

RESISTÊNCIA DA *NEISSERIA GONORRHOEAE* A ANTIMICROBIANOS EM MANAUS: PERÍODO 2005-2006

NEISSERIA GONORRHOEAE ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN MANAUS: 2005-2006 PERIOD

William A Ferreira¹, Waldemara S Vasconcelos², Maria de Fátima P Silva³, Jairo S Gomes³,
Cristina M Ferreira⁴, Adele S Benzaken⁵, Maria Iane S Silva²

RESUMO

Introdução: em 1998, a Fundação Alfredo da Matta, de Manaus, iniciou estudos para avaliar a resistência de isolados de *N. gonorrhoeae* aos antibióticos recomendados para o tratamento das uretrites e cervicites gonocócicas. **Objetivo:** verificar a resistência de isolados de *Neisseria gonorrhoeae* aos antibióticos penicilina, tetraciclina, azitromicina, ceftriaxona e ciprofloxacino no Laboratório de Bacteriologia Clínica da Fundação Alfredo da Matta, Manaus – Amazonas – Brasil. **Métodos:** neste estudo, avaliou-se a resistência de 110 gonococos à penicilina, à tetraciclina, à azitromicina, à ceftriaxona e ao ciprofloxacino pelo método de difusão de discos. **Resultados:** após os testes, verificou-se que 14,5% foram betalactamase positivos (PPNG) e a resistência à penicilina foi de 21,8%. Para a tetraciclina, 80,0% foram resistentes com 12,7% TRNG. Em relação à azitromicina, 8,2% dos isolados foram resistentes e não se detectou resistência ao ciprofloxacino e à ceftriaxona, porém 6,4% apresentaram sensibilidade reduzida ao primeiro e 5,5% diâmetro inferior a 33 mm ao segundo. **Conclusão:** ao final, conclui-se que os altos percentuais de resistência à penicilina e tetraciclina são semelhantes aos observados em outros estudos realizados com cepas da região e sugerem que ainda há elevada pressão seletiva desses antibióticos sobre os gonococos. Os índices de resistência à azitromicina inviabilizam de sua utilização como opção terapêutica. Tanto o ciprofloxacino quanto a ceftriaxona foram eficazes *in vitro*, mas as taxas de sensibilidade reduzida de ciprofloxacino e os valores abaixo de 35 mm de diâmetro no antibiograma para a ceftriaxona, são indicativos da necessidade do monitoramento clínico e laboratorial constante desses medicamentos.

Palavras-chave: *Neisseria gonorrhoeae*, antimicrobianos, resistência

ABSTRACT

Introduction: in 1998, the Alfredo da Matta Foundation from Manaus launched studies to evaluate the resistance of *N. gonorrhoeae* strains to the antibiotics penicillin, tetracycline, azithromycin, ceftriaxone and ciprofloxacin. **Objective:** checking the resistance of isolates of *Neisseria gonorrhoeae* to the antibiotics penicillin, tetracycline, azithromycin, ceftriaxone and ciprofloxacin in the Clinic Bacteriology Laboratory from Alfredo da Matta foundation, Manaus - Amazonas - Brazil. **Methods:** in this study, the resistance of 110 strains was evaluated by the disc diffusion method. **Results:** the tests showed that 14,5% of the isolates were β -lactamase positive (PPNG) and the resistance to the penicillin was 21,8%. For the tetracycline, 80,0% were resistant with 12,7% TRNG. In relation to azithromycin, 8,2% of the gonococci were resistant. To the ciprofloxacin, 6,4% of the strains showed reduced sensibility and with the use of ceftriaxone, 5,5% of the isolates had a diameter inferior to 33 mm in the susceptibility test. **Conclusion:** the conclusion is that the high percentages of resistance to the penicillin and tetracycline are similar to other studies done with the strains this region and suggest that the selective pressure on those antibiotic continues is high. The resistance levels for azithromycin make it unfeasible to be used as a therapeutic method. Resistance to from ciprofloxacin and ceftriaxone was mpt detected but the percentage of reduced sensibility for the ciprofloxacin and the strains with a diameter below 35 mm in the disc diffusion susceptibility test for the ceftriaxone, suggest that constant clinical and laboratorial surveillance is necessary.

Keywords: *Neisseria gonorrhoeae*, antimicrobial, resistance.

INTRODUÇÃO

A avaliação da eficácia *in vitro* dos antibióticos indicados para o tratamento de infecções causadas pela *Neisseria gonorrhoeae*, em Manaus, teve início em 1998¹, quando isolados obtidos de amostras de pacientes assistidos em clínica especializada de DST da Fundação Alfredo da Matta foram enviados para o Centro Coordenador do GASP (*Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program* – Ottawa – Canadá), resultando na primeira publicação nesse sentido. Posteriormente, novas pesquisas publicadas em 2001 e em 2004 contribuíram para a avaliação do perfil da resistência do gonococo aos antibióticos indicados para o tratamento das doenças causadas por esse agente etiológico².

No Brasil, estudos realizados com esse propósito sempre foram pontuais e esporádicos, o que impossibilita uma análise

epidemiológica mais ampla e contextual da resistência dessa bactéria aos antimicrobianos. De certo modo, a partir dos estudos realizados em Recife³⁻⁵ e até mais recente, realizado no Rio de Janeiro⁶, observa-se a tendência de resistência tanto plasmidial quanto cromossomal a penicilina e tetraciclina.

Esses mesmos estudos têm revelado resistência ou sensibilidade reduzida à azitromicina, resistência intermediária a ciprofloxacino e valores abaixo do recomendado pelo CLSI para a sensibilidade à ceftriaxona^{6,7} diferente de outros países, em que a resistência às fluoroquinolonas tem sido freqüentemente relatada⁸⁻¹¹.

Infecções pelo gonococo e por clamídia estão entre as mais comuns doenças sexualmente transmissíveis causadas por bactérias no mundo¹². Relatório da OMS publicado em 2001 faz referência à estimativa de que mais de seis milhões de casos de gonorréia ocorrem a cada ano e com índices mais elevados, principalmente nos países em desenvolvimento¹². No Brasil, tanto a incidência quanto a prevalência de gonorréia têm sido elevadas¹³. Estudo realizado em profissionais do sexo na região amazônica¹⁴ registrou a prevalência de 16,3% de infecção causada por essa bactéria.

¹Mestre – Fundação Alfredo da Matta

²Técnica de Patologia Clínica – Fundação Alfredo da Matta

³Técnica de Saúde – Fundação Alfredo da Matta

⁴Mestre – Fundação Hemocentro do Amazonas

⁵Doutoranda em Saúde Pública (FIOCRUZ, Manaus) – Fundação Alfredo da Matta
Financiamento – Fundação Alfredo da Matta

Em outras regiões, as doenças causadas pelo gonococo estão entre as principais causas de procura por assistência médica em centros especializados¹⁵ e, quando associadas à possibilidade de transmissão do HIV^{15,17} e com a crescente resistência aos antimicrobianos, são mais do que suficientes para justificar a implantação de programas de vigilância e controle desse microorganismo.

Objetivando o monitoramento da sensibilidade do gonococo e a vigilância iniciada em 1998, avaliou-se, no período de oito meses, a sensibilidade de 110 isolados de *N. gonorrhoeae* a cinco antimicrobianos, acrescentando novos dados que poderão contribuir para o controle epidemiológico, clínico e laboratorial desse importante agente etiológico.

OBJETIVO

Verificar a resistência de isolados de *Neisseria gonorrhoeae* aos antibióticos penicilina, tetraciclina, azitromicina, ceftriaxona e ciprofloxacino no Laboratório de Bacteriologia Clínica da Fundação Alfredo da Matta, Manaus, Amazonas, Brasil.

MÉTODOS

Delineamento

Estudo prospectivo, descritivo com aspectos analíticos.

Amostragem

Cento e dez isolados de *Neisseria gonorrhoeae* obtidos de pacientes com gonorréia não complicada no período entre setembro de 2005 a maio de 2006.

Crítérios de inclusão

- Cepas que apresentaram crescimento de colônias sugestivas de *N. gonorrhoeae* em meio de TMm no período de 24/48 horas.
- Colônias que apresentaram resultados positivos nos testes de identificação de gênero e espécies para *N. gonorrhoeae*.
- Todas as cepas que após testes de sensibilidade por concentração inibitória mínima (MIC) confirmaram a resistência a qualquer um ou a todos os antibióticos utilizados no estudo.

Crítérios de exclusão

- Pacientes que utilizaram antibióticos de uso oral ou parenteral no período de até sete dias ao ato da coleta.
- Pacientes que fizeram uso de algum tipo de anti-sépticos ou analgésicos até o ato da coleta.
- Pacientes menstruadas.
- Amostras que não apresentaram crescimento em meio de TMm.
- Cepas que apresentaram crescimento em TMm em que os resultados dos testes de identificação de gênero e espécie não foram compatíveis para *N. gonorrhoeae*.

Coleta de material biológico

Secreção uretral: No sexo masculino, utilizou-se suabe alginatado que, após a limpeza da secreção emergente, introduziram-se aproximadamente 2 cm no canal uretral, semeando-se em seguida em meio apropriado. No sexo feminino, após introduzir o espéculo, limpou-se o colo do útero, introduzindo-se suabe alginatado

aproximadamente 1 cm no canal endocervical, semeando-se imediatamente em meio apropriado. Os procedimentos de coleta foram realizados seguindo os critérios e recomendações de Dick *et al.*¹⁸.

Cultura, isolamento e identificação

Após a coleta da amostra uretral ou cervical, o material foi semeado em meio de cultura de Thayer-Martin modificado e incubado em estufa bacteriológica apropriada em jarra de microaerofilia por 24 a 48 horas à temperatura entre 35 e 35,5°C com umidade. Após o crescimento de colônias sugestivas, foram realizados esfregaços corados pelo Gram e testes de catalase e oxidase para a identificação do gênero. Após a confirmação do gênero, as colônias eram repicadas para o meio de GC ágar chocolate, incubando-se novamente por 24 horas. Em seguida, realizava-se o teste da cefalosporina cromogênica (Rocefim®) e semeavam-se as colônias apropriadas em meios de CTA mais açúcares (glicose, lactose, sacarose e maltose) para a identificação da espécie. Os testes realizados seguiram as recomendações de Dick *et al.*¹⁸ e Koneman *et al.*¹⁹.

Teste de sensibilidade

O teste de sensibilidade utilizado foi o de difusão com discos. Para o preparo da suspensão, utilizou-se solução fisiológica 0,9% e colônias obtidas após 24 horas de incubação em meio de GC ágar chocolate enriquecido. O padrão de turbidez para a concentração da suspensão de colônias foi o 5.0 da escala de MacFarland.

O teste de sensibilidade foi feito em meio de GC ágar base enriquecido com suplemento VX sem hemoglobina. Para a semeadura utilizou-se suabe alginatado com cabo de madeira e os antibióticos penicilina, tetraciclina, azitromicina, ceftriaxona e ciprofloxacino foram colocados na superfície do meio e as placas incubadas conforme descrito anteriormente. A leitura dos testes foi feita após 24 horas de incubação. O procedimento do teste e os valores de referência para a sensibilidade, sensibilidade reduzida e resistência, seguiram as recomendações de Dick *et al.*¹⁸, CLSI²⁰, B88-CDC²¹.

RESULTADOS

Após a análise dos resultados, verificou-se que 14,5% (16/110) dos isolados testados apresentaram teste da betalactamase positivos e 85,5% (94/110), negativos (**Tabela 1**). Quanto aos testes de sensibilidade aos antibióticos, detectou-se que 21,8% (24/110) dos isolados foram resistentes à penicilina e 80% (88/110) à tetraciclina. Não houve resistência ao ciprofloxacino, entretanto, 5,5% (6/110) das cepas apresentaram sensibilidade reduzida a esse antibiótico (**Tabela 2**). Em relação à azitromicina, detectou-se resistência em 6,4% (7/110) dos isolados (**Tabela 3**). Já para a ceftriaxona, 93,6% (103/110) dos gonococos testados apresentaram sensibilidade a este antibiótico, porém 6,4% (7/110) apresentaram o diâmetro com valor inferior ao de referência de sensibilidade para o mesmo (**Tabela 4**).

Quanto à fenotipagem das cepas resistentes a penicilina e tetraciclina, observou-se que 14,5% (16/110) são PPNG e 12,7%

Tabela 1 – Resultados dos testes de betalactamase realizados nos isolados de *N. gonorrhoeae* em Manaus no período 2005-2006

Betalactamase n = 110	Positivos		Negativos	
	n	%	n	%
	16	14,5	94	85,5

Tabela 2 – Resultados dos testes de sensibilidade realizados em isolados de *N. gonorrhoeae* em Manaus no período 2005-2006 a penicilina, tetraciclina e ciprofloxacino

Antibióticos n = 110	Resistente		Intermediário		Sensível	
	n	%	n	%	n	%
Penicilina 5 UI	24	21,8	72	65,5	14	12,7
Tetraciclina 30 µg	88	80,0	16	14,5	6	5,5
Ciprofloxacino 5 µg	0	0,0	6	5,5	104	94,5

Tabela 3 - Resultados dos testes de sensibilidade realizados em isolados de *N. gonorrhoeae* em Manaus no período 2005-2006 à azitromicina

Antibiótico n = 110	Resistente		Sensível	
	n	%	n	%
Azitromicina 30 µg*	7	6,4	103	93,6

* Critérios segundo B88-CDC, 2005¹⁵**Tabela 4** – Resultados dos testes de sensibilidade realizados em isolados de *N. gonorrhoeae* em Manaus no período 2005-2006 à ceftriaxona

Antibiótico n = 110	Diâmetro < 35 mm		Sensível	
	n	%	n	%
Ceftriaxona 30 µg	7	6,4	103	93,6

(14/110) TRNG e apenas uma (1,2%), apresentou resistência plasmidial a ambos os antibióticos (**Tabela 5**).

DISCUSSÃO

Desde o primeiro estudo publicado por Dillon¹, em 2001, com isolados de *N. gonorrhoeae* obtidos em Manaus, os índices de resistência tanto à penicilina quanto à tetraciclina foram elevados, ou seja, acima do valor recomendado pela OMS para a utilização clínica de um antimicrobiano para o tratamento da gonorréia³².

O valor de resistência à penicilina detectada por Dillon¹ de 8,6%, diverge em 13,8% dos valores detectados por Ferreira²

de 22,4%. Ressalta-se que as amostras utilizadas por Dillon¹ foram coletadas em 1998, enquanto as utilizadas por Ferreira² foram em 1999. Outro detalhe que deve ser observado é a diferença na amostragem entre os dois estudos: enquanto Dillon¹ utilizou 81 isolados, Ferreira² utilizou 249. Talvez esse fator possa ter influenciado para a diferença da resistência observada.

Outro detalhe importante no perfil da sensibilidade da penicilina em Manaus está no fato de que, nos testes realizados com gonococos em 2005-2006, os valores de resistência a esse antibiótico praticamente permaneceram os mesmos quando comparados com os realizados por Ferreira² em 2001, com

Tabela 5 – Características fenotípicas dos isolados de *N. gonorrhoeae* em Manaus período 2005-2006

Fenótipos n = 110	Critério*	n	%
PPNG	Diâmetro ≤ 19 mm	16	14,5
TRNG		14	12,7
PPNG + TRNG		1	1,2

PPNG = *N. gonorrhoeae* produtora de penicilinase; TRNG = *N. gonorrhoeae* tetraciclina resistente; PPNG + TRNG = *N. gonorrhoeae* resistente a penicilina e tetraciclina por plasmídeo;
* Critérios PPNG e TRNG segundo CLSI, 2005²⁰

diferença de 0,6% apenas. Já a porcentagem com sensibilidade reduzida caiu em 4,7%, enquanto as cepas sensíveis à penicilina aumentaram em 5,5%. Esses valores sugerem leve queda da pressão seletiva exercida por esse antibiótico nos gonococos na região.

Em relação à tetraciclina, todos os estudos realizados com cepas de Manaus revelaram resultados elevados de resistência. Dillon¹ relatou 83,9% enquanto Ferreira², em 2001, detectou 70,2%. Atualmente, os resultados obtidos em 2005/2006 registram 80,0%. O comportamento dos gonococos frente a esse antibiótico, desde 2001 até agora, tem demonstrado queda de 14,8% para os isolados com sensibilidade reduzida e aumento de 4,7% para as cepas sensíveis. Esses dados sugerem que a pressão seletiva exercida por este antibiótico sobre os gonococos tem sofrido variações, porém os índices de resistência ainda permanecem muito altos.

Elevados índices de resistência a penicilina e tetraciclina, seja por resistência plasmidial ou cromossomal, são freqüentes e têm sido relatados tanto no Brasil quanto em outras regiões^{6,23-27}. Ressalta-se que os testes de sensibilidade realizados com esses antibióticos têm propósitos epidemiológicos²², pois não são indicados para o tratamento de doenças causadas pela *N. gonorrhoeae*, entretanto, altos índices de resistência detectados em Manaus sugerem que ainda há utilização indevida ou mesmo indiscriminada desses antibióticos.

Quanto aos demais antibióticos, dos testes realizados em Manaus com os gonococos de 1998 até os mais recentes, tem-se detectado sensibilidade reduzida e mesmo resistência à azitromicina^{1,2,7}. Os resultados obtidos com as cepas de 2005-2006 indicam a tendência de resistência, porém, com índices ainda inferiores a 10%. Os resultados observados para a azitromicina são similares aos relatados por outros autores, tanto nas Américas como em outras regiões^{25,26,28}. No Brasil, a azitromicina não é indicada para o tratamento da gonorréia como nos EUA, onde é utilizada em doses de 2g, entretanto, nas regiões em que ainda não há registro de resistência *in vitro*, talvez esse medicamento pudesse ser utilizado como reserva terapêutica na dose recomendada.

Os dados referentes à ceftriaxona demonstram que todos os gonococos testados entre 1998 e 2001 foram sensíveis, entretanto, Ferreira *et al.* (2004)⁷ observaram que 4,9% das cepas apresentaram valores de MIC inferiores a 0,250 mg/mL, valor padrão de sensibilidade *in vitro*. Neste estudo, verificou-se um acréscimo de 1,5% desse índice em relação a 2004. Comportamento semelhante foi observado no Havá, em 2001²⁹.

Como ainda não há valores de referência *in vitro* para as características de sensibilidade reduzida ou resistência¹⁸ ou relatos de falha terapêutica em nossa região com esse medicamento, o monitoramento constante para a ceftriaxona e ainda para a cefixina se faz necessário.

Quanto aos resultados relacionados ao ciprofloxacino, em seu estudo utilizando isolados de 1998, Dillon¹ faz referência a uma cepa TRNG com sensibilidade reduzida a este antibiótico com concentração de 0,250 mg/mL. Já Ferreira² *et al.*, testando gonococos obtidos em 1999-2000, não observaram valores sensibilidade reduzida ou de resistência para esse antibiótico, porém 9,7% (4/41) de sensibilidade reduzida foram detectados em 2004, e 5,6% (6/110) nos testes realizados em 2005-2006. O mecanismo mais importante de resistência ao ciprofloxacino está nas alterações da DNA girase¹⁹, e os dados apresentados por esses estudos sugerem que já há pressão seletiva dessa droga sobre os gonococos da região, e o monitoramento intensivo faz-se necessário. Resistência a essa droga tem sido relatada em várias regiões, principalmente em países da Europa, Ásia e Oceania^{10,11,27,30,31} e, em algumas dessas regiões, o monitoramento já se tem expandido para outras quinolonas também indicadas para o tratamento da gonorréia. Recentemente, o Centro de Controle de Doenças em Atlanta (CDC-EUA), em relatório semanal, recomendou a não utilização de fluoroquinolonas para o tratamento da gonorréia naquele país em razão do aumento da prevalência de gonococos resistentes a esse grupo de antibióticos³³.

Em Manaus, os estudos realizados com gonococos isolados desde 1998 até 2006 são consistentes e suficientes para traçar o perfil da resistência da *N. gonorrhoeae* aos antibióticos. Os dados obtidos revelam altos índices de resistência a penicilina e tetraciclina e também aspectos já preocupantes em relação a ceftriaxona e ciprofloxacino. Portando, torna-se evidente a necessidade de se continuar esse monitoramento e, se possível, expandindo para a obtenção de amostras de outros centros, a fim de que se possa traçar perfil epidemiológico mais preciso da resistência gonocócica e ainda, para pesquisas mais abrangentes no âmbito molecular, no qual se possa relacionar a prevalência da resistência dos gonococos aos antibióticos e possíveis mecanismos envolvidos.

CONCLUSÃO

Os testes de sensibilidade realizados com cepas de *N. gonorrhoeae*, no período entre 2005 e 2006, revelaram que os índices de resistência à penicilina e tetraciclina permanecem elevados desde 1998.

Quanto à azitromicina, mesmo não sendo indicada para o tratamento da gonorréia no Brasil, os índices de resistência observados já inviabilizam a utilização desse antimicrobiano como possível opção terapêutica em Manaus³².

Ainda não foi detectada a resistência *in vitro* para ciprofloxacino e ceftriaxona, mas as taxas de sensibilidade reduzida de ciprofloxacino e os valores abaixo de 35 mm de diâmetro no antibiograma para a ceftriaxona são indicativos da necessidade do monitoramento clínico e laboratorial constante desses medicamentos.

Agradecimento

Ao senhor Jorge Castro Barros pela colaboração na elaboração do artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dillon JAR, Placide JA, Rubabaza BSC, Benzaken AS, Sardinha JC, Li H *et al.* Reduced Susceptibility to Azithromycin and High Percentages of Penicillin and Tetracycline resistance in *Neisseria gonorrhoeae* Isolates from Manaus, Brazil, 1998. *Sex Transm Diseases* 2001; 28(9): 521-526.
- Ferreira WA, Sardinha JCG, Schettini APM *et al.* Susceptibilidade de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* aos antibióticos utilizados para o tratamento de uretrites e cervicites gonocócicas em ambulatório de DST de Manaus-Brasil. *J bras Doenças Sex Transm* 2001; 13 (6): 36-40.
- Magalhães M. Uretrite causada por *Neisseria gonorrhoeae* produtora de penicilinase: relato de um caso. *Rev Bras Pat Clin* 1984; 20 (4): 116-118.
- Magalhães M. *Neisseria gonorrhoeae* produtora de penicilinase no Recife, Brasil. *Rev Microbiol* 1987; 18 (3): 229-234.
- Magalhães M. Resistência cromossômica à penicilina em *Neisseria gonorrhoeae*. *Rev Microbiol* 1987; 18 (3): 219-223.
- Nero AB, Raquel RPS, Luisa BGS, Aline AU, Renata CG, Isabele MD *et al.* Caracterização fenotípica e molecular de *Neisseria gonorrhoeae* isoladas no Rio de Janeiro, 2002-2003. *J bras Doenças Sex Transm* 2004; 16(3): 32-42.
- Ferreira WA, Ferreira CM, Schettini APM *et al.* *Neisseria gonorrhoeae* produtoras de betalactamase resistentes a azitromicina em Manaus, Amazonas-Brasil. *J bras Doenças Sex Transm* 2004; 16(2): 28-32.
- Lai KN, Martin I, Liu G, Bryden L. Mutation in 23S rRNA associated with macrolide resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(9): 3020-5.
- Shigemura K, Okada H, Shirakawa T, Tanaka K, Arakawa S, Kinoshita S *et al.* Susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* to fluoroquinolones and other antimicrobial agents in Hyogo and Osaka, Japan. *Sex Transm Infect* 2004; 80(2): 105-7.
- Uthman A, Heller VC, Sary A, Bilina A, Kuchinka KA, Söltz-Szöts J *et al.* High frequency of quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Austria with a common pattern of triple mutations in GyrA and ParC genes. *Sex Transm Dis* 2004; 31(10): 616-8.
- Ghanem KG, Giles JA, Zenilman JM. Fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: the inevitable epidemic. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19(2): 351-65.
- World Health Organization. Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Diseases: Overview and Estimates. Geneva. World Health Organization 2001. 2006 May. Disponível em: http://www.who.int/hiv/pub/sti/who_hiv_aids_2001.02.pdf Acessado em 28/06/2007.
- Soares VLM, Mesquita AMT, Cavalcante FGT, Silva ZP, Hora V, Diedrich T *et al.* Sexually transmitted infections in a female population in rural north-east Brazil: prevalence, morbidity and risk factors. *Trop Med Int Health* 2003; 8: 595-603.
- Benzaken AS, Galbán EG, Sardinha JCG, Pedrosa VL, Loblein O. Baixa prevalência de DST em profissionais do sexo no município de Manacapuru-interior do Estado do Amazonas, Brasil. *J bras Doenças Sex Transm* 2002; 14: 9-19.
- Dallabeta G, Lega M, Lampetey P. Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Manual de Planejamento e Coordenação de Programas. Belo Horizonte: Te Corá Goddel; 1996.
- Clemetson DB, Moss GB, Willerford DM, Hensel M, Emonyi W, Holmes KK *et al.* Detection of HIV DNA in Cervical and Vaginal Secretions: Prevalences and correlates among women in Nairobi, Kenya. *JAMA* 1993; 2860-286.
- Moss GB, Overbaugh J, Welch M. Human Immunodeficiency Virus DNA in Uretral Secretions in Men: Association with gonococcal urethritis and CD4 cell depletion. *J Infect Dis* 1995; 1469-1474.
- Dyck VE, Meheus AZ, Piot P. Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades de transmisión sexual. Organización Mundial de la Salud: Ginebra; 2000.
- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn JWC. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Fifth edition. New York: Lippincott-Philadelphia; 1997.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing M100-S15. Fifteenth Informational Supplement. USA: CLSI; 2005.
- Center for Disease Control and Prevention. *Neisseria gonorrhoeae* reference strains for antimicrobial susceptibility testing B88. Atlanta – USA: Center for Disease Control and Prevention; 2005.
- Dyck EV, Behets F, Crabbé F, Berkels Y. Exames Laboratoriais nas DST. In: Dallabeta, G, Laga M, Lamptey M. Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis – Manual de Planejamento e Coordenação de Programas. Rio de Janeiro: Te Cora; 1997. p. 225-252.
- Llorente CA, Sosa J, Llanes R, Pérez J, Hernandez J. Susceptibilidad antimicrobiana y perfil plasmídico en cepas de *Neisseria gonorrhoeae* aisladas en Cuba. *Bioquímica* 2002; 27(3): 69-74.
- De La Cruz GR, Conde GC, Calderon JE, Narcio RL, Hirata VC, Sánchez MMR *et al.* *Neisseria gonorrhoeae* resistente a la penicilina en la ciudad de México / Penicillin-resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in México City. Bol. Oficina Sanit Panam 1987; 103(5): 472-477.
- Enders M, Turnwald MA, Regnath T. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from the Stuttgart and Heidelberg areas of southern Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25(6): 416.
- Dillon JA, Ruben M, Li H, Borthagaray G, Márquez C, Fiorito S *et al.* Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program (GASP) in the Americas and the Caribbean, Ottawa, Canada. *Sex Transm Dis* 2006; 33(2): 87-95.
- WHO. Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific Region. WHO Western Pacific Region Gonococcal Surveillance – Annual report. USA: WHO; 2004.
- Martin IM, Hoffmann S, Ison CA. Sexually Transmitted Bacteria Reference Laboratory, Health Protection Agency Centre for Infections, London, UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(3): 587-93.
- Wang SA, Lee MV, O'Connor N, Iverson CJ, Ohye RG, Whitticar PM *et al.* Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to cefixime-Hawaii, 2001. *Clin Infect Dis* 2003; 15(37): 849-52.
- Yang Y, Liao M, Gu WM, Bell K, Wu L, Eng NF *et al.* Antimicrobial susceptibility and molecular determinants of quinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Shanghai. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(4): 868-72.
- Donegan EA, Wirawan DN, Muliawan P, Schachter J, Moncada J, Parekh M *et al.* Fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Bali, Indonesia: 2004. *Sex Transm Dis* 2006; 33(10): 625-9.
- John T. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. WHO/CDS/CSR/DRS. 2001. Disponível em: http://www.who.int/csr/resources/publications/rugresist/WHO_CDS_CSR_DRS_2001_3/en/. Acessado em 03/06/2007.
- Center for Disease Control and Prevention, MMWR, weekly update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006. Fluoroquinolones no Longer Recommended for Treatment of Gonococcal Infections. April 13, 2007; 56(14): 332-336. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5614a3.htm>. Acessado em 21/05/2007.

Endereço para correspondência:

WILLIAM ANTUNES FERREIRA

Avenida Constantino Nery, 2533 Apto 704, Bloco B, Residencial Maria da Fé.

CEP: 69050-001, Manaus, AM.

Tel. 55 92 3635-6472, 9116-6301

E-mail: williamantunes@vivax.com.br

Recebido em: 09/07/2007

Aprovado em: 18/08/2007