

## **A resistência bacteriana frente a antibióticos utilizados no tratamento da gonorreia: uma revisão de literatura**

**Bacterial resistance to antibiotics used in treatment of gonorrhoea: a literature review**

**Resistencia bacteriana a los antibióticos utilizados para tratar la gonorrea: revisión de la literatura**

Recebido: 19/02/2021 | Revisado: 27/02/2021 | Aceito: 03/03/2021 | Publicado: 11/03/2021

### **Dakson Douglas Araújo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0102-7240>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [dacksondouglas@gmail.com](mailto:dacksondouglas@gmail.com)

### **Emanuele Cristina da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8206-6366>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [emanuellechristinna@gmail.com](mailto:emanuellechristinna@gmail.com)

### **Higinalice da Silva Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0119-819X>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [higina.alice@gmail.com](mailto:higina.alice@gmail.com)

### **Maria Valdirene Sampaio do Nascimento**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5183-8247>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [Valdirene.sampaio95@gmail.com](mailto:Valdirene.sampaio95@gmail.com)

### **Maristella Pereira dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3824-927X>  
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil  
E-mail: [maristellasantos619@hotmail.com](mailto:maristellasantos619@hotmail.com)

### **Resumo**

A gonorreia é uma doença sexualmente transmissível que está entre os problemas de saúde pública mais comum em todo o mundo. Essa doença tem como agente etiológico a bactéria gram-negativa *Neisseria gonorrhoeae* que é um microrganismo restrito aos seres humanos. Por se apresentar como uma infecção frequente, *N. gonorrhoeae* evidencia, uma extraordinária capacidade de desenvolver resistência a múltiplas classes de antibióticos, tornando-se de extrema importância, além de preocupar as autoridades de saúde pública. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi apresentar um levantamento acerca dos principais antibióticos associados à resistência atribuída a *N. gonorrhoeae*, de acordo com publicações científicas apresentadas nos anos de 2017 e 2018, em diferentes bases de dados (SciELO, PubMed, Lilacs e Google Acadêmico). Por meio de uma revisão integrativa da literatura, utilizando termos de acordo com os Descritores em Saúde – DeCS localizou-se em base de dados nacionais e internacionais, artigos que possuísem íntima relação com o tema proposto. Os mesmos foram selecionados para a análise e descrição dos dados, permitindo assim uma compreensão do problema apresentado. Concluiu-se que a resistência aos antibióticos, por linhagens de *N. gonorrhoeae*, se alastra no mundo. É possível perceber que antibióticos ceftriaxona, cefixima, cefotaxima, penicilinas, tetraciclina e derivados dos macrolídeos já não são mais eficazes no tratamento de infecções provocadas por este microrganismo. Os achados alertam para esse grave problema de saúde pública.

**Palavras-chave:** Resistência bacteriana a antibióticos; Infecção por *Neisseria gonorrhoeae*; Doença sexualmente transmissível; Prevalência.

### **Abstract**

Gonorrhoea is a sexually transmitted infections that is among the most common public health problems worldwide. This disease is caused by the gram-negative bacterium *Neisseria gonorrhoeae*, which is a microorganism restricted to humans. Since it presents itself as a frequent infection, *N. gonorrhoeae* shows an extraordinary ability to develop resistance to multiple classes of antibiotics, becoming extremely important, besides worrying public health authorities. Therefore, the objective of this work was to present a survey about the main antibiotics associated with resistance attributed to *N. gonorrhoeae*, according to scientific publications presented in 2017 and 2018, in different databases (SciELO, PubMed, Lilacs and Google Scholar). Through an integrative literature review, using terms according to the Health Descriptors - DeCS, articles were found based on national and international data that had a close relationship with the proposed theme. They were selected for data analysis and description, thus allowing an understanding of the problem presented. Antibiotic resistance by *N. gonorrhoeae* strains is found to be widespread worldwide. It is clear

that ceftriaxone, cefixime, cefotaxime, penicillins, tetracyclines and macrolide derivatives are no longer effective in treating infections caused by this microorganism. Findings warn of this serious public health problem.

**Keywords:** Antibacterial drug resistance; *Neisseria gonorrhoeae* infection; Sexually transmitted diseases; Prevalence.

### Resumen

La gonorrea es una enfermedad de transmisión sexual que se encuentra entre los problemas de salud pública más comunes en todo el mundo. Esta enfermedad es causada por la bacteria gram-negativa *Neisseria gonorrhoeae*, que es un microorganismo restringido a los humanos. Al presentarse como una infección frecuente, *N. gonorrhoeae* muestra una extraordinaria capacidad para desarrollar resistencia a múltiples clases de antibióticos, volviéndose de suma importancia, además de preocupar a las autoridades de salud pública. Por tanto, el objetivo de este trabajo fue presentar una encuesta sobre los principales antibióticos asociados a la resistencia atribuida a *N. gonorrhoeae*, según publicaciones científicas presentadas en los años 2017 y 2018, en diferentes bases de datos (SciELO, PubMed, Lilacs y Google Académico). Mediante una revisión integradora de la literatura, utilizando términos de acuerdo a los Descriptores de Salud - DeCS, se localizaron en bases de datos nacionales e internacionales artículos que tuvieran una estrecha relación con la temática propuesta. Fueron seleccionados para el análisis y descripción de los datos, lo que permitió comprender el problema presentado. Se concluyó que la resistencia a los antibióticos, por parte de cepas de *N. gonorrhoeae*, se está extendiendo por todo el mundo. Es posible darse cuenta de que los antibióticos ceftriaxona, cefixima, cefotaxima, penicilinas, tetraciclinas y derivados de macrólidos ya no son efectivos en el tratamiento de infecciones causadas por este microorganismo. Los hallazgos advierten de este grave problema de salud pública.

**Palabras clave:** Resistencia bacteriana a antibióticos; Infección por *Neisseria gonorrhoeae*; Enfermedades de transmisión sexual; Prevalencia.

## 1. Introdução

As infecções sexualmente transmissíveis (IST's) estão entre os problemas de saúde pública mais comum em todo o mundo e merece um olhar diferenciado. São transmitidas, principalmente, por meio de contato sexual (oral, vaginal ou anal) sem o uso de preservativo com um indivíduo que esteja infectado. As IST's podem ser causadas por bactérias, vírus ou outros microrganismos. Podem-se citar como algumas doenças a sífilis, HIV/AIDS, herpes, hepatites virais, clamídia, gonorreia e outras (Santos *et al.*, 2015).

A gonorreia é uma doença infecciosa bacteriana que afeta o trato urogenital em que é transmitida por contato sexual ou vertical, ou seja, de mãe para filho e ainda essa infecção natural por *Neisseria gonorrhoeae* é restrita a humanos. Para que a adesão a tais células seja realizada com sucesso, o microrganismo deve resistir à remoção mecânica pelo fluxo urinário e pela secreção cervical. Diversas estruturas presentes na superfície da célula bacteriana conferem essa grande capacidade de adesão da *N. gonorrhoeae*. Dentre elas, deve ser mencionado o pili tipo VI, as proteínas da família OPA e as porinas (Gross *et al.*, 2011; Fernandes *et al.*, 2018).

Os gonococos proliferam com sucesso em diferentes microambientes hospedeiros e evadem o sistema imunológico humano, modulando constantemente sua composição antigênica superficial por variação de fase e outros mecanismos. O principal mecanismo de resistência à fagocitose se dá pela sinalização da molécula de lipoligossacarídeo (LOS) presente na membrana externa do microrganismo, dificultando, portanto, seu reconhecimento pelas células do sistema imune (Criss *et al.*, 2004; Edwards *et al.*, 2004; Virji *et al.*, 2009; Landig *et al.*, 2019).

A *N. gonorrhoeae*, representa um grande problema de saúde pública, tanto por aspectos de magnitudes como pelas complicações e sequelas que a mesma tem capacidade de provocar no ser humano. Vale ressaltar ainda, que a existência de infecções assintomáticas contribui para a transmissão da infecção gonocócica (Serra *et al.*, 2013).

É evidente que o uso de fármacos antimicrobianos revolucionou o tratamento das doenças infecciosas (Mota *et al.*, 2005; Tavares, 2014). Pelo próprio processo evolutivo dos microrganismos, em especial as bactérias, estas desenvolveram mecanismos que as permitem resistirem às ações dos fármacos inibidores. Essa característica configura um problema mundialmente conhecido como resistência bacteriana (Tavares, 2014; Who, 2014; Costa *et al.*, 2017).

A resistência bacteriana pode ter uma origem natural ou uma origem adquirida. A resistência de origem natural representa uma herança genética da bactéria, caracterizando-se como uma condição inerente à determinada espécie bacteriana. Por outro lado, a resistência de origem adquirida configura-se como a aquisição deste fenômeno por cepas previamente sensíveis aos antibióticos, as quais passam a apresentá-lo mediante mutações em seu material genético ou pela troca de material genético exógeno, como os plasmídeos (Tavares, 2014).

São diversos os mecanismos que conferem às bactérias a capacidade de resistirem aos antibióticos. Dentre os principais, inclui-se o desenvolvimento de um alvo estruturalmente modificado, alterações na permeabilidade da membrana bacteriana, a criação de enzimas que degradam os antibióticos e ainda o desenvolvimento das conhecidas bombas de efluxo, responsáveis por expulsar os agentes inibidores da célula bacteriana. Todos estes mecanismos têm em comum a finalidade de impedir ação da droga (Ratti *et al.*, 2009; Beceiro *et al.*, 2013; Kapoor *et al.*, 2017).

A infecção gonocócica apresenta um período de incubação de 3 a 5 dias e tem como principal manifestação clínica secreção purulenta ou mucopurulenta. Nos homens essa secreção uretral é purulenta abundante, com disúria. A infecção pode ser autolimitada ou o indivíduo pode tornar-se portador assintomático com presença do gonococo limitado a uretra anterior. Por outro lado, nas mulheres a infecção é assintomática na maioria dos casos ou a paciente pode apresentar disúria com corrimento vaginal (Lizama *et al.*, 2011).

Os epitélios urogenitais são os principais locais de infecção, mas a *N. gonorrhoeae* também pode infectar a conjuntiva, faringe e a mucosa retal (Edwards *et al.*, 2004; Landig *et al.*, 2019), além disso, quando não tratadas, as infecções gonocócicas podem resultar em problemas de longo prazo, como uretrite persistente, cervicite, proctite, doença inflamatória pélvica, infertilidade, aborto no primeiro trimestre, gravidez ectópica e morte materna. Eles também aumentam o risco de adquirir e transmitir o HIV. Nos casos de gravidez, as infecções por *N. gonorrhoeae* podem causar graves danos à saúde neonatal (Who, 2012; Vigue *et al.*, 2019).

O diagnóstico laboratorial da gonorreia depende da identificação da *N. gonorrhoeae* em um local infectado. Os principais métodos de diagnóstico são a bacterioscopia e a cultura. A cultura deve ser realizada para isolamento do gonococo em meio seletivo recomendado que é o Ágar chocolate modificado conhecido como Thayer Martin e ainda para complementar o diagnóstico existem os testes enzimáticos (Venter *et al.*, 2019).

Uma diversidade de fatores, além da susceptibilidade antimicrobiana, influencia na escolha da melhor terapia gonocócica. Estes incluem características farmacocinéticas do agente, eficácia nas infecções complicadas e não-complicadas, toxicidade, conveniência da administração e custo (Loureiro *et al.*, 2015).

O crescimento da resistência aos antibióticos tem despertado um alerta e preocupado as autoridades de saúde. Esta é considerada atualmente um grave problema de saúde pública, uma vez que muitas bactérias anteriormente suscetíveis aos antibióticos usualmente utilizados, deixaram de responder a tais agentes. Várias espécies bacterianas desenvolveram resistência, e dentre estas, inclui-se a *N. gonorrhoeae* (Souza *et al.*, 2014).

Por se apresentar como uma infecção frequente, *N. gonorrhoeae* evidencia, uma extraordinária capacidade de desenvolver resistência a múltiplas classes de antibióticos, tornando-se de extrema importância a vigilância contínua e a monitorização laboratorial da resistência aos antimicrobianos. De fato, a existência de cepas de *N. gonorrhoeae* com susceptibilidade diminuída e com resistência às cefalosporinas (que constituem a última linha de tratamento), a elevada prevalência de cepas resistentes à penicilina e tetraciclina e, ainda, as quinolonas e aos macrólidos, constituem uma ameaça para a saúde pública, levando a Organização Mundial de Saúde (OMS) a considerar que a gonorreia pode tornar-se uma doença incurável (Rodrigues *et al.*, 2014).

Dada a necessidade de conhecimento atualizado sobre o assunto, o presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura com objetivo de apresentar um levantamento acerca dos principais antibióticos associados a resistência atribuída a

*N. gonorrhoeae*, de acordo com publicações científicas apresentadas nos anos de 2017 e 2018, em diferentes bases de dados. Desta forma será possível traçar um perfil das principais drogas as quais este microrganismo desenvolveu tal característica de resistência.

## 2. Metodologia

Trata-se de um estudo de natureza qualitativa (Pereira et al., 2018) realizado através de uma revisão integrativa da literatura que segundo Mendes, Silveira, Galvão (2019) tem a finalidade de reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre um delimitado tema ou questão, de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado. Para alcançar o objetivo previamente estabelecido, empregou-se como descritores para a busca das publicações, os seguintes termos: “Resistência a antibióticos”, “*Neisseria gonorrhoeae*”, “Gonorreia”, “prevalência”, os quais foram selecionados de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde – DecS. Os mesmos também foram empregados em inglês, para a busca de publicações internacionais. As pesquisas foram realizadas nos seguintes bancos de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed), Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (Lilacs) e Google acadêmico.

A fim de se restringir ao uso de publicações que possuíssem íntima relação com o tema proposto, utilizou-se como critérios de inclusão: publicações do período estabelecido (2017-2018), artigos originais e/ou comunicações curtas, publicados em português e/ou inglês que apresentassem dados referentes à sensibilidade antibiótica, bem como resistência aos antibacterianos, por linhagens de *N. gonorrhoeae*. Como critérios de exclusão, considerou-se: publicações de resumos simples ou expandidos e artigos que não apresentassem resultados de pesquisas científicas dentro do período dos dois anos referidos.

A partir disso, um total de 22 publicações foram localizadas, conforme delineamento do estudo. A análise e síntese dos dados obtidos são apresentadas de maneira sucinta e descritiva, permitindo a observação, contagem e descrição dos mesmos, objetivando reunir um conjunto de informações acerca do assunto abordado.

## 3. Resultados e Discussão

As infecções sexualmente transmissíveis apresentam um grande impacto na saúde pública, afetando aspectos sociais, sexuais e econômicos da vida. A OMS sugere que a vigilância é crucial para com estratégias de prevenção e controle das IST's. Dentre as diferentes infecções, o foco é discutir sobre aspectos relacionados à gonorreia e o uso de antibióticos como profilaxia.

A disseminação de IST's está associada às práticas sexuais pouco aconselhadas, uma educação sexual inadequada com mudança frequente de parceiros, não utilização de métodos preventivos. O manejo dessas infecções é baseado na detecção, tratamento e prevenção (Lima et al., 2020), no entanto o uso indiscriminado e incorreto de antibióticos convencionais pode favorecer a seleção de bactérias resistentes, gerando prejuízos pois doenças que seriam facilmente controladas, não poderão ser tratadas com tanta facilidade (Freitas et al., 2021).

Dentre as conhecidas “superbactérias”, a espécie *N. gonorrhoeae* se destaca entre as demais por apresentar um perfil de resistência à muitas drogas antibacterianas. Além dela, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, são exemplos de bactérias que também recebem tal denominação (Who, 2016; Silva et al., 2018).

Enquanto um problema de saúde pública, a gonorreia é uma infecção sexualmente transmissível preocupante. Isso torna-se ainda mais agravante pela aquisição de resistência apresentada pelo seu agente etiológico. O feito reflete diretamente na diminuição de agentes antibacterianos capazes de tratar tal infecção. Diante desta situação, inúmeros estudos têm sido

desenvolvidos a fim de rastrear o problema da resistência apresentada pela espécie *N. gonorrhoeae* e na literatura, tais estudos apresentam dados que expressam em números a resistência desse gonococo à diferentes classes de antibióticos (Quadro 1).

**Quadro 1:** Principais agentes inibidores citados na resistência antibiótica por *N. gonorrhoeae*, em estudos epidemiológicos publicados nos anos de 2017 e 2018.

Título da publicação	Autores (ano)	Resistência relatada
Molecular Antimicrobial Resistance Surveillance for <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , Northern Territory, Australia.	Whiley <i>et al.</i> (2017)	Baixo nível à Azitromicina, resistência <5% Penicilina.
Overall Low Extended-Spectrum Cephalosporin Resistance but high Azithromycin Resistance in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in 24 European Countries, 2015.	Cole <i>et al.</i> (2017)	Alta resistência à azitromicina e ciprofloxacina.
Risk factors for antimicrobial-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> and characteristics of patients infected with gonorrhea.	Vega <i>et al.</i> (2017)	Cefotaxima, ciprofloxacina e alta resistência à penicilina.
Antimicrobial susceptibility of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates from Hefei (2014–2015): genetic characteristics of antimicrobial resistance.	Jiang <i>et al.</i> (2017)	Ciprofloxacina, penicilina, tetraciclina.
Ceftriaxone susceptibility and molecular characteristics of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates in Changsha, China.	Peng <i>et al.</i> (2017)	Sensibilidade reduzida ou resistência à ceftriaxona.
Azithromycin Resistance and Decreased Ceftriaxone Susceptibility in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , Hawaii, USA.	Papp <i>et al.</i> (2017)	Azitromicina, sensibilidade diminuída à ceftriaxona
Exploring quinolone resistance-determining region in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates from across India.	Sood <i>et al.</i> (2017)	Resistência e alta resistência à ciprofloxacina
Multidrug-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> infection with ceftriaxone resistance and intermediate resistance to azithromycin, Denmark, 2017.	Terkelsen <i>et al.</i> (2017)	Multirresistência, resistência à ceftriaxona e resistência intermediária à azitromicina.
A Case-Control Study of Molecular Epidemiology in Relation to Azithromycin Resistance in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Isolates Collected in Amsterdam, the Netherlands, between 2008 and 2015.	Wind <i>et al.</i> (2017)	Resistência à azitromicina.
Antimicrobial resistance of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in Germany: low levels of Cephalosporin resistance, but high azithromycin resistance.	Buder <i>et al.</i> (2018)	Cefixima, azitromicina e ciprofloxacina.
Prevalence of and factors associated with MDR <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in England and Wales between 2004 and 2015: analysis of annual cross-sectional surveillance surveys.	Clifton <i>et al.</i> (2018)	Multirresistência, Cefixima e azitromicina.
Azithromycin-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> spreading amongst men who have sex with men (MSM) and heterosexuals in New South Wales, Australia, 2017.	Whiley <i>et al.</i> (2018)	Resistência à azitromicina.
Stably high azithromycin resistance and decreasing ceftriaxone susceptibility in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in 25 European countries, 2016.	Day <i>et al.</i> (2018)	Sensibilidade diminuída à ceftriaxona, elevada resistência à azitromicina, resistência à cefixima.
Gonorrhoea treatment failure caused by a <i>Neisseria gonorrhoeae</i> strain with combined ceftriaxone and high level Azithromycin resistance, England, February 2018.	Eyre <i>et al.</i> (2018)	Resistência combinada à ceftriaxona e uma alta resistência à azitromicina
Multidrug-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> failing treatment with ceftriaxone and doxycycline in France, November, 2017.	Pocin <i>et al.</i> (2018)	Multirresistência à cerftriaxona e doxiciclina.

Phylogeny and antimicrobial resistance in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates from Rio de Janeiro, Brazil.	Costa-Lourenço <i>et al.</i> (2018)	Penicilina, tetraciclina e ciprofloxacina.
Public health surveillance of multidrug-resistant clones of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in Europe: a genomic survey.	Harris <i>et al.</i> (2018)	Resistência às cefalosporinas
Trends in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Antimicrobial Resistance over a Ten-Year Surveillance Period, Johannesburg, South Africa, 2008–2017	Kularatne <i>et al.</i> (2018)	Penicilina, ciprofloxacina, azitromicina.
Susceptibility of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> to Gentamicin—Gonococcal Isolate Surveillance Project, 2015–2016.	Mann <i>et al.</i> (2018)	Sem resistência à gentamicina, porém sensibilidade intermediária
Genomic epidemiology and antimicrobial resistance of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in New Zealand.	Lee <i>et al.</i> , 2018	Resistência à penicilina e azitromicina, e sensibilidade reduzida às cefalosporinas.
Antimicrobial resistance and molecular Epidemiology using whole-genome sequencing of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in Ireland, 2014–2016: focus on extended-spectrum cephalosporins and azithromycin.	Ryan <i>et al.</i> , 2018	Resistência à azitromicina, ceftriaxona, cefixima e cefotaxima
Increasing Resistance to Azithromycin in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in Eastern Chinese Cities: Resistance Mechanisms and Genetic Diversity among Isolates from Nanjing.	Wan <i>et al.</i> , 2018	Alta resistência à azitromicina

Fonte: Autores.

Analisando o Quadro 1 é possível perceber a gama de antibióticos citados em publicações científicas entre 2017 e 2018, verificando-se assim que o problema da resistência por *N. gonorrhoeae* está atribuído a muitas classes de agentes inibidores. Muitos estudos epidemiológicos evidenciam em números a detecção destas linhagens resistentes e alertam, desta forma, para a capacidade desse microrganismo em evadir-se da ação dos antibióticos.

Essa observação demonstra que dada a gravidade da infecção gonocócica como problema de saúde pública, é necessária uma intervenção urgente com estratégias que minimizem a ocorrência de linhagens resistentes às principais drogas de escolha, em todo o mundo. Assim tais levantamentos detalham a característica apresentada por isolados obtidos em diversas regiões geográficas, identificando a quantidade de cepas que possuem esse perfil.

Considerando a necessidade de estratégias de vigilância da resistência de *N. gonorrhoeae*, Whiley e colaboradores (2017) avaliaram por meio da PCR, a presença de alvos moleculares envolvidos na resistência antibiótica, em 1.629 amostras desta espécie obtidas de pacientes do território norte da Austrália. No estudo, estabeleceu-se uma comparação com métodos de cultura, a fim de se determinar a utilização dos métodos moleculares como alternativa para a vigilância do problema.

Com os métodos moleculares empregados, os autores constataram que as linhagens utilizadas apresentam um baixo nível de resistência à azitromicina, uma resistência <5% à penicilina, bem como não se observou resistência à ceftriaxona. A partir dos resultados obtidos, Whiley e colaboradores (2017) observaram que métodos moleculares, em comparação com a cultura, foram úteis na identificação da resistência, servindo assim como opção promissora no rastreamento desta característica apresentada pelo gonococo.

Na Europa, a vigilância epidemiológica do gonococo é realizada de acordo com o Programa Europeu de Vigilância Antimicrobiana Gonocócica (Euro-GASP). A partir disso, Cole e colaboradores (2017) analisaram os dados de susceptibilidade antimicrobiana da *N. gonorrhoeae* obtidos de 24 países europeus, no ano de 2015. Como proposta do estudo, os autores compararam as informações obtidas com os dados apresentados para o ano anterior, pelo mesmo programa. Os dados são analisados para a susceptibilidade de 2.134 isolados de *N. gonorrhoeae*.

A comparação dos dados obtidos permitiu identificar que a resistência à antibióticos de escolha para o tratamento da gonorreia, o que inclui cefixima, ceftriaxona e azitromicina, diminuiu, em relação ao de 2014, naquele continente. Contudo, verificou-se que cinco isolados apresentaram uma alta resistência à azitromicina, com Concentração Inibitória Mínima (CIM) >256 µg/mL. Além disso, os autores ressaltam ainda que a resistência à ciprofloxacina permaneceu alta, de acordo com os dados analisados nos dois anos. Essa se mostrou com percentual de resistência 49,4% em 2015 e 50,7% em 2014 (Cole *et al.*, 2017).

Diante do que foi analisado nos dados apresentados pelo Euro-GASP, Cole e colaboradores (2017) verificaram a presença de uma elevada resistência à azitromicina e que esta observação pode comprometer a eficácia desse fármaco como droga de escolha no tratamento da gonorreia, em países europeus.

Os fatores de riscos associados à resistência apresentada por *N. gonorrhoeae* foram analisados por Vega e colaboradores (2017). A análise foi realizada através de 110 amostras de 101 pacientes com infecção pelo gonococo, atentando-se a descrição das características de tais pacientes e comparando-as com o perfil de susceptibilidade antibiótica das linhagens obtidas. Os autores constaram que o comportamento sexual e uso de drogas estão entre os principais fatores de riscos relacionados à resistência antibiótica por *N. gonorrhoeae*, verificando-se a presença de uma infecção prévia por HIV, em 53 pacientes. A sífilis foi identificada em 33 pacientes.

Na análise da susceptibilidade antimicrobiana, os pesquisadores observaram que entre os 110 isolados, 10 apresentaram resistência frente à cefotaxima, 58 foram resistentes à ciprofloxacina e 13 apresentaram uma alta resistência à penicilina, identificando-se que esta foi conferida pela produção de beta-lactamase. No estudo, identificou-se ainda que pacientes que tiveram mais de um parceiro sexual, nos últimos três meses que antecederam a realização do estudo, indivíduos que tiveram relação sexual em países estrangeiros ou que possuíam uma infecção prévia, mostraram-se como indivíduos portadores de cepas resistentes à cefotaxima (Vega *et al.*, 2017).

Os achados apresentados por estes autores demonstram uma correlação importante entre características comportamentais e a resistência entre linhagens de *N. gonorrhoeae*. A detecção de infecções prévias alerta para as condições de saúde no mundo, demonstrando que características íntimas do processo natural dos microrganismos, no que diz respeito ao oportunismo, ficam evidentemente claras, quando da ocorrência destas infecções mistas.

As resistências antibióticas e determinantes genéticos para essa característica em isolados de *N. gonorrhoeae* do Hospital das Clínicas de Hefei, na China, foram parâmetros avaliados por Jiang e colaboradores (2017). Através da determinação da CIM os isolados foram testados contra sete antibióticos, bem como foram analisados para mutações nos genes *penA*, *mtrR* e 23S rRNA. Os achados da susceptibilidade antibiótica permitiram observar que todos os isolados apresentaram resistência à ciprofloxacina.

As amostras apresentaram-se ainda resistentes contra penicilina (93/162) e tetraciclina (103/126), verificando-se que 50 isolados eram produtores de penicilinas. Na análise das alterações genéticas verificou-se a presença de quatro mutações nos genes *penA* estava associada com uma diminuição na sensibilidade às cefalosporinas de amplo espectro. Também se identificou a presença de quatro mutações nos genes *mtrR* e as mutações A2143G e C2599T para domínio da subunidade 23S rRNA (Jiang *et al.*, 2017). Ainda na China, Peng e colaboradores (2017) identificaram de um total 128, 14 isolados de *N. gonorrhoeae* com sensibilidade reduzida ou resistente à ceftriaxona. Nesse estudo, alterações alélicas no gene *penA* foram identificadas em um dos isolados.

No Hawái, sete pacientes apresentaram infecção gonocócica, obtendo-se um total de oito isolados de *N. gonorrhoeae*. O estudo realizado por Papp e colaboradores (2017) evidenciou uma resistência à azitromicina, sendo cinco dos isolados com sensibilidade diminuída à ceftriaxona. Os achados tiveram por base valores aumentados em ensaios de determinação da CIM.

Os autores alertam para a preocupação da resistência apresentada pela espécie contra importantes drogas de escolha para o tratamento da gonorreia.

As taxas de resistência à ciprofloxacina apresentada por isolados obtidos na Índia, foram analisadas quanto às mutações nos genes *gyrA* e *parC*. De um total de 113 amostras, 32 delas apresentaram resistência e 70 apresentaram um perfil de alta resistência contra o antibiótico, com valor de CIM >4 µg/mL. Uma substituição específica (S91F) no gene *gyrA* foi observada nos isolados que não apresentaram sensibilidade ao antibacteriano. A presença de duplas mutações neste mesmo gene foi detectado tanto os isolados resistentes como nos que apresentaram alta resistência, verificando-se ainda que destes, 5,7% apresentaram mutações no gene *parC* (Sood *et al.*, 2017).

Terkelsen e colaboradores (2017) apresentam a identificação de uma cepa *N. gonorrhoeae* multirresistente obtida de um paciente de sexo masculino, na Dinamarca. De acordo com os autores a linhagem apresentou resistência à ceftriaxona e resistência intermediária à azitromicina. Em uma análise genômica, a presença de determinantes característicos previamente descritos, como mutações no gene *penA*, também foi identificada.

Em um levantamento epidemiológico molecular acerca da resistência à azitromicina apresentada por linhagens obtidas em Amsterdã, Holanda, Wind e colaboradores (2017) observaram que o sequenciamento de RNAr 23S e a detecção de alterações no gene *penA* são observações importantes relacionadas à mutações que caracterizaram a resistência de 69 dos isolados, de um total de 143. Os autores não constataram relação entre a resistência e este antibiótico e mutações no gene *mtrR*.

É evidente que há uma íntima relação com a resistência apresentada por *N. gonorrhoeae* à diversos antibióticos e a ocorrência de mutações em genes específicos, como o *penA* e o *mtrR*. Percebe-se que diversos estudos já desenvolvem uma análise conjunta das taxas de resistência e a identificação de tais alterações genéticas, o feito pode ser explicado tendo em vista que estudos anteriormente realizados já atribuem essa condição modificações características no genoma desta espécie bacteriana.

Os dados da susceptibilidade antibiótica apresentado pelo programa de vigilância epidemiológica da infecção pelo gonococo, na Alemanha, para os anos de 2014 e 2015, foram avaliados por Buder e colaboradores (2018). Na análise dos dados, os autores constataram de um total de 537 amostras, nenhuma delas demonstrou resistência à ceftriaxona. No entanto, detectou-se resistência aos antibióticos cefixima, azitromicina e ciprofloxacina, com percentual respectivo, de 1,9%, 11,9% e 72% para o ano de 2014 e, de 1,4%, 9,8% e 58,3% para o ano de 2015. Os autores concluem que devido à comprovada ausência de resistência das linhagens de *N. gonorrhoeae* à ceftriaxona, essa continua sendo uma das drogas de escolha para o tratamento da gonorreia na Alemanha (Buder *et al.*, 2018).

Clifton e colaboradores (2018) apresentam a prevalência de linhagens multirresistentes de *N. gonorrhoeae*, na Inglaterra e no País de Gales, entre os anos de 2004 e 2015. Os pesquisadores constataram um aumento expressivo no número de isolados resistentes a todas as classes de drogas antimicrobianas, bem como a detecção de linhagens bacterianas resistentes à mais de um antibiótico, com aumento de 7,3% para 17,5%. O estudo evidenciou ainda entre os anos de 2011 a 2015, a ocorrência de linhagens multirresistentes, principalmente a cefixima e azitromicina (Clifton *et al.*, 2018).

Avaliando a resistência à azitromicina em indivíduos que mantiveram relações sexuais com homens, bem como indivíduos heterossexuais, Whiley e colaboradores (2018) identificaram a ocorrência de 10 diferentes genótipos de *N. gonorrhoeae*, sendo três destes os mais envolvidos nas infecções gonocócicas. A resistência observada foi atribuída à mutação 23S rRNA e uma variação na sequência do gene *mtrR*. Os autores alertam para o risco da ineficácia do tratamento com azitromicina, considerando-se a presença alarmante de linhagens resistentes se espalhando entre indivíduos com comportamento sexual de risco (Whiley *et al.*, 2018).

Uma diminuição na sensibilidade à ceftriaxona e uma elevada resistência, considerada estável, à azitromicina foi identificada em países da Europa, em 2016, por Day e colaboradores (2018). As informações apresentadas foram obtidas a



partir dos dados do Euro-GASP, onde foi possível observar que em comparação com o ano de 2015, não se constatou a presença de linhagens resistentes ceftriaxona, que apresentassem valores de CIM > 125 µg/mL. Contudo, de acordo com os dados analisados pelos autores, verificou-se um aumento no número de cepas do gonococo com susceptibilidade diminuída a este mesmo agente inibidor. No ano de 2016, também identificaram um aumento na resistência à cefixima e azitromicina, em comparação com o ano anterior. Por outro lado, uma diminuição significativa no percentual de linhagens resistentes à ciprofloxacina foi observada, para o ano investigado (Day *et al.*, 2018).

A descrição do caso de um homem heterossexual do Reino Unido, que teve relações com uma mulher Tailandesa, é apresentada por Eyre e colaboradores (2018). Os autores relatam a falha no tratamento da infecção gonocócica, provocada pela presença de uma cepa de *N. gonorrhoeae* com resistência combinada à dois importantes antibióticos, incluindo ceftriaxona e uma alta resistência à azitromicina. A detecção dos determinantes genéticos no isolado analisado, permitiu identificar alterações consideráveis na subunidade 23S rRNA e nos genes *penA*, *penB*, *mtrR*, *gyrA* e *gyrC*, todas as quais conferiram resistência à maior parte dos antibióticos testados (Eyre *et al.*, 2018).

De maneira semelhante Poncin e colaboradores (2018) também descrevem a falha no tratamento de uma infecção gonocócica. No entanto, está se apresentou como uma infecção acometendo tanto região urogenital como também a região faríngea. O gonococo isolado apresentou-se como uma linhagem multirresistente à antibióticos como ceftriaxona e doxiciclina. A análise genômica apresentou a presença de determinantes genéticos importantes, envolvidos na característica observada, e seu perfil genotípico e fenotípico foi considerado semelhante ao de uma linhagem multirresistente encontrada em outros países, como Japão, Austrália e Dinamarca.

Nota-se que a resistência do gonococo às principais drogas antibacterianas se alastra em todo o mundo, caracterizando-o assim, de fato, como grave problema de saúde pública mundial. No Brasil não é diferente, Costa-lourenço e colaboradores (2018) avaliaram a susceptibilidade antibiótica de isoladas obtida no Rio de Janeiro (RJ) e perceberam que de 116 amostras, 99% delas apresentaram resistência à penicilina. Além deste fármaco, as linhagens também foram resistentes à tetraciclina e ciprofloxacina, com percentual de 95% e 99% de resistência, respectivamente. Na análise genética, os autores constataram que dentre os principais autores encontrados, substituições na região promotora do gene *mtrR* foi uma característica comum encontrada nos diferentes perfis de resistência (Costa-Lourenço *et al.*, 2018).

O estudo de Costa-Lourenço e colaboradores (2018) foi o pioneiro em apresentar o perfil de susceptibilidade antibiótico e caracterização molecular de isolados de *N. gonorrhoeae* obtidas no Brasil. Com base nisso, reitera-se a importância de uma vigilância epidemiológica eficaz que possa avaliar a presença ou não de mais linhagens resistentes no país, para que assim seja possível estabelecer estratégias que visem controlar a distribuição de gonococos resistentes.

Em uma análise genômica, com intuito de detalhar as alterações no perfil da resistência antimicrobiana apresentada por linhagens de gonococo obtidas na Europa em 2013, estabelecendo assim uma vigilância de saúde dos clones resistentes à mais de um antibiótico, Harris e colaboradores (2018) detectaram a ocorrência de grupo de linhagens, o que denominam como genogrupo NG-MAST G1407, foi o mais predominante, bem como foi o que apresentou uma maior resistência aos fármacos da classe das cefalosporinas. No entanto, comparando os achados com os de um estudo semelhante realizado em anos anteriores, os autores observaram uma diminuição de 23% para 17%, na prevalência de linhagens com essa característica (Harris *et al.*, 2018).

Avaliando os padrões de resistência de *N. gonorrhoeae* em Johannesburg, África do Sul, entre os anos de 2008 e 2017, Kularatne e colaboradores analisaram dados da susceptibilidade de isolados frente aos antibióticos cefixima, ceftriaxona, ciprofloxacina, penicilina, tetraciclina e azitromicina. Os autores perceberam que, no período de vigilância analisado, as linhagens apresentaram um aumento no perfil de resistência a determinados antibióticos, incluindo uma elevação significativa,

de 30% para 51% no percentual de alta resistência à penicilina. Além disso, a resistência ciprofloxacina teve um aumento expressivo de 25% para 69%, bem como também foram resistentes à azitromicina (Kularatne *et al.*, 2018).

O perfil de sensibilidade de 10.403 isolados do gonococo obtidos de infecção uretral, entre os anos de 2015 e 2016, foi avaliado frente ao antibiótico gentamicina. Do total de amostras analisadas, 73% delas apresentaram um perfil de susceptibilidade intermediária, com valor de CIM variando entre 8-16 µg/mL. Um valor de CIM <4 µg/mL foi obtido para 2800 linhagens, sendo assim consideradas sensíveis e nenhum dos isolados apresentaram-se resistentes ao antibiótico (CIM > 32 µg/mL). Os autores constatam que a presença de muitos isolados com sensibilidade intermediária à este fármaco pode indicar uma diminuição da eficácia do mesmo, servindo assim como alerta (Mann *et al.*, 2018).

Na Nova Zelândia, a análise de 398 isolados do agente etiológico da gonorreia mostrou a presença de 98% das linhagens resistentes à penicilina. Alterações nos valores de CIM para susceptibilidade às cefalosporina foram observadas em 3,5% dos isolados. E 43 do total também não se mostrou sensível à azitromicina. Os achados foram obtidos a partir de isolados oriundos de mulheres, o que de acordo com os autores, pode indicar que a transmissão de linhagens resistentes não é algo restrito apenas à homens que fazem sexo com homens, conforme é sugerido em alguns outros estudos (Lee *et al.*, 2018).

Determinando as taxas de resistência apresentada por 609 isolados de Hospital Universitário da Irlanda obtido entre os anos de 2014 e 2016, Ryan e colaboradores (2018) observaram que, avaliando a susceptibilidade destes frente a antibióticos da classe das cefalosporinas e à azitromicina, um percentual de 19% de resistência a esta última foi encontrada. A resistência à ceftriaxona, cefixima e cefotaxima, variou entre 0% e 2,1%. Sete isolados apresentaram um perfil de alta resistência à azitromicina, contudo todos foram sensíveis à ceftriaxona (Ryan *et al.*, 2018).

Em uma análise mais específica, Wan e colaboradores (2018) investigaram a sensibilidade antibiótica de 384 linhagens de *N. gonorrhoeae* frente ao antibiótico azitromicina e alguns antibióticos adicionais. Constatou-se que 124, se apresentaram como resistentes a tal medicamento. Uma alta resistência, com valor de CIM superior a 256 mg/L, foi identificada em 40 isolados e essa característica foi atribuída à presença da mutação A2143G nos alelos da subunidade 23S rRNA (Wan *et al.*, 2018).

Torna-se perceptível que a resistência apresentada pelo agente etiológico da gonorreia representa um problema que se alastra mundialmente, sendo possível detectar a ocorrência de inúmeras linhagens com tal característica. Verifica-se ainda que muitos dos estudos desenvolvidos preocuparam-se em descobrir sua origem, avaliando a presença de possíveis alterações genéticas responsáveis pelo fenômeno. Nesse sentido, destaca-se que de acordo com o observado nas publicações, existe a detecção de determinantes genéticos comuns entre os estudos, demonstrando que as características genéticas além de serem importantes para a evolução de *N. gonorrhoeae* também estão sendo responsáveis por espalhar a resistência aos antibióticos em todo o mundo.

Os dados aqui apresentados demonstram nitidamente o problema da resistência adquirida aos antibióticos pelo gonococo. Diante disso reitera-se a necessidade de implementação de medidas que possam contribuir para uma redução da ocorrência destas linhagens mutantes, garantindo assim um controle das infecções gonocócicas.

#### 4. Conclusão

Diante dos dados analisados, pode-se concluir que a resistência aos antibióticos, por linhagens de *Neisseria gonorrhoeae*, se alastra no mundo. É possível perceber que antibióticos das classes das cefalosporinas, penicilinas, tetraciclina e derivados dos macrolídeos já não são mais eficazes no tratamento de infecções provocadas por este microrganismo. Os achados alertam para esse grave problema de saúde pública, bem como para as consequências para o indivíduo infectado.

Foi possível observar que há uma carência de estudos voltados para o perfil de susceptibilidade antibiótico e caracterização molecular de isolados de *N. gonorrhoeae* obtidas no Brasil, ao passo que os estudos internacionais apresentam

um aumento no perfil de resistência antibiótica, dessa forma, esse estudo abre perspectiva para a importância do desenvolvimento de pesquisas futuras que possam oferecer subsídios para o fortalecimento do conhecimento científico acerca do perfil da resistência antimicrobiana apresentada por linhagens de gonococo nas diferentes regiões do mundo, estabelecendo assim uma vigilância de saúde dos clones resistentes à mais de uma antibiótico, e assim a implementação de medidas que possam contribuir para uma redução da ocorrência destas linhagens mutantes, com a finalidade de minimizar os problemas com essa infecção.

## Referências

- Beceiro, A., Tomás, M., & Bou, G. (2013). Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? *Clinical microbiology reviews*, 26(2), 185-230.
- Britto, A. M. A., Policarpo, C., Pezzuto, P., Meirelles, A. R. I., Furtado, Y. L., Almeida, G., ... & Machado, E. S. (2018). Detection of sexually transmitted infections at a Brazilian gynecology center: high prevalence of co-infections. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 54(6), 393-400.
- Buder, S., Dudareva, S., Jansen, K., Loenenbach, A., Nikisins, S., Sailer, A., Guhl, E., Kohl, P., K., Bremer, V & GORENET S, G. (2018). Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Germany: low levels of cephalosporin resistance, but high azithromycin resistance. *BMC Infectious Diseases*, 18(1), 44.
- Clifton, S., Bolt, H., Mohammed, H., Town, K., Furegato, M., Cole, M., Campbell, O., Fifer, H & Hughes, G. (2018). Prevalence of and factors associated with MDR *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales between 2004 and 2015: analysis of annual cross-sectional surveillance surveys. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(4), 923-932.
- Cole, M. J., Spiteri, G., Jacobsson, S., Woodford, N., Tripodo, F., Amato-Gauci, A. J., & Unemo, M. (2017). Overall low extended-spectrum cephalosporin resistance but high azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in 24 European countries, 2015. *BMC infectious diseases*, 17(1), 617.
- Da Costa-Lourenço, A. P. R., Abrams, A. J., Dos Santos, K. T. B., Argentino, I. C. V., Coelho-Souza, T., Caniné, M. C. A., Ferreira, A, L, P, Moreira, B, M, Fracalanza, S, E, L, Árvores, D, L & Bonelli, R. R. (2018). Phylogeny and antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Rio de Janeiro, Brazil. *Infection, Genetics and Evolution*, 58, 157-163.
- Da Costa, A. L. P., & Junior, A. C. S. S. (2017). Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Científica (UNIFAP)*, 7(2), 45-57.
- Day, M. J., Spiteri, G., Jacobsson, S., Woodford, N., Amato-Gauci, A. J., Cole, M. J., & Unemo, M. (2018). Stably high azithromycin resistance and decreasing ceftriaxone susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 25 European countries, 2016. *BMC Infectious Diseases*, 18(1), 1-8.
- Eyre, D. W., Sanderson, N. D., Lord, E., Regisford-Reimmer, N., Chau, K., Barker, L., Morgan, M., Newnham, R., Golparian, D., Unemo, M., Crook, D, W, Peto, T, E, A, Hughes, G, Cole, M, J, Fifer, H, Edwards, A & Andersson, M. I. (2018). Gonorrhoea treatment failure caused by a *Neisseria gonorrhoeae* strain with combined ceftriaxone and high-level azithromycin resistance, England, February 2018. *Eurosurveillance*, 23(27), 1800323.
- Freitas, G. D., de Lima, C. P., Coelho, D. F. S., Moraes, M. O., Lima, G. L., & Alves, W. R. (2021). Uso de diferentes métodos no controle do desenvolvimento do *Staphylococcus aureus*: uma revisão da literatura. *Research, Society and Development*, 10(2).
- os planos das Comissões, V. (2018). *N. gonorrhoeae* no Brasil e no mundo. *Femina*, 46(1).
- García, D. S. D., Casco, R. H., Losada, M. O., Perazzi, B. E., Vay, C. A., & Famiglietti, Á. M. R. (2016). Estado actual de la gonorrea. *Revista de la Asociación Médica Argentina*, 129(2).
- Harris, S. R., Cole, M. J., Spiteri, G., Sánchez-Busó, L., Golparian, D., Jacobsson, S., Goater, R., Abudahab, K., Yeats, C. A., Bercot, B., Borrego, M, J., Crowley, B., Paola Stefanelli, P., Tripodo, F., Abad, R., Aanensen, D, M., Unemo, M & Verbrugge, R. (2018). Public health surveillance of multidrug-resistant clones of *Neisseria gonorrhoeae* in Europe: a genomic survey. *The Lancet Infectious diseases*, 18(7), 758-768.
- Jiang, F. X., Lan, Q., Le, W. J., & Su, X. H. (2017). Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Hefei (2014–2015): genetic characteristics of antimicrobial resistance. *BMC infectious diseases*, 17(1), 366.
- Kapoor, G., Saigal, S., & Elongavan, A. (2017). Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 33(3), 300.
- Kularatne, R., Maseko, V., Gumede, L., & Kufa, T. (2018). Trends in *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial resistance over a ten-year surveillance period, Johannesburg, South Africa, 2008–2017. *Antibiotics*, 7(3), 58.
- Landig, C. S., Hazel, A., Kellman, B. P., Fong, J. J., Schwarz, F., Agarwal, S., Varki, N., Massari, P., Lewis, N. E., Ram, S & Varki, A. (2019). Evolution of the exclusively human pathogen *Neisseria gonorrhoeae*: Human-specific engagement of immunoregulatory Siglecs. *Evolutionary applications*, 12(2), 337-349.
- Lee, R. S., Seemann, T., Heffernan, H., Kwong, J. C., Gonçalves da Silva, A., Carter, G. P., Woodhouse, R., Dyet, K. H., Bulach, D. M., Stinear, T. P., Howden, B. P., Williamson, D. A. (2018). Genomic epidemiology and antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in New Zealand. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(2), 353-364.
- Lima, D. M., da Silva, A. B. P., de Souza, R. R. P., da Costa Prado, N. C., Jales, A. K. F. A., & da Silva, R. A. R. (2020). As infecções sexualmente transmissíveis e o impacto na transmissão vertical: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 9(7).

- Loureiro, R. J., Roque, F., Rodrigues, A. T., Herdeiro, M. T., & Ramalheira, E. (2016). O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Revista Portuguesa de saúde pública*, 34(1), 77-84.
- Mendes-Bastos, P., Brito, H. T., Rodrigues, I., Pina, T., Fernandes, C., Rodrigues, A., & Cardoso, J. (2015). Infecção por neisseria gonorrhoeae na consulta de IST do hospital de Curry Cabral—análise retrospectiva de 8 anos (2006-2013). *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*, 73(2), 267-273.
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. C. P., & Galvão, M. C. (2019). Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. *Texto contexto –enferm*, 28 (e20170204)
- Mota, R. A., da Silva, K. P. C., de Freitas, M. F. L., Porto, W. J. N., & da Silva, L. B. G. (2005). Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multiresistência bacteriana. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 42(6), 465-470.
- Papp, J. R., Abrams, A. J., Nash, E., Katz, A. R., Kirkcaldy, R. D., O'Connor, N. P., O'Brien, P. S., Harauchi, D. H., Maningas, E. V., O'Soge, O., Ellen N. Kersh, E. N., Komeya, A., Tomas, J. E., Wasserman, G. M., Kunimoto, G. Y., David L. Trees, D. L. & A., Whelenator, C. (2017). Azithromycin resistance and decreased ceftriaxone susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae*, Hawaii, USA. *Emerging infectious diseases*, 23(5), 830.
- Peng, T., Lin, H., Liu, Q., Cao, W., Ding, H., Chen, J., & Tang, L. (2017). Ceftriaxone susceptibility and molecular characteristics of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Changsha, China. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 23(6), 385-389.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. UFSM.
- Poncin, T., Fouere, S., Braille, A., Camelena, F., Agsous, M., Bebear, C., Kumanski, S., Lot, F., Delarue, S. M., Ngangro, N. N., Salmona, M., Schnepf, N., Timsit, J., Unemo, M & Bercot, B. (2018). Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* failing treatment with ceftriaxone and doxycycline in France, November 2017. *Eurosurveillance*, 23(21), 1800264.
- Ryan, L., Golparian, D., Fennelly, N., Rose, L., Walsh, P., Lawlor, B., B. Lawlor., Aogáin, M. M., M. Unemo & Crowley, B. (2018). Antimicrobial resistance and molecular epidemiology using whole-genome sequencing of *Neisseria gonorrhoeae* in Ireland, 2014–2016: focus on extended-spectrum cephalosporins and azithromycin. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 37(9), 1661-1672.
- Salvo, L. A. (2011). Infecciones de transmisión sexual (ITS) en Chile. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 22(6), 813-824.
- Santos, L. A., Izidoro, T. C. R., Silvério, A. D. S. D., & Messoria, L. B. (2015). Avaliação do conhecimento de adultos e adolescentes sobre doenças sexualmente transmissíveis-DSTs. *Adolescência e Saúde*, 12(1), 23-27.
- Serra-Pladevall, J., Barberá-Gracia, M. J., Roig-Carbajosa, G., Juvé-Saumell, R., Gonzalez-Lopez, J. J., Bartolomé-Comas, R., & Andreu-Domingo, A. (2013). *Neisseria gonorrhoeae*: resistencias antimicrobianas y estudio de la dinámica poblacional. Situación en 2011 en Barcelona. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 31(9), 579-583.
- Silva, M. O. D., & Aquino, S. (2018). Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento. *Rev. epidemiol. controle infecç*, 472-482.
- Sood, S., Agarwal, M., Bala, M., Mahajan, N., Singh, R., Kapil, A., Sreenivas, V., Ram, R. J., Kar, H. K & Sharma, V. K. (2017). Exploring quinolone resistance-determining region in *Neisseria gonorrhoeae* isolates from across India. *The Indian Journal of Medical Research*, 146(Suppl 1), S64.
- Ratti, R. P., & Sousa, C. P. (2009). *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA) e infecções nosocomiais. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences*, 30(2).
- Oliveira S, D., Relison T, S., Gomes F, F., Melo B, M, C., Bezerra M, B, M, F., Bezerra F, C, F., Martins C, J, G., Melo C, H, D., Alencar M, I, R., Kerntopf M, R. (2014). Actividad antibacteriana y moduladora de *Cecropia pachystachya* Trécul en la acción de los aminoglucósidos. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 19(3), 121-132.
- Tavares, W. (2014). *Antibióticos e quimioterápicos para o clínico*. Atheneu.
- Terkelsen, D., Tolstrup, J., Johnsen, C. H., Lund, O., Larsen, H. K., Worming, P., Unemo, M & Westh, H. (2017). Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection with ceftriaxone resistance and intermediate resistance to azithromycin, Denmark, 2017. *Eurosurveillance*, 22(42), 17-00659.
- Tomberg, J., Fedarovich, A., Vincent, L. R., Jerse, A. E., Unemo, M., Davies, C., & Nicholas, R. A. (2017). Alanine 501 mutations in penicillin-binding protein 2 from *Neisseria gonorrhoeae*: structure, mechanism, and effects on cephalosporin resistance and biological fitness. *Biochemistry*, 56(8), 1140-1150.
- De Vega, I. F., Baliu-Piqué, C., Mestres, J. B., Gómez, A. V., Vallés, X., & Gibert, M. A. (2018). Risk factors for antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae* and characteristics of patients infected with gonorrhea. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 36(3), 165-168.
- Venter, J. M., Mahlangu, P. M., Müller, E. E., Lewis, D. A., Rebe, K., Struthers, H., McIntyre, J. & Kularatne, R. S. (2019). Comparison of an in-house real-time duplex PCR assay with commercial HOLOGIC® APTIMA assays for the detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in urine and extra-genital specimens. *BMC infectious diseases*, 19(1), 6.
- Vigue, L., & Eyre-Walker, A. (2019). The comparative population genetics of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *PeerJ*, 7, e7216.
- Wan, C., Li, Y., Le, W. J., Liu, Y. R., Li, S., Wang, B. X., Rice, P. A. & Su, X. H. (2018). Increasing resistance to azithromycin in *Neisseria gonorrhoeae* in eastern Chinese cities: resistance mechanisms and genetic diversity among isolates from Nanjing. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(5).
- Whiley, D. M., Kundu, R. L., Jennison, A. V., Buckley, C., Limnios, A., Hogan, T., Enriquez, R., Nasser, J. E., George, C. R. & Lahra, M. M. (2018). Azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* spreading amongst men who have sex with men (MSM) and heterosexuals in New South Wales, Australia, 2017. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(5), 1242-1246.

Whiley, D. M., Trembizki, E., Buckley, C., Freeman, K., Baird, R. W., Beaman, M., Chen, M., Donovan, B., Kundu, R. L., Fairley, C. K., Guy, R., Hogan, T., Kaldor, J. M., Karimi, M., Linnios, A., Regan, D. G., Ryder, N., Su, J. Y., Ward, J. & Lahra, M. M. (2017). Molecular antimicrobial resistance surveillance for *Neisseria gonorrhoeae*, Northern Territory, Australia. *Emerging infectious diseases*, 23(9), 1478.

World Health Organization. (2014). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. World Health Organization.

Wind, C. M., Bruisten, S. M., van der Loeff, M. F. S., Dierdorp, M., de Vries, H. J., & van Dam, A. P. (2017). A case-control study of molecular epidemiology in relation to azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolates collected in Amsterdam, the Netherlands, between 2008 and 2015. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(6).