

Capítulo 4

GONORREIA

CLARA MURTA NASSIF¹

GABRIELA MARTINS SANTOS²

GABRIELA VIEIRA PEREIRA²

MARIANA SIQUEIRA GANDRA¹

1. *Discente – Graduação de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.*

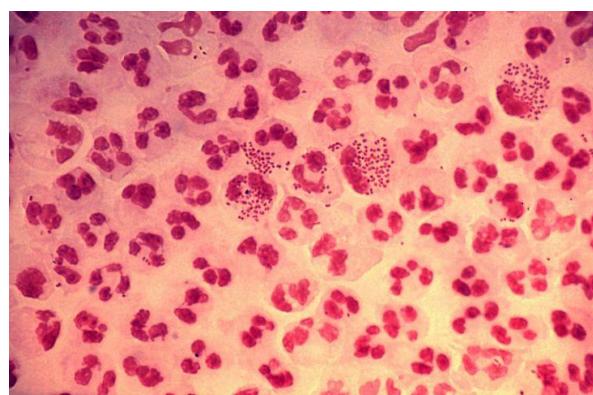
2. *Discente – Graduação de Medicina da Universidade Prof. Edson Antônio Velano.*

Palavras Chave: Gonorreia; Infecção gonocócica; Amamentação; Atenção básica.

Introdução

A gonorreia é uma infecção sexualmente transmissível (IST) causada pela bactéria diplococos Gram-negativa *Neisseria gonorrhoeae* (**Figura 4.1**), um microrganismo intracelular e que geralmente encontra-se em células polimorfonucleares (LASMAR *et al.*, 2017), como nos neutrófilos. Os casos sintomáticos apresentam acometimentos principalmente no trato urogenital, como uretrite e epididimite aguda nos homens e cervicite e uretrite nas mulheres, apesar de a maioria dos casos femininos serem assintomáticos (QUILLIN, 2018). Ademais, a infecção pode manifestar-se de forma extragenital, como na faringe, no reto e na conjuntiva ocular e, raramente, de maneira sistêmica (UNEMO *et al.*, 2019). A doença é a segunda infecção sexualmente transmissível (IST) mais prevalente causada por bactérias (LIN *et al.*, 2021), o que torna essencial que a gonorreia seja adequadamente explorada na área da ginecologia para que cada vez mais profissionais da saúde estejam preparados para rastrear e tratar essa infecção.

Figura 4.1 *Neisseria gonorrhoeae*



Fonte: LABDELTHA, 2019.

Compreendendo a propagação da doença

Epidemiologia

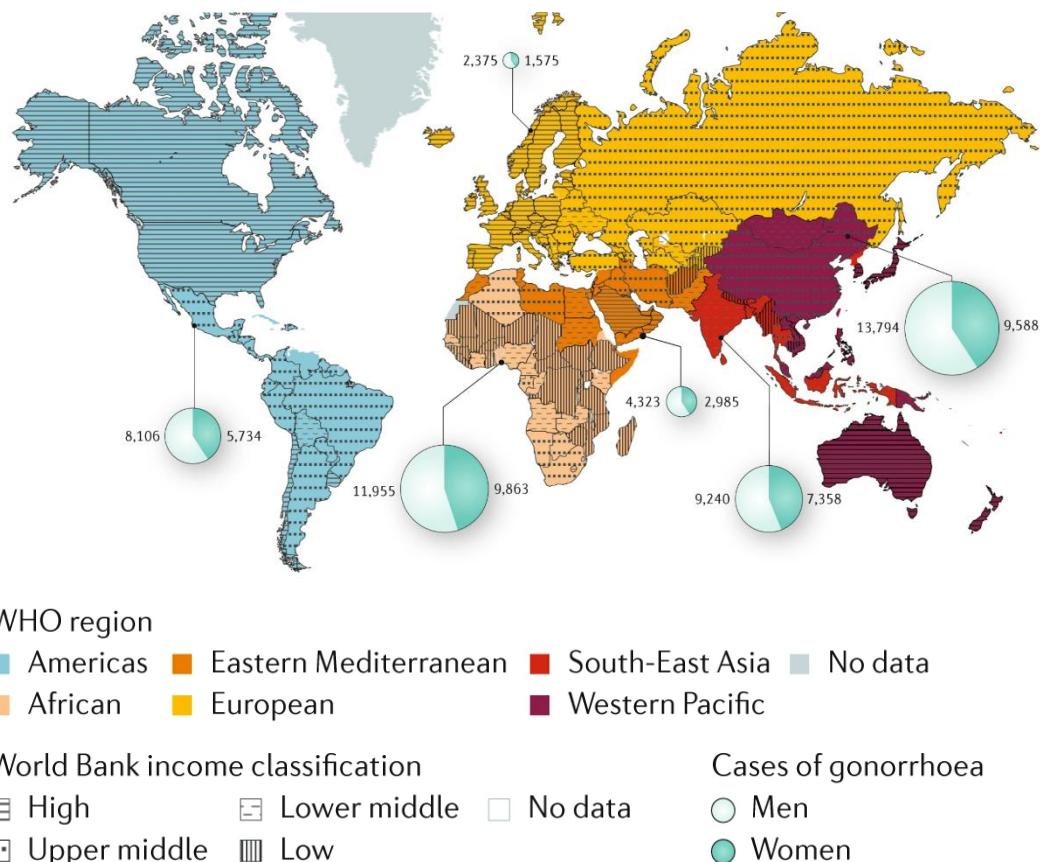
A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que cerca de 87 milhões de novas infecções gonocócicas ocorreram entre pessoas de 15 a 49 anos em 2016. É evidente que a compreensão da epidemiologia internacional da gonorreia é essencial para a elaboração de estratégias internacionais e nacionais de controle, de prevenção e de direcionamento de recursos.

A OMS estimou que a prevalência global de gonorreia urogenital em 2016 foi de 0,9% em mulheres e 0,7% em homens, totalizando 30,6 milhões de casos em todo o mundo. A prevalência variou significativamente por região, sendo as mais altas na africana, na americana e na pacífica ocidental, devido a piores infraestrutura de saúde e acesso a tratamento e sendo as mais baixas na região europeia. Essas estimativas de prevalência entre países específicos destacam ainda mais a heterogeneidade entre as áreas geográficas (**Figura 4.2**).

Ademais, é importante destacar que, historicamente, algumas populações têm sido afetadas desproporcionalmente pela doença, desempenhando papéis determinantes na transmissão. Dados recentes de relatórios nacionais de casos de países de alta renda indicam que uma porcentagem desproporcionalmente alta de infecções gonocócicas ocorre entre homens gays, bissexuais e outros homens que fazem sexo com homens (HSH). Por exemplo, no contexto da Inglaterra, na qual, em 2014, 51,6% dos casos de gonorreia ocorreram entre HSH. Destaca-se também uma maior prevalência de gonorreia em pessoas transexuais, especialmente entre as mulheres transexuais, com resultado positivo de amostras urogenitais variando de 0,1% a 2,8%, de amostras faríngeas variando de 3,5% a 37,3% e de amostras retais variando de 6,3% a 43%. Em pessoas de raça/etnia negra, as

taxas também são particularmente elevadas, principalmente em mulheres e homens jovens de 20 a 24 anos nesse grupo. Há também uma alta prevalência entre profissionais do sexo, sendo mais alta entre mulheres nessa ocupação, com resultado positivo para gonorreia urogenital.

Figura 4.2 Casos de Gonorreia em todo o mundo



Legenda: Números estimados (em milhões) pela OMS de casos incidentes de gonorreia em adultos (15–49 anos de idade) por região. Estes dados correspondem a 20 novas infecções gonocócicas a cada 1000 mulheres e 26 a cada 1000 homens em todo o mundo. A incidência mais elevada ocorreu na região africana, com 41 casos a cada 1000 mulheres e 50 a cada 1000 homens, seguida pela região das Américas, com 23 casos a cada 1000 mulheres e 32 a cada 1000 homens. A menor incidência foi na região europeia, com 7 casos a cada 1000 mulheres e 11 a cada 1000 homens. **Fonte:** UNEMO. *et al.*; 2019.

Fatores de risco

De forma geral, os principais fatores de risco da gonorreia são:

- Realizar atividade sexual sem proteção;
- Possuir muitos parceiros sexuais;
- Usar drogas;
-

Somado a isso, a rápida mobilidade humana através das fronteiras internacionais contribui para a propagação da doença. Tal fato é comprovado por estudos que indicam que uma parcela significativa dos casos nos países nórdicos tem origem em viagens, especialmente para Ásia (KIRKCALDY *et al.*; 2019).

- Consumir álcool;
- Ter se contaminado previamente por outra IST;
- Estigma social sobre o assunto, gerando desinformação e evitando a promoção da saúde (UNEMO, *et al.*; 2019).

Formas de transmissão

A *N. gonorrhoeae* infecta o epitélio mucoso dos tratos urogenitais masculino e feminino, do reto, da faringe e/ou da conjuntiva ocular. A transmissão do gonococo é efetuada de duas formas: pelas relações sexuais desprotegidas (podendo ser oral, vaginal ou anal) ou entre a mãe e o filho no momento do parto. Partilhar objetos sexuais, como vibradores, também pode ser uma via de transmissão.

Vale destacar que, durante o sexo vaginal, as taxas de transmissão de homens para mulheres são mais elevadas do que de mulheres para homens. Ademais, quando indivíduos infectados ejaculam, eles liberam milhões de bactérias, que são efetivamente injetadas no local anatômico receptor, de modo que a transmissão é facilitada. Por sua vez, a maneira exata como o organismo é transmitido das áreas vaginal, retal ou oral/faríngea para a uretra masculina ainda não é completamente compreendida.

Além disso, mulheres com infecção por *N. gonorrhoeae* podem efetivamente passá-la para seus bebês durante o parto. Durante o processo de nascimento, a conjuntiva do recém-nascido fica altamente exposta e a infecção da conjuntiva pelo *N. gonorrhoeae* resulta em oftalmia *neonatorum* (UNEMO *et al.*; 2019).

Fisiopatologia

A bactéria *N. gonorrhoeae* não consegue sobreviver por um longo período de tempo fora do seu hospedeiro humano, devido à sua exigência e sensibilidade a diversos fatores ambientais. Dessa forma, a infecção bacteriana se inicia a partir de sua adesão ao epitélio mucoso. Após sua inserção nesses locais apropriados para a infecção, o combate ao *N. gonorrhoeae* baseia-se em vários níveis e barreiras impostas pelas células do hospedeiro,

como a ação ciliar de alguns epitélios na tentativa de impedir a sua perpetuação e atuação. Assim sendo, fragmentos de peptídeoglicano e lipopolissacárido (LOS) são liberados pela bactéria causadora da gonorreia para possivelmente impedir a ação ciliar do epitélio e, consequentemente, estabelecer a sua colonização (LOVETT, 2019). Depois do evento colonizatório, as respostas imunes inata e adaptativa utilizam seus artifícios para impedir o crescimento da colônia. Apesar dessa aplicabilidade do mecanismo do sistema imunológico, a fisiopatologia da bactéria, que, no primeiro momento se manteve restrita ao seu mecanismo inicial, precisou evoluir concomitantemente com o seu hospedeiro humano, o que possibilita a *N. gonorrhoeae* buscar meios para limitar a atuação desse mecanismo de defesa intrínseco ao ser humano e, por meio disso, produzir os seus efeitos patogênicos.

Mecanismos de defesa utilizados na tentativa de combate ao *N. gonorrhoeae*

Nos sistemas imunológicos inatos, os macrófagos teciduais residentes são as primeiras células que a bactéria terá contato durante uma infecção. Sabe-se que os macrófagos, as células dendríticas e as células epiteliais produzem quimiocinas e citocinas. Por conseguinte, os mecanismos efetores usados pelo hospedeiro provocam uma resposta maciça dos leucócitos polimorfonucleares (PMNLs), o que resulta em exsudato purulento, sendo essa uma característica da gonorreia uretral sintomática. Entretanto, a *N. gonorrhoeae* consegue se manter viva mesmo com a ação do PMNL, que causa fagocitose e a liberação de espécies reativas de oxigênio, de peptídeos catiônicos e de enzimas antimicrobianas. A bactéria também consegue moldar a apoptose de células epiteliais, macrófagos, células T e PMNLs, além de bloquear o depósito ou a atividade de fatores complementares.

Já nos sistemas imunológicos adaptativos, há as células B e as células T, que são integrantes variáveis, uma vez que, de fato, se adaptam para limitar a infecção. Embora entenda-se que a *N. gonorrhoeae* é, na maioria das vezes, imunossupressora, há a presença de anticorpos anti-gonocócicos em pessoas com infecção ativa ou prévia, reforçando a demonstração de uma resposta imune humoral. Ademais, são encontrados nesses indivíduos três抗ígenos de superfície independentes e de antigenicidade variáveis, os pilus tipo IV, as proteínas Opa e LOS, responsáveis por produzir respostas potencialmente protetoras direcionadas contra esses抗ígenos que necessitam de variações complexas. Dessa forma, para impedir a reinfecção presumivelmente pela mesma cepa, utiliza-se a imunidade protetora contra a *N. gonorrhoeae*.

Consequências para o hospedeiro

As bactérias secretam fragmentos de peptideoglicano, vesículas de membrana externa (OMVs) e LOS, tóxicos para as células e inibidores das células ciliares nos tecidos das trompas de Falópio. Outrossim, a atuação das PMNL produz antimicrobianos que podem causar danos ao tecido. Desse modo, esses fatores auxiliam na produção de lesões e cicatrizes no tecido da trompa de Falópio e em outros locais de infecção.

A partir do entendimento da fisiopatologia dessa doença, é evidente a correlação de que a infecção por *N. gonorrhoeae* é um fator de risco para adquirir e transmitir o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e diversas outras ISTs. Isso acontece em decorrência dos mecanismos patogênicos para gonorreia envolvem fatores depressores do sistema imune, como a inflamação, as secreções e a destruição da mucosa (UNEMO *et al.*, 2019).

Sintomatologia

Período de incubação

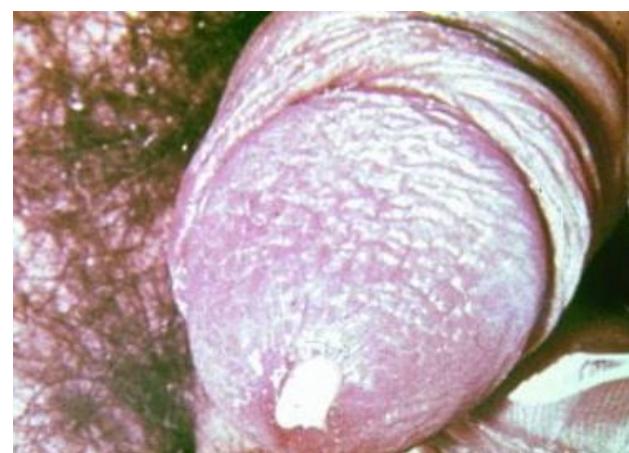
O período de incubação da bactéria *Neisseria gonorrhoeae*, na maioria das vezes, varia entre dois a dez dias após a infecção. No entanto, há relatos de que esse espaço de tempo pode variar de 24 horas a mais de 20 dias (LASMAR *et al.*, 2017).

Sinais e sintomas

Os sintomas da gonorreia costumam variar quando analisados comparativamente em homens e mulheres. Ainda assim, aproximadamente 10 a 20% dos casos se caracterizam por serem assintomáticos (MORRIS, 2021).

A infecção em homens geralmente causa uretrite (**Figura 4.3**), caracterizada por um leve desconforto na uretra, que costuma evoluir para sensibilidade peniana aumentada e dor ao urinar. Ao ser avaliado em exame físico, é possível constatar a eliminação de secreção uretral purulenta amarelo-esverdeada. Existem ainda, casos relatados de epididimite relacionados à gonorreia, sendo apresentados sintomas como dor escrotal unilateral, sensibilidade aumentada e edema local.

Figura 4.3 Uretrite



Fonte: MORRIS, 2020 (Springer science + business media).

Por outro lado, em mulheres, a infecção causa sintomas mais sutis e menos perceptíveis, muitas vezes não visíveis, principalmente nos estágios iniciais da doença (**Figura 4.4**). A gonorreia pode causar no organismo feminino a cervicite, caracterizada por sintomas como disúria, polaciúria e corrimento vaginal. No exame pélvico, é possível constatar secreção purulenta ou mucopurulenta, além de vermelhidão e sangramento fácil do colo uterino. A uretrite também pode ser identificada em mulheres, marcada pela eliminação de conteúdo purulento pela uretra, em especial quando realizada manobra de compressão da estrutura contra a sínfise púbica.

Figura 4.4 Manifestações da gonorreia no organismo feminino



Fonte: MORRIS, 2020 (Springer science + business media).

Em casos de disseminação da doença, na chamada infecção gonocócica disseminada (IGD), a bacteremia reflete em sintomas como febre, mal-estar, poliartralgia migratória e lesões cutâneas. De modo geral, essas feridas epidérmicas são pequenas e pouco dolorosas, apresentando uma base hiperêmica, podendo ser papulares, pustulares ou vesiculares, e sendo localizadas nas extremidades distais (**Figura 4.5**).

Figura 4.5 Infecção gonocócica disseminada (lesões cutâneas)



Fonte: MORRIS, 2020 (imagem cedida por cortesia do Dr. S.E. Thompson e J. Pledger via public. health image library of centers for disease control and prevention).

Diagnóstico

Em casos sintomáticos, é possível a realização de um diagnóstico sindrômico, pautado no conjunto de sintomas e sinais característicos da manifestação clínica, medida que economiza tempo e custos. Porém, em casos assintomáticos, que são recorrentes na infecção gonocócica, os testes laboratoriais ganham papel importante na detecção da doença. Dentre as possibilidades, é possível citar: a microscopia, os testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs) e os testes no local do atendimento (POCTs).

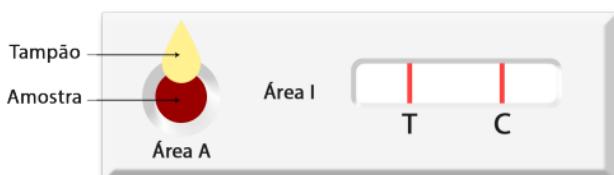
Em testes de microscopia, são realizados esfregaços uretrais, genitais ou anais, que são posteriormente corados com azul de metileno, a fim de evidenciar os diplococos gram-negativos característicos da *N. gonorrhoeae*, identificados através da microscopia óptica. A sensibilidade e a especificidade da coloração de Gram podem variar a depender da amostra infectada, sendo relatadas maiores em esfregaços de pacientes sintomáticos,

o que é explicado pela carga bacteriana reduzida em pacientes assintomáticos.

Os NAATs são atualmente considerados padrão-ouro para diagnóstico de gonorreia, principalmente por se tratarem de testes com coleta não invasiva de amostras, permitindo a realização pelo próprio paciente. Além disso, apresentam resultados rápidos e que podem identificar simultaneamente outros patógenos associados a ISTs. Os chamados testes de amplificação de ácidos nucleicos detectam, a partir da amplificação, o material genético da bactéria em amostras infectadas. Assim, tornam os organismos mais fáceis de serem detectados e são recomendados para a triagem de pacientes assintomáticos ou sem apresentações clínicas.

Por fim, existem ainda os chamados testes rápidos ou testes no local do atendimento (POCTs), que são recomendados onde apenas o manejo sindrômico está disponível ou em casos nos quais os pacientes exigem diagnóstico e início do tratamento rápidos. Os POCTs são testes imunocromatográficos de fluxo lateral, baseados na detecção do antígeno presente em amostras do paciente, que podem ser de sangue ou de secreção urogenital. De forma simplificada, os testes de imunocromatografia de fluxo lateral consistem na interação entre o analito investigado e os anticorpos anti-analito presentes na membrana de leitura do teste (**Figura 4.6**).

Figura 4.6 Exemplificação de teste de imunocromatografia lateral



Fonte: Telelab (Ministério da Saúde), 2013.

Tratamento

O tratamento rápido e eficaz da gonorreia, que corresponde a uma infecção comunitária, previne complicações e transmissão da infecção aos parceiros sexuais. No caso de mulheres grávidas, também é eficiente para evitar a contaminação das crianças no momento do nascimento. O teste e o tratamento de parceiros sexuais recentes são uma parte crucial da gestão da gonorreia nas comunidades, dado que a transmissão da doença é, muitas vezes, consequência do sexo com um parceiro que não tem conhecimento de sua própria infecção. Logo, como não há vacina disponível, a erradicação depende da detecção e do diagnóstico preciso, seguidos de tratamento antimicrobiano adequado (UNEMO *et al.*; 2019).

Os tratamentos para a gonorreia foram historicamente baseados em compostos curativos, incluindo remédios populares, como a oleoresina de copaíba (VICENTINI *et al.*; 2019). Entretanto, a terapia antimicrobiana dupla – principalmente ceftriaxona 250–500 mg × 1 mais azitromicina 1–2 g × 1 – é, nos protocolos atuais, recomendada em muitos países. Essas terapias duplas têm taxas de cura elevadas e provavelmente estiveram envolvidas na diminuição do nível de resistência às cefalosporinas a nível internacional, além de inhibirem a propagação de estirpes gonocócicas com resistência antimicrobiana (RAM). Embora essa medicação tenha sido eficaz, surgiram cepas resistentes à ceftriaxona, em sua maioria associadas a viagens para a Ásia, tornando a RAM de *Neisseria gonorrhoeae* uma preocupação global de saúde pública (UNEMO *et al.*, 2019).

Há, portanto, outros desafios voltados a esse tratamento. Dentre eles, destacam-se a falta de acesso a cuidados de saúde, o estigma social, a relutância dos pacientes e médicos em discutir a infecção e o tratamento excessivo devido à coinfecção com outras bactérias, como *C. trachomatis* e *M. genitalium*.

Sendo assim, a necessidade de novos antimicrobianos é crucial, sendo a zoliflodacina uma promissora alternativa. Estratégias holísticas incluem defesa reforçada, prevenção, diagnóstico precoce, rastreamento de contatos, gestão antimicrobiana e vigilância, além da pesquisa intensiva para desenvolver novos tratamentos e uma vacina eficaz contra a gonorreia (UNEMO *et al.*, 2019).

Profilaxia

Apesar da resposta positiva ao tratamento em muitos pacientes, a pressão seletiva exercida pelos antibióticos, a qual propicia o surgimento de cepas mais resistentes, deve ser sempre evitada. (COSTA-LOURENÇO *et al.*, 2017). Alguns exemplos de antibióticos aos quais algumas variantes da *N. gonorrhoeae* já desenvolveram resistência são: sulfonamidas, penicilinas, espectinomicinas (aminoglicosídeos), tetraciclinas, fluoroquinolonas (quinolonas), azitromicina (macrolídeo), cefixima (cefalosporina de 3^a geração) e ceftriaxona (cefalosporina de 3^a geração). Dessa forma, o investimento na prevenção da transmissão da doença deve ser uma prioridade do sistema de saúde para a redução do número de novos casos.

Como a gonorreia é uma IST, os métodos profiláticos de sua contaminação se aplicam também às outras enfermidades do grupo (LASMAR, 2017; FEBRASGO, 2018). As principais medidas preventivas para homens e mulheres são:

- Uso de preservativos femininos (**Figura 4.7**) e masculinos;
- Tratamento do parceiro;
- Educação sexual para adolescentes e adultos.

Figura 4.7 Preservativo feminino



Fonte: Minha Vida, 2017.

Quanto à educação sexual para jovens, os métodos educativos sobre sexo seguro, se combinados ao ideal de abstinência de práticas sexuais, mostram-se mais efetivos para educar os adolescentes sobre a importância da prevenção de ISTs (PERRY, 2017). Além disso, é importante informar a população sobre o prazo de validade dos preservativos, visto que perdem suas propriedades protetoras com o tempo e tornam-se mais suscetíveis a rompimentos. Sem integralidade do material, a transmissão de ISTs, como da gonorreia, é mais provável (SECRETARIA DE SAÚDE DO GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO, 2018).

O desenvolvimento de vacinas contra a bactéria *N. gonorrhoeae* ainda está em fase de teste. Um dos alvos das vacinas sendo criadas é o conjunto de componentes da interação do antígeno com o hospedeiro, como os glicanos das células infectadas, os inibidores de lisozimas da bactéria e seus lipooligossacarídeos. Outro alvo são os elementos do mecanismo intrínseco da bactéria, como transportadores e proteínas específicas. Esses mecanismos de ação estão sendo analisados por diversos estudos com a esperança da criação de uma vacina de boa eficácia (LIN *et al.*, 2021).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COSTA-LOURENÇO, A.P.R. *et al.* Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* : history, molecular mechanisms and epidemiological aspects of an emerging global threat. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 48, n. 4, p. 617–628, out. 2017.

FEBRASGO - FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. *Tratado de Ginecologia*. 1. Ed. Guanabara Koogan, 2018.

KIRKCALDY, R.D. *et al.* Epidemiology of gonorrhoea: a global perspective. *Sexual Health*, v. 16, n. 5, p. 401, 2019.

LABDELTHA. O que é gonorreia? Disponível em: <https://labdeltha.com.br/o-que-e-gonorreia>. Acesso em: 1 out. 2023

LASMAR, R.B. *Tratado de Ginecologia*. 1. Ed. Guanabara Koogan, 2017.

LIN, E.Y. *et al.* Epidemiology, Treatments, and Vaccine Development for Antimicrobial-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*: Current Strategies and Future Directions. *Drugs*, v. 81, n. 10, p. 1153–1169, 7 jun. 2021.

LOVETT, A. & DUNCAN, J.A. Human Immune Responses and the Natural History of *Neisseria gonorrhoeae* Infection. *Frontiers in Immunology*, v. 9, n. 3187, 19 fev. 2019.

MINHA VIDA. 52% das mulheres quase nunca usam camisinha, aponta estudo. Disponível em: <https://www.minhavida.com.br/materias/materia-15815>. Acesso em: 1 out. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Aula 6 Testes rápidos. Telelab, 2020. Disponível em: https://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/22168/mod_resource/content/2/HIV%20-%20Manual%20Aula%206%20%281%29.pdf. Acesso em: 1 out. 2023.

MORRIS. Gonorreia. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/infec%C3%A7%C3%A7%C3%B5es-sexualmente-transmiss%C3%ADveis/gonorreia>. Acesso em: 1 out. 2023.

PERRY, M. & ALLISON, B.A. Gonorrhreal Diseases. *Pediatrics In Review*, v. 39, n. 8, p. 427–429, 1 ago. 2018.

QUILLIN, S.J. & SEIFERT, H.S. *Neisseria gonorrhoeae* host adaptation and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, v. 16, n. 4, p. 226–240, 12 fev. 2018.

SECRETARIA DA SAÚDE DO GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO. Preservativos: fique de olho no aspecto da embalagem e na data de validade. Disponível em: <<https://www.saude.rj.gov.br/gravidez-na-adolescencia/dicas/2018/02/preservativos-fique-de-olho-no-aspecto-da-embalagem-e-na-data-de-validade>>. Acesso em: 1 out. 2023.

UNEMO, M. *et al.* Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and Treatment of Gonorrhea. *Neisseria gonorrhoeae*, v. 1997, p. 37–58, 2019.

VICENTINI, C.B. *et al.* Gonorrhea, a current disease with ancient roots: from the remedies of the past to future perspectives. *Le Infezioni in Medicina*, v. 27, n. 2, p. 212–221, 1 jun. 2019.