de diversos países em relação a resistência da *N. gonorrhoeae*.



Fonte: Autoria própria, 2023.

No estudo de Araújo e colaboradores (2021), na maioria das regiões/países foi citada uma alta resistência ao antibiótico azitromicina. Foi visto que a resistência a azitromicina tem relação com mutações gênicas e se espalham com comportamentos sexuais de risco. Em relação ao antibacteriano ceftriaxona, na maioria dos casos não se evidenciou resistência da bactéria e quando, muito, poucas cepas demonstravam baixa resistência, a característica de resistência encontrada foi alterações no gene *penA*.

Queirós e Da Costa (2019) trazem os resultados do seu estudo que sugerem resistência as cefalosporinas, citando a cefixima. A ceftriaxona apresenta ação antibacteriana e a bactéria apresenta uma rara resistência a esse antibiótico. A azitromicina ainda é recomendada como terapia juntamente da ceftriaxona, e a ciprofloxacina não é mais recomendada como terapia de primeira linha contra a *N. gonorrhoeae*.

A ciprofloxacina também citada por Araújo e colaboradores (2021) em estudos da Europa, China, Índia, Brasil e África do Sul, apresentaram baixa susceptibilidade ou nenhuma como resultados. Dados brasileiros constataram 99% de resistência da *N. gonorrhoeae* a ciprofloxacina e pela análise genética o mecanismo de resistência foi uma mutação no gene *mtrR*.

Conforme as análises de Silva e Silva Júnior (2019), a gonorreia se apresenta como uma infecção altamente mutável e com uma alta taxa de resistência a várias classes de antibióticos como mostrado no quadro 1. As classes citadas são: as sulfonamidas, os betalactâmicos, as tetraciclina, quinolonas e macrolídeos, resultando nas penicilinas, tetraciclina e ciprofloxacina com maiores taxas de resistência.

No cenário Brasileiro, os protocolos do ministério da saúde vem sendo mudados desde 1999, essas atualizações são necessárias para que a eficácia do tratamento seja mantida, visto que há evidências no cenário mundial que comprovam que essa bactéria esta agravando a resistência com o passar dos anos. Além dos estados brasileiros Minas Gerais, São Paulo e Rio de Janeiro, no Amazonas também se constatou resistência a ciprofloxacina (Silva; Silva Júnior, 2019).

As infecções pela *N. gonorrhoeae* aumentaram em 63% desde 2014, sendo mais comuns nas pessoas com a idade entre 15 a 49 anos, ou seja, jovens em idade reprodutiva e mais prevalentes entre o sexo masculino do que no feminino. Em relação as cidades brasileiras a cidade de Porto Alegre aparece com 12,2% de resultados laboratoriais positivos para a gonorreia, seguida por Manaus 8,9% e Rio de Janeiro 8,8% (Cardoso, 2022).

A OMS preconiza que as terapias de primeira linha sejam sempre altamente eficazes, acessíveis e disponíveis, que não apresentem toxicidade, sejam dose única e tenham uma efetividade de cura > 95% (Queirós; Da Costa, 2019). Para que isso ocorra deve-se haver o monitoramento da vigilância antibacteriana gonocócica, sendo essencial para detectar, rastrear e ajustar os tratamentos contra a gonorreia.

O Brasil desde 1992 é um dos membros do GASP (Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme). São países que monitoram o surgimento de cepas resistentes de *N. gonorrhoeae* através de uma rede global de laboratórios fornecendo dados dos padrões de

resistência para o desenvolvimento de tratamentos e ainda realiza a vigilância da sensibilidade do gonococo aos antibacterianos por meio do Projeto SenGono. (BRASIL, 2023).

Além das medidas citadas para a diminuição da resistência, o projeto SenGono através do “Plano Nacional de Combate à Resistência aos Antibacterianos 2019-2023”, está monitorando e avaliando a suscetibilidade do gonococo a dois novos antibacterianos (espectinomicina e gentamicina). Esses programas junto com a vigilância são essenciais para a busca de dados e informações sobre as linhagens resistentes e a gonorreia, e para a atualização dos protocolos de tratamento dessa infecção. Contribuindo assim, para a diminuição da prevalência dessa enfermidade no território brasileiro (Lannoy *et al.*, 2021).

Na pesquisa de Fernandes *et al.* (2018) percebe-se a evolução da *N. gonorrhoeae* em relação aos mecanismos que ela adquiriu ou desenvolveu de resistência. Mecanismos de destruição ou modificação antibacteriana por meios enzimáticos, modificações ou proteção do sítio alvo com diminuição da afinidade aos antibacterianos, redução de permeabilidade e o aumento do efluxo pelos antibacterianos.

Quase todos os mecanismos conhecidos de resistência antibacteriana foram relatados, além desses existem as linhagens multirresistentes, o uso errôneo e excessivo de antibacterianos e tudo isso combinado com uma vigilância ainda ineficaz brasileira, na qual a gonorreia ainda não é uma doença de notificação compulsória com déficit de dados sobre o nosso país (Fernandes *et al.*, 2018)

Em 2019, foi realizada uma pesquisa nacional sobre as IST, traçando um perfil demográfico. Por meio da análise desses dados destacou-se a idade média da primeira relação sexual que foi de 17,3 anos em relação a faixa etária de 18 anos ou mais de idade. Sendo o sexo masculino com maior porcentagem do que o feminino. Desses entrevistados apenas 22,8% usavam camisinha para se proteger nas relações sexuais; 17,1% às vezes; 59,0% nenhuma vez e o principal motivo seria a confiança no parceiro, seguido de não gostar de usar ou usar outro método contraceptivo, segundo o estudo (IBGE, 2020).

Essa pesquisa ainda mostrou que aproximadamente 1 milhão de pessoas (0,6%) da população de 18 anos ou mais tiveram um diagnóstico médico de alguma IST em 2019. A pesquisa trouxe as orientações recebidas por esses pacientes nos locais de atendimento e as mais frequentes foram: informar os parceiros sexuais sobre a infecção, fazer o uso de preservativos, fazer o teste de HIV, Sífilis, Hepatite C e B e se prevenir com a vacinação da hepatite B.

A resistência antibacteriana atinge todos os países causando vários transtornos na saúde pois compromete a prevenção e o tratamento futuro das doenças. Como ações que possam

contribuir para a diminuição dessa resistência antibacteriana (RAM) pode-se destacar a prescrição adequadas desses medicamentos, uma educação comunitária a cerca dessa temática, vigilância de resistências e infecções associadas a essas resistências e a correta dispensação com informações sobre uso como manda a legislação (OPAS, 2015).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão possibilitou avaliar os antibacterianos de maior prevalência e de maior resistência, apresentando os antibióticos penicilina e ciprofloxacina como os mais citados. O problema da resistência da *N. gonorrhoeae* está atribuída a várias classes de antibacterianos.

Observou-se que o sexo desprotegido é o principal fator da infecção pela *N. gonorrhoeae*. O sexo masculino é o mais acometido na faixa etária de 15 a 49 anos de idade. Os mecanismos de resistência dessa bactéria são as mutações gênicas e as mudanças constantes em suas estruturas externas.

Por fim, para haver uma diminuição da resistência bacteriana, deve-se intensificar a vigilância a cerca desse doença, visando promover o controle e redução da RAM (Resistência antibacteriana).

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, D. D. *et al.* A resistência bacteriana frente a antibióticos utilizados no tratamento da gonorreia: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 3, p. 16-27, 2021.

BARREIROS, H.; AZEVEDO, J.; SANTO, I. Evolução da infecção por *Neisseria gonorrhoeae* numa população da consulta de DST do centro de saúde da Lapa de 2007 a 2011. **Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology**, v. 71, n. 1, p. 65-70, 2013.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relatório de monitoramento da sensibilidade do gonococo aos antimicrobianos no Brasil**. 1ª edição, Brasília, 2023.

BRIZUELA, E. O.; NAVARRO, A. O.; LUIS, B. A. L. ¿ Un mundo sin antibióticos? Conoce la resistencia antimicrobiana. **Revista Digital Universitaria**, v. 24, n. 3, p. 3-6, 2023.

CAMPOS, R.; ROCHA, N.; BAPTISTA, A. Infecções sexualmente transmissíveis em homens que têm sexo com homens. **Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology**, v. 72, n. 2, p. 201-210, 2014.

CARDOSO, A. F. *et al.* A incidência de gonorreia em pessoas sexualmente ativas. Manifestações clínicas: o mecanismo de resistência aos fármacos. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 11, p. 76270-76286, 2022.

COSTA, L.; Estudo da susceptibilidade a antimicrobianos da *Neisseria gonorrhoeae* isolada de pacientes atendidos em centro referencial público para doenças sexualmente transmissíveis de Belo Horizonte. **Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais**. p. 23 -25, 2013.

DALMOLIN, J. *et al.* Mecanismos de expressão de resistência aos antibióticos e saúde pública. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 26, n. 3, 2022.

DOS SANTOS, D. R. Terapia cognitivo comportamental na redução da dor lombar crônica: revisão narrativa da literatura. **Trabalho de Conclusão de Curso - UFMG**. 2016.

FERNANDES, T. *et al.* Resistência de *Neisseria gonorrhoeae* a antimicrobianos na prática clínica: como está o Brasil?. **Femina**, v. 46, n. 2, p. 76-89, 2018.

FRACAROLLI, I. F. L.; OLIVEIRA, S. A. de; MARZIALE, M. H. P. Colonização bacteriana e resistência antimicrobiana em trabalhadores de saúde: revisão integrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 30, p. 651-657, 2017.

GARCIA-MENDIOLA, R.; AGUILERA-ARREOLA, M. G.; CONTRERAS-RODRIGUEZ, A. *Neisseria gonorrhoeae*. **Rev. chil. infectol.**, Santiago, v. 34, n. 3, p. 263-264, jun. 2017.

GOLFETTO, L. *et al.* Caracterização molecular e determinação do perfil de resistência de isolados clínicos de *Neisseria gonorrhoeae* circulantes na Grande Florianópolis: série histórica 2008-2016. **Tese**, 2018.

IBGE. Pesquisa nacional de saúde 2019: ciclos de vida. Brasil / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento, **Ministério da Saúde**, 2020.

LANNON, L. H. De *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam corrimento uretral. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, n. 1-13, p. 7-9, 2021.

LEANDRO, C. F. Autoestima e autoimagem após tratamento estético: uma revisão narrativa da literatura. **Trabalho de Conclusão de Curso**, 2022.

MEIRA, L.; GAGLIANI, L. H. A patonogese da gonorreia e sua disseminação pelo mundo. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 12, n. 26, p. 56-57, 2015.

MIRANDA, A. E. *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam cervicite. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 30, n.1, p.587, 2021.

NIETO, J. M. V. *et al.* Diagnóstico y tratamiento de la gonorrea. **Reciamuc**, v. 5, n. 1, p. 78-89, 2021.

OPAS, Organização Pan-Americana da Saúde. Resistência antimicrobiana. **Organização Mundial da Saúde (OMS)**, Brasília, 2015.

QUEIRÓS, C. S.; DA COSTA, J. B. Gonorreia: Resistência aos Antimicrobianos e Novos Fármacos. **Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia**, v. 77, n. 3, 2019.

QUILLIN, S. J.; SEIFERT, H. S. *Neisseria gonorrhoeae* host adaptation and pathogenesis. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 4, p. 226-240, 2018.

SANTOS, J. R.; GONCALVES, E. Rastreo de Infecções Sexualmente Transmissíveis não víricas nos adolescentes: qual o estado da arte. **Nascer e Crescer**, Porto , v. 25, n. 3, p. 163-168, set. 2016.

SCHÖRNER, M. A. *et al.* Avaliação de mutações após indução de resistência à cefixima em isolados clínicos de *Neisseria gonorrhoeae* e caracterização genômica de *Neisseria elongata* isolada de endocardite. **Tese de doutorado** – UFSC, 145 p., 2021.

SENA, M. N. da S. Relação entre alterações na mastigação e o desenvolvimento do sobrepeso e obesidade: uma revisão narrativa. **Trabalho de Conclusão de Curso - UFPE**. 2022.

SILVA, K. M. M. da. Utilização do método dos jogos condicionados nas aulas de educação física escolar: uma revisão narrativa. **Trabalho de Conclusão de Curso**, 2022.

SILVA, L. S.; JESUS, M. da S.; TAKETANI, N. F. Desenvolvimento de resistência bacteriana por moléculas não antibióticas. **Revista Ensaios Pioneiros**, v. 3, n. 2, p. 37-47, 2019.

SILVA, R. C.; SILVA JÚNIOR, G. G. Gonorreia e sua resistência a antibióticos: Uma revisão de literatura. **Legenda**, v. 311, n. 112, p. 704, 2019.