

DESAFIOS E NOVAS PERSPECTIVAS PARA O MANEJO DA INFECÇÃO POR NEISSERIA GONORRHOEAE

CHALLENGES AND NEW PERSPECTIVES FOR THE MANAGEMENT OF NEISSERIA GONORRHOEAE INFECTION

DESAFÍOS Y NUEVAS PERSPECTIVAS PARA EL MANEJO DE LA INFECCIÓN POR NEISSERIA GONORRHOEAE

Sofia Moreira Bopp¹
Raphael Nemer Firmato Brant²

RESUMO: Esse artigo buscou elucidar os atuais desafios e estratégias para o futuro do tratamento da infecção por *Neisseria gonorrhoeae*, agente etiológico da infecção sexualmente transmissível (IST) gonorreia, visto que há uma crescente tendência atual da ascensão de cepas multirresistentes à última linha de tratamento com antibióticos. A relação entre a infecção por gonorreia e o desenvolvimento de mecanismos de resistência tem sido objeto de estudo importante em diversos países. Assim, este artigo busca destacar os principais desafios para o tratamento e controle da infecção por gonorreia e os mais recentes estudos científicos e clínicos realizados como forma de sanar o problema de saúde pública que é a *Neisseria gonorrhoeae*. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, por meio da análise de 11 artigos, destacando os principais pontos relevantes frente aos desafios e novas perspectivas frente à este patógeno, seguindo os critérios de inclusão e exclusão selecionados pelo grupo. Foram revisados artigos dos últimos 5 anos, presentes nas bases de dados MedLINE, Scielo e UpToDate, utilizando cinco descritores principais: “gonorreia”, “farmacorresistência bacteriana”, “*Neisseria*”, “complicações” e “tratamento”. Os resultados desta revisão integrativa revelam uma variedade de desafios e novas perspectivas acerca da infecção por gonorreia. Dentre os principais tópicos abordados, destacam-se a resistência bacteriana, a subnotificação e subdiagnóstico da doença e o crescimento da prevalência das IST’s. Em síntese, é crucial entender os principais desafios e pontos chave frente à infecção por *Neisseria gonorrhoeae*, com vistas a promover o manejo adequado da doença. Profissionais de saúde devem estar cientes do cenário atual e das novas perspectivas, enfatizando uma abordagem clínica adequada e estratégias de prevenção.

3660

Palavras-chave: Gonorreia. Farmacorresistência bacteriana. Tratamento.

¹Acadêmica de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

²Acadêmico de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

ABSTRACT: This article sought to elucidate the current challenges and strategies for the future treatment of infection by *Neisseria gonorrhoeae*, the etiological agent of the sexually transmitted infection (STI) gonorrhea, as there is a growing current trend towards the rise of multi-resistant strains to the last line of treatment with antibiotics. The relationship between gonorrhea infection and the development of resistance mechanisms has been the subject of important study in several countries. Therefore, this article seeks to rule out the main challenges for the treatment and control of gonorrhea infection and the most recent scientific and clinical studies carried out as a way of solving the public health problem that is *Neisseria gonorrhoeae*. An integrative review of the literature was carried out, through the analysis of 11 articles, highlighting the main relevant points regarding the challenges and new perspectives regarding infection by this pathogen and following the inclusion and exclusion criteria selected by the group. Articles from the last 5 years, present in the MedLINE, Scielo and UpToDate databases, were reviewed, using five main descriptors: “gonorrhea”, “bacterial pharmacoresistance”, “*Neisseria*”, “complications” and “treatment”. The results of this integrative review reveal a variety of challenges and new perspectives regarding gonorrhea infection. Among the main topics covered, bacterial resistance, underreporting and underdiagnosis of the disease and the growth in the prevalence of STIs stand out. In summary, it is crucial to understand the main challenges and key points facing *Neisseria gonorrhoeae* infection, with a view to promoting adequate management of the disease. Health professionals must be aware of the current scenario and new perspectives, emphasizing an appropriate clinical approach and prevention strategies.

Keywords: Gonorrhea. Bacterial pharmacoresistance. Treatment.

RESUMEN: Este artículo buscó dilucidar los desafíos y estrategias actuales para el tratamiento futuro de la infección por *Neisseria gonorrhoeae*, el agente etiológico de la gonorrea, infección de transmisión sexual (ITS), ya que existe una creciente tendencia actual hacia el surgimiento de cepas multirresistentes a la última línea de tratamiento con antibióticos. La relación entre la infección por gonorrea y el desarrollo de mecanismos de resistencia ha sido objeto de importantes estudios en varios países. Por lo tanto, este artículo busca descartar los principales desafíos para el tratamiento y control de la infección por gonorrea y los más recientes estudios científicos y clínicos realizados como una forma de solución al problema de salud pública que es *Neisseria gonorrhoeae*. Se realizó una revisión integradora de la literatura, a través del análisis de 11 artículos, destacando los principales puntos relevantes sobre los desafíos y nuevas perspectivas en torno a la infección por este patógeno y siguiendo los criterios de inclusión y exclusión seleccionados por el grupo. Se revisaron artículos de los últimos 5 años, presentes en las bases de datos MedLINE, Scielo y UpToDate, utilizando cinco descriptores principales: “gonorrea”, “farmacorresistencia bacteriana”, “*Neisseria*”, “complicaciones” y “tratamiento”. Los resultados de esta revisión integradora revelan una variedad de desafíos y nuevas perspectivas con respecto a la infección por gonorrea. Entre los principales temas tratados destacan la resistencia

bacteriana, el subregistro y subdiagnóstico de la enfermedad y el crecimiento en la prevalencia de las ITS. En resumen, es crucial comprender los principales desafíos y puntos clave que enfrenta la infección por *Neisseria gonorrhoeae*, con miras a promover un manejo adecuado de la enfermedad. Los profesionales de la salud deben ser conscientes del escenario actual y de las nuevas perspectivas, enfatizando en un abordaje clínico adecuado y estrategias de prevención.

Palabras clave: Gonorrea. Farmacorresistencia bacteriana. Tratamiento.

INTRODUÇÃO

A gonorreia é uma infecção sexualmente transmissível (IST) que possui como agente etiológico a bactéria *Neisseria gonorrhoeae*, um diplococo gram negativo restrito aos seres humanos (RUBIN D, *et al.*, 2020). A transmissão da infecção ocorre principalmente por via sexual, podendo também ser transmitida de maneira vertical, durante o parto. Normalmente a gonorreia é uma infecção de mucosa não complicada, porém, como a maioria dos casos são assintomáticos (LIN E, *et al.*, 2021), principalmente em mulheres, não é incomum o desenvolvimento de prognósticos mais graves, como a epididimite, salpingite, doença inflamatória pélvica, gravidez ectópica e infertilidade. A bactéria adere ao epitélio da mucosa, mediada por estruturas presentes no patógeno, como proteínas de opacidade, porina e pili, que contribuem para a adesão à célula hospedeira (CARDOSO A, *et al.*, 2022). A infecção pelo patógeno vem crescendo nos últimos anos, sendo atualmente a segunda IST mais prevalente no mundo, o que a caracteriza como um grave problema de saúde pública. Estima-se a emergência de mais de 78 milhões de pacientes infectados por ano segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o que denota apenas uma fração do real número de ocorrência da doença, principalmente devido a um cenário multifatorial de controle de IST's global, algo que ainda vamos explorar neste artigo (BONIKOWSKA B, *et al.*, 2020). Agravando este abundante cenário de infecções pelo diplococo, está a ocorrência de resistência antimicrobiana à cefalosporinas de amplo espectro, a última terapia empírica utilizada atualmente.

A *Neisseria gonorrhoeae* é especialmente conhecida pelo seu alto potencial mutagênico, adquirindo resistência a todas as classes de antibióticos utilizadas previamente. Em 1940 foi registrada sua primeira tolerância à classe das sulfonamidas, e desde então existem cepas resistentes às penicilinas, espectinomicina, tetraciclina, fluoroquinolonas, azitromicina, ceftriaxona e cefixima (CARDOSO A, *et al.*, 2022). Em vista deste pernicioso cenário, a OMS criou o Programa de Vigilância Antimicrobiana Gonocócica (GASP) em 1992, com o intuito de coletar dados estratégicos de países participantes, a fim de monitorar globalmente a resistência antimicrobiana gonocócica por diferentes antibióticos, detectando mudanças nos padrões. Porém, o número de países reportando ao

menos um antibiótico por ano vem decaindo (LIN E, *et al.*, 2021), o que corrobora com a escassez de dados epidemiológicos acerca das cepas gonocócicas.

Além disso, é observado uma divergência de protocolos clínicos entre os países, o que dificulta a sistematização de um tratamento adequado aos pacientes acometidos pela infecção. A OMS recomenda a dupla terapia de cefalosporinas de espectro estendido (primariamente ceftriaxona intravenosa) e azitromicina, enquanto em dezembro de 2020 a U.S. Centers for Disease Control Prevention (CDC) removeu a azitromicina do seu protocolo de tratamento de gonorreia devido ao receio de desenvolvimento de resistência, aumentando a dose recomendada de ceftriaxona intramuscular de 250 mg para 500 mg. Além dos Estados Unidos, outros países se juntaram à recomendação do protocolo da monoterapia com doses mais altas de ceftriaxona, como o Reino Unido, China e Japão (LIN E, *et al.*, 2021). Esta ausência de sistematização de protocolos provoca um ônus substancial ao sistema de saúde, visto que promove a utilização não protocolada de antibióticos e contribui para o surgimento de novas cepas multirresistentes, fomentando em um declínio nas taxas de sucesso dos atuais tratamentos disponíveis. Diante deste cenário se torna essencial debater as atuais dificuldades do manejo clínico da infecção por *Neisseria gonorrhoeae*, assim como novas perspectivas de tratamento e prevenção da doença.

OBJETIVOS

O objetivo desta revisão integrativa da literatura é analisar, por meio da síntese de evidências científicas recentes dos últimos 5 anos, os principais desafios e novas perspectivas para o manejo da infecção por *Neisseria gonorrhoeae*. Esta revisão buscou abordar a resistência bacteriana emergente no mundo, a dificuldade do desenvolvimento de vacinas, a evolução de novos tratamentos e agentes antimicrobianos e a divergência de protocolos clínicos entre países, além de, não raro, as insuficientes campanhas de conscientização populacional frente à prevenção da gonorreia. A revisão procura contribuir para o entendimento atualizado desse cenário complexo, fornecendo informações embasadas para o entendimento dessa frequente IST.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura seguindo critérios de inclusão e exclusão para garantir transparência e rigor metodológico na condução do estudo. A busca por artigos foi realizada nas bases de dados MedLINE, Scielo e UpToDate, de forma a identificar estudos publicados de 2019 até 2024, relacionados aos desafios e novas perspectivas para o manejo da infecção por *Neisseria gonorrhoeae*. A estratégia de busca utilizou 5 descritores: “gonorreia”, “farmacorresistência bacteriana”, “*Neisseria*”, “complicações” e “tratamento”.

Os critérios de inclusão do estudo abrangeram estudos publicados nos últimos 5 anos que abordaram o manejo da IST e a resistência da bactéria frente aos antibióticos, bem como pesquisas que destacassem o atual cenário da doença. Foram excluídos deste estudo artigos que não atenderam os critérios metodológicos adequados, publicações que não destacaram a resistência bacteriana aos antibióticos atualmente disponíveis para o tratamento da gonorreia, artigos não disponíveis na versão gratuita e estudos que não ofereceram informações pertinentes frente ao objetivo da pesquisa.

Tais critérios foram aplicados para garantir relevância e qualidade dos estudos incluídos nesta revisão integrativa, sendo selecionados o total de 11 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A gonorreia foi considerada por muitos anos uma infecção de simples manejo clínico e tratamento, porém, devido a sua capacidade de desenvolver resistência a diversas classes de antibióticos, a infecção pelo patógeno está cada vez mais difícil de tratar. Segundo a OMS, foram encontrados em 77 países cepas resistentes aos antimicrobianos da dupla terapia atual, tornando-os sem ação (CARDOSO A, *et al.*, 2022). A bactéria desenvolveu resistência a todos os antibióticos recomendados no passado, como as penicilinas, tetraciclina, macrolídeos e fluoroquinolonas (CARDOSO A, *et al.*, 2022), e a maioria das diretrizes internacionais atuais recomenda a terapia dupla para tratamento de gonorreia com a cefalosporina de terceira geração ceftriaxona e os macrolídeos azitromicina ou doxiciclina (JC DE VRIES H, 2019).

Dentre os mecanismos de resistência da *Neisseria gonorrhoeae*, cabe ressaltar a produção de beta lactamases, que inativa a ação dos antibióticos beta lactâmicos. O primeiro patógeno produtor de beta lactamases foi descrito em 1976, na Inglaterra (BONIKOWSKA B, *et al.*, 2020). Já no Brasil, foi encontrado tal resistência em uma cepa isolada em 1985 em São Paulo (CARDOSO A, *et al.*, 2022). A bactéria possui a capacidade de desenvolver mutações que modificam o sítio alvo de ação dos fármacos antimicrobianos, o que contribui para sua inativação. Além disso, o patógeno consegue adquirir alterações cromossômicas, como nas porinas e bombas de efluxo, além da modificação por plasmídeos que possam conter genes que modificam a bactéria. Tais mecanismos de resistência apresentam-se como uma grande preocupação atual para o sistema de saúde, uma vez que já existem cepas resistentes à última linha de tratamento para a gonorreia. Somado a isso, a bactéria possui alta necessidade nutricional, de forma a demandar cisteínas, glicose, aminoácidos, pirimidinas e purinas, o que contribui para o agravamento clínico dos pacientes infectados.

Outro desafio relacionado à bactéria é a escassez de informações decorrentes das infecções, somado a desinformação e estigma populacional acerca do tema. No Brasil, a doença não é tratada como de notificação agravante e compulsória (CARDOSO A, *et al.*, 2022). Assim, a epidemiologia apresentada não reflete o atual cenário da infecção gonocócica no Brasil, ocorrendo uma

subnotificação. Além disso, existem inúmeras barreiras frente à temática, uma vez que diversos pacientes não procuram atendimento médico devido ao estigma social relacionado à infecções do trato urogenital. Ademais, foi reportado que inúmeros médicos não desenvolvem adequadamente a anamnese de hábitos de vida, não perguntando acerca da vida sexual do paciente, como parceiros, práticas sexuais, métodos de proteção, história pregressa e gravidez, no caso das mulheres. Tal fatores sociais também contribuem para a subnotificação da gonorreia e de outras IST's (OMMEN C, *et al.*, 2023).

A subnotificação e a não busca pelo atendimento médico promovem o atraso no diagnóstico e o consequente atraso no tratamento, o que propicia o aumento dos sintomas e complicações frente à doença. Entre eles, podemos citar diversas reações clínicas como mialgia, rash cutâneo, septicemia, meningite, endocardite, artralgia, poliartrite, inflamação da uretra, cervicite e reto. Uma grave consequência da infecção pela gonorreia nas mulheres constitui a doença inflamatória pélvica (DIP), uma emergência ginecológica que pode resultar em infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica. Bebês nascidos de mulheres com gonorreia podem desenvolver conjuntivite que, se não tratada, pode levar à cegueira (RUBIN D, *et al.*, 2020). A gonorreia também predispõe a infecção por outras IST's, como o HIV.

Cabe destacar também o aumento da incidência de gonorreia no Brasil, devido a ascensão da prática de sexo sem proteção, o que contribui para a disseminação da doença. Tal cenário reflete a desinformação frente à população acerca dos métodos de proteção sexual e sua importância para a prevenção de IST's.

Devido ao cenário supracitado, existe uma preocupação global por novos meios de prevenção e tratamento da gonorreia, principalmente no que diz as cepas multirresistentes. Já foram realizados testes para criação de ensaios moleculares que detectam precocemente a infecção por cepas menos suscetíveis à ação das cefalosporinas, o que facilitaria o tratamento e diminuiria sua disseminação. Porém, a heterogeneidade genética e rápida mutação da bactéria torna difícil prever os genes específicos relacionados à produção de mecanismos de resistência (LIN E, *et al.*, 2021). Além disso, já existem antibióticos promissores em estudos que visam o tratamento de cepas multirresistentes. Um importante representante desta classe é o medicamento zoliflodacina, que recentemente atingiu seu desfecho primário em um ensaio clínico global fundamental de fase 3, com um total de 930 participantes com alta heterogeneidade em 16 locais diferentes no mundo com alta prevalência de gonorreia. Seu mecanismo de ação consistente na inibição da enzima topoisomerase tipo II, crucial para o desenvolvimento bacteriano, e apresentou importante ação contra a *Neisseria gonorrhoeae*, principalmente diante das mais diversas cepas gonocócicas, como as multirresistentes (CHRISTENSEN H e VICKERMAN P, 2022).

A OMS procura atingir a meta de reduzir a incidência de gonorreia em 90% durante 2018-2030, por meio de estratégias que viabilizem a produção de uma vacina segura e eficaz. Porém, desde então obteve-se pouco sucesso, com apenas 4 estudos dos anos 1990 sendo introduzidos para ensaios clínicos, e todos falhando em desenvolver uma resposta imune protetora. Um resultado positivo obtido foi a descoberta de uma reação cruzada com a vacina 4CMenB, contra o meningococo, que garantiu uma menor incidência de diagnósticos clínicos de gonorreia, sendo a primeira evidência clínica de proteção contra o patógeno. Outra descoberta pertinente foi feita por um estudo coorte, em que utilizou uma vacina composta de vesículas da membrana externa do gonococo combinado com adjuvantes de IL-12, cujo aparenta fornecer proteção em um modelo de infecção cervical em camundongos.

CONCLUSÃO

O tratamento da gonorreia continua sendo um ponto de preocupação nos últimos anos, devido à emergência de resistência antimicrobiana. Depreende-se a importância do desenvolvimento de novas estratégias para o tratamento e prevenção da gonorreia, principalmente frente à ascensão de cepas multirresistentes à última linha de tratamento com antibióticos. Como não há vacinas disponíveis, apesar da criação de ensaios e testes moleculares, é necessário a prevenção, diagnóstico e tratamento apropriados para o manejo da doença. É necessário alertar a população acerca dos perigos frente à infecção, principalmente se não tratada adequadamente, por meio de planos informativos e campanhas de saúde. Os médicos devem ser devidamente instruídos a realizar uma anamnese completa, de forma a coletar informações pertinentes acerca da vida sexual dos pacientes e suas possíveis situações de risco, como meio de prevenir e orientar a população frente à ascensão de IST's (CARDOSO A, *et al.*, 2022).

Frente a este cenário apresentado, o novo antibiótico zoliflodacina se apresenta como um importante aliado e promissor representante do futuro do tratamento da infecção gonocócica. Primeiramente, sua administração é feita por via oral uma única vez (3g), o que simplificaria o tratamento e potencializaria a adesão dos pacientes. Além disso, teve em sua confecção o maior ensaio clínico já feito para um novo tratamento contra gonorreia, por meio da Global Antibiotic Research & Development Partnership (GARDP), uma organização suíça sem fins lucrativos criada pela OMS, que desenvolve novos tratamentos para infecções resistentes a medicamentos, que representam a maior ameaça à saúde. Tal ensaio foi realizado em 16 países diferentes, no qual por meio da admissão de 3g de zoliflodacina nos 930 participantes com gonorreia não-complicada, atendeu ao teste estatístico pré-especificado para não inferioridade quando comparado à ceftriaxona e à azitromicina oral. Além disso, em sua segunda fase de teste, apresentou alta efetividade contra cepas especificamente multirresistentes da *Neisseria gonorrhoeae* in vitro, reforçando ainda mais

sua efetividade no tratamento da infecção moderna não complicada urogenital pelo gonococo (CHRISTENSEN H e VICKERMAN P, 2022).

Conclui-se a importância de novos estudos e ensaios clínicos que busquem o desenvolvimento de uma vacina segura, uma vez que, apesar das iniciativas, ainda não houve o desenvolvimento de um meio de proteção que confira uma resposta imune frente a *Neisseria gonorrhoeae*. É necessário uma abordagem multiprofissional em diversas instâncias da saúde para combater os atuais desafios frente à gonorreia.

REFERÊNCIAS

ARENAS, J. Editorial: Pathogenic *Neisseria*: Pathogenicity, vaccines, and antibiotic resistance, 2022.

BONIKOWSKA B, *et al.* Multiresistant *Neisseria gonorrhoeae*: a new threat in second decade of the XXI century, 2020; 209(5): 641.

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

CHRISTENSEN H, VICKERMAN P. Gonococcal Vaccines for Controlling *Neisseria gonorrhoeae* in Men Who Have Sex With Men: A Promising Game Changer. The Journal of Infectious Diseases, 2022; 225(6): 931-933.

JC DE VRIES, H. Current challenges in the clinical management of sexually transmitted infections. Journal of The International AIDS Society, 2019; 22.

LIN E, *et al.* Epidemiology, Treatments, and Vaccine Development for Antimicrobial-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*: Current Strategies and Future Directions. Springer; 2021; 81(10): 1153-1169.

OMMEN C, *et al.* A practical approach to the diagnosis and management of chlamydia and gonorrhea. Canadian Medical Association Journal, 2023; 196(24): E844-E849.

RUBIN D, *et al.* The frontiers of addressing antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Translational Research, 2020; v.220, p. 122-137.

TUDDENHAM S, *et al.* Diagnosis and Treatment of Sexually Transmitted Infections: A Review, 2022; 327(2): 161-172.

UNEMO M, *et al.* Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and Treatment of Gonorrhea. Methods Mol Biol, 2019; 37-58.

XIAOYU Z, *et al.* Ceftriaxone-Resistant Gonorrhea. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2024; 73(12): 255-259.