

Gonorréia

Gonorrhea

Gerson Oliveira Penna¹, Ludhmila Abrahão Hajjar² e Tatiana Magalhães Braz³

Resumo A gonorréia é uma infecção bacteriana freqüente, causada pela *Neisseria gonorrhoeae*, um diplococo Gram-negativo de transmissão quase que exclusiva através de contato sexual ou perinatal. Primariamente afeta membranas mucosas do trato genital inferior, e mais raramente, as mucosas do reto, orofaringe e conjuntiva. A infecção genital ascendente na mulher leva a uma complicação séria, a salpingite aguda, uma das principais causas de infertilidade feminina. A partir dos anos 90, deu-se início a um novo tempo no que se refere a descobertas sobre a patogenia da gonorréia e seu agente etiológico. O controle da gonorréia tem sido difícil na maioria das populações, e essa permanece um exemplo da influência que os fatores sociais, comportamentais e demográficos exercem na epidemiologia de uma doença infecciosa. O manejo da gonorréia e de outras doenças sexualmente transmissíveis requer tanto o tratamento do paciente e de seu parceiro sexual como medidas de saúde pública para interromper a transmissão da infecção e evitar complicações a longo prazo.

Palavras-chaves: Gonorréia. *Neisseria gonorrhoeae*.

Abstract *Gonorrhea is a common bacterial infection caused by Neisseria gonorrhoeae, a Gram-negative diplococcus that is transmitted almost exclusively by sexual contact or perinatally. It primarily affects the mucous membranes of the lower genital tract and less frequently those of the rectum, oropharynx, and conjunctivae. Ascending genital infection in women leads to the predominant complication, acute salpingitis, one of the most common causes of female infertility in the world. Since the 1990s, a remarkable surge of information ensued regarding the pathogenesis of gonorrhea and its agent. Gonorrhoea has proven difficult to control in most populations and remains a prime example of the influence that social, behavioral, and demographic factors can have on the epidemiology of an infectious disease. The management of gonorrhea and other sexually transmitted infections requires both treatment of the patient as an individual and of his or her sexual partner(s) as a public health measure to interrupt the onward spread of infection and prevent long-term complications.*

Key-words: *Gonorrhea. Neisseria gonorrhoeae.*

A gonorréia é doença infecciosa do trato urogenital, bacteriana, transmitida quase que exclusivamente por contato sexual ou perinatal. Acomete primariamente as membranas mucosas do trato genital inferior e menos freqüentemente aquelas do reto, orofaringe e conjuntiva. Trata-se de afecção de manifestações clínicas pleomórficas, variando desde a ausência total de

sintomas até a ocorrência de salpingite aguda, uma das causas mais comuns de infertilidade feminina no mundo. Além disso, são conseqüências adicionais importantes as infecções bacteriêmicas, a conjuntivite neonatal e a epididimite aguda²³.

A gonorréia encontra-se entre as mais antigas doenças humanas conhecidas, havendo referências da uretrite venérea nos escritos

1. Médico Dermatologista do Hospital Universitário de Brasília e Doutorando em Medicina Tropical do Núcleo de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina/UnB; 2. Interna do 6º ano da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília; 3. Residente de Dermatologia do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

Endereço para correspondência: Dr. Gerson Oliveira Penna. Núcleo de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina/Universidade de Brasília, Campus Universitário, Asa Norte, 70919-970 Brasília, DF, Brasil.

Fax: 55 61 340-1670

Recebido para publicação em 24/3/2000.

chineses, no Velho Testamento bíblico e em outras literaturas da antiguidade. O nome gonorréia origina-se do grego e foi Galeno (130-200 d.C.) que assim a denominou – gonorréia (gonos = espermatozóide + rhoia = corrimento), pela confusão do exsudato purulento com sêmen²².

Neisser em 1879 descreveu o organismo e Leistikow e Loeffler o cultivaram em 1982, quando recebeu a denominação *de Neisseria gonorrhoea*²².

Embora se observasse que infecções não tratadas curavam-se espontaneamente em dias ou em algumas semanas, reinfecções mostravam-se comuns, embora não se dispusesse de métodos capazes de diferenciar entre gonorréia recorrente e uretrite não-gonocócica. Muitas terapias foram tentadas, mas somente com o advento das sulfonamidas na década de 30 e da penicilina em 1943, houve a disponibilização de terapêutica eficaz.

Durante 80 anos, o conhecimento a respeito do agente causal e da patogenia da gonorréia permaneceu escasso, porém no início dos anos 70 tem início uma nova era na informação a respeito da doença, e nos anos 90 uma revolução considerável ocorre no conhecimento da biologia molecular do *gonococcus*, que nos permite com mais detalhes entender os mecanismos de interação entre este agente e o homem.

A gonorréia tem-se demonstrado de difícil controle na maioria das populações e permanece um exemplo primário da influência que os fatores demográficos, sociais e comportamentais exercem na epidemiologia de uma doença infecciosa, apesar da disponibilidade de uma terapêutica antimicrobiana eficaz.

Considerando a mudança de conhecimentos a respeito da gonorréia, ocorrida nos anos 90, podemos dividir essa doença em duas fases: a gonorréia antes dos anos 90 e a dos anos 90, essa última caracterizada pelo desvendar das interações patógeno-hospedeiro, dos mecanismos de doença próprios do gonococcus, de seus tipos de resistência e da associação entre gonorréia e infecção pelo HIV, sendo essa última capaz de provocar uma mudança na história natural da gonorréia e de tornar a terapêutica mais difícil.

Os autores registram a importância da *abordagem síndrome das Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST)*, pois se de um lado essa abordagem perde um pouco em especificidade, de outro, ganha enormemente em termos do

aumento da sensibilidade no diagnóstico e na abordagem terapêutica dos pacientes com DST, e dentre essas, das doenças com corrimento, destacadamente a gonorréia.

Do ponto de vista do ensino médico impõe-se que os profissionais de saúde em formação, pelo menos os alunos de graduação de medicina e enfermagem e os médicos residentes de doenças infecciosas e da dermatologia tenham acesso e sejam treinados tanto na abordagem clássica do paciente com gonorréia como na abordagem síndrome.

Diante da transição epidemiológica que vivemos, da situação de saúde de nossa população e da assistência médica ofertada em nossa rede de serviços de saúde, o fator mais importante da abordagem das DST encontra-se no controle das fontes de infecção, o que só será possível aumentando a cobertura com a abordagem síndrome, incluindo, o manejo e orientação corretos dos parceiros(as) dos(as) pacientes.

AGENTE ETIOLÓGICO

A *Neisseria gonorrhoeae* é um diplococo Gram-negativo, não flagelado, não formador de esporos, encapsulado, anaeróbio facultativo, com diâmetro entre 0,6 a 1,0⁶µ. Na bacterioscopia corada pelo método de Gram, apresenta-se como duas estruturas reniformes justapostas, espelhadas pela concavidade e aproximadas pela extremidade, quase sempre agrupadas em massa no espaço extracelular e/ou no citoplasma dos polimorfonucleares abundantes⁵⁴.

O gênero *Neisseria* apresenta cerca de 10 espécies saprófitas ou patogênicas ao homem, sendo a *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *N. pharyngis* e a *N. catarrhalis* as mais importantes. A diferenciação das espécies pode ser feita através da oxidação dos açúcares. A *N. gonorrhoeae* oxida a glicose mas não a maltose, sucrose ou lactose¹⁷.

O gonococo não tolera redução da umidade e as amostras devem ser inoculadas imediatamente em meio apropriado. Obtém-se crescimento melhor em temperaturas de 35 a 37°C, e muitas amostras requerem uma certa quantidade de dióxido de carbono ou de bicarbonato. Colônias típicas surgem em 24 a 48 horas, porém sua viabilidade no meio perde-se rapidamente por autólise^{34 40}.

O ágar-chocolate constitui meio de cultura satisfatório quando enriquecido com glicose e

outros suplementos. O isolamento do gonococo de sítios que normalmente contêm altas concentrações de microorganismos saprófitas (faringe, reto e cérvix) pode ser difícil, devido ao super-crescimento da flora normal. Esse problema pode ser vencido pelo uso de meios contendo agentes antimicrobianos que inibem as espécies não-patogênicas da *Neisseria* e outras espécies e que permitem o crescimento do gonococo. Utiliza-se o ágar-chocolate contendo vancomicina, colistina e nistatina (meio de Thayer-Martin) com esse propósito. Ao meio de Thayer-Martin modificado adiciona-se trimetoprima para inibir as espécies de *Proteus*, sendo universalmente empregado no cultivo da *N. gonorrhoeae*. O material obtido de sítios que não apresentam flora endógena (sangue, fluido sinovial e líquido) deve ser cultivado em meios livres de antibióticos^{17 22 34 42 54}.

Como todas as bactérias Gram-negativas, o gonococo possui envelope celular composto de três camadas distintas: uma membrana citoplasmática interna, a parede celular de peptidoglicanas e membrana externa. A camada de peptidoglicanas da *N. gonorrhoeae* pode também contribuir para a resposta inflamatória, porque os fragmentos de peptidoglicanas gonocócicas mostram-se tóxicos às trompas de Falópio e causam consumo de complemento^{24 39}.

Estudos da patogênese e da epidemiologia da gonorréia têm sido grandemente enriquecidos pelo desenvolvimento de métodos reproduzíveis de tipagem da *N. gonorrhoeae*. A caracterização das cêpas dos gonococos tem sido baseada em auxotipagem e fenotipagem, que têm permitido mapear a ocorrência temporal e geográfica da gonorréia em comunidades, analisar os padrões de resistência antimicrobiana e estudar a transmissão da doença^{7 24 45}.

Muitos gonococos possuem plasmídeo de conjugação e, portanto, podem transferir outros plasmídios não-próprios com alta eficiência^{4 40 47}. Muitos outros possuem plasmídeo *Pc'* que codifica a produção de um tipo TEM-1 de beta-lactamase. Os dois tipos mais comuns desse plasmídeo são semelhantes aos encontrados em certos *Haemophilus spp*, incluindo o *H. ducreyi*. Há ainda o determinante *tetM*, que ocorre em gonococos com alto índice de resistência às tetraciclina e que confere resistência a uma variedade de outras bactérias, incluindo *Mycoplasma spp*, *Streptococcus spp*, *Gardnerella vaginalis* e *Ureaplasma urealyticum*^{50 51}.

A resistência cromossômica da *N. gonorrhoeae* a antibióticos beta-lactâmicos e às tetraciclina resulta de interações entre uma série de mutações individuais, algumas das quais (por exemplo, os determinantes *mtr* e *env*) alteram a permeabilidade da membrana externa do organismo⁴⁵. Para propósitos epidemiológicos consideram-se tais cêpas resistentes apenas quando a concentração mínima inibitória (CMI) mostram-se de tal monta que falências clínicas ocorrem com as doses terapêuticas máximas (penicilina G CMI > 1mg/dl ou tetraciclina CMI > 2mg/dl). A *N. gonorrhoeae* também usa transferência de DNA entre células (transformação) para promover variabilidade genética^{21 22}.

EPIDEMIOLOGIA

Poucos países possuem sistemas de notificação que permitem estimativas confiáveis da incidência da gonorréia. No Brasil, os estudos revelam-se escassos, tanto no que se refere a dados epidemiológicos quanto a dados de eficácia terapêutica e de resistência. O número de casos relatados nos Estados Unidos cresceu de 250.000 na década de 60 para 1 milhão de casos em 1978²². Nesse período, a gonorréia transformou-se na doença infecciosa mais prevalente após o resfriado comum. A incidência estabilizou ou lentamente declinou na década de 80 e, a partir de 1992, rapidamente decresceu. As maiores taxas de incidência de gonorréia e de suas complicações ocorrem nos países em desenvolvimento. Por exemplo, estima-se que em 1987, 10% de todos os recém-nascidos no Quênia foram adversamente afetados por doenças sexualmente transmissíveis e houve 50.000 casos de oftalmia gonocócica neonatal (4% de todos os nascidos vivos). A prevalência média de gonorréia em populações não selecionadas de mulheres grávidas gira em torno de 10% na África, 5% na América Latina e 4% na Ásia^{22 24}.

No Brasil, o Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS do Ministério da Saúde estimou para 1994, 860.265 casos de gonorréia, equivalendo a 56% do total de doenças sexualmente transmissíveis registradas e 1.315 casos de oftalmia gonocócica neonatal. Porém, oficialmente notificaram-se apenas 119.470 casos de 1987 a 1995³⁷.

Até a década de 70, a sensibilidade do gonococo à penicilina mantinha-se elevada, entretanto em 1976, surgiram simultaneamente

nos Estados Unidos e Inglaterra cepas produtoras de penicilinase. No início dos anos 80, houve aumento significativo das cepas resistentes, sendo considerada endêmica em algumas áreas norte-americanas e epidêmica nos continentes africano e asiático.

No Brasil, identificaram-se as primeiras cepas resistentes à penicilina a partir de 1984, e mais recentemente observou-se resistência à tetraciclina, com 39,7% de resistência cromossomal e 1,7% de resistência plasmidial. Permanecem escassos os estudos referentes à gonorréia no Brasil e seus padrões de resistência, não causando surpresa se estes números na realidade alcançarem proporções ainda maiores. Os dados relativos aos padrões de transmissão e à sua distribuição na população, que utilizamos no Brasil, refletem as realidades de outros países onde realizaram-se estudos epidemiológicos.

A faixa etária mais comprometida situa-se entre 15 e 30 anos, com o maior número de casos entre 20 e 24 anos^{11 13}. A maioria dos casos é encontrada em homens, provavelmente por maior facilidade diagnóstica, já que 70% das mulheres infectadas permanecem assintomáticas. A proporção homem:mulher caiu de 1,5 em 1981 para 1,3 em 1992. A gonorréia mostra-se mais freqüente em não brancos que em brancos, alcançando proporções de até 40:1^{15 22}. Fatores associadas com risco aumentado de gonorréia incluem baixo nível sócio-econômico, nível inferior de educação e residência urbana^{27 42}.

A infecção gonocócica apresenta alta contagiosidade, sendo o homem o reservatório natural do gonococo. O homem doente constitui a fonte de infecção, tendo essa, papel de grande veículo disseminador. Atualmente, vem se juntar à prostituição feminina, e à prostituição masculina, o homossexualismo e o bissexualismo. As mucosas genital e anal representam a porta de entrada e saída do agente etiológico¹⁵.

O risco de aquisição da gonorréia em um único intercurso na mulher gira em torno de 50%, em duas exposições de 87,5%, e em mais de duas exposições de 100%. No homem, em um único intercurso, aproxima-se de 80%²².

A gonorréia e outras doenças sexualmente transmissíveis geralmente são transmitidas por pessoas com infecções assintomáticas ou que têm sintomas ignorados ou não percebidos. A resposta comportamental aos sintomas parece ser determinada pela educação e por vários fatores demográficos e sócio-culturais, mas exceto onde

a atividade sexual se mantém por necessidade econômica ou outros fatores como o uso de drogas, a maioria das pessoas com sintomatologia genital cessa a atividade sexual e procura assistência médica. Muitos transmissores da doença pertencem a um subgrupo de pessoas infectadas que não possuem ou não valorizam sintomas e não cessam espontaneamente a atividade sexual. Esse conceito sustenta a importância da busca ativa para promover tratamento aos parceiros sexuais das pessoas infectadas.

PATOLOGIA

A *N. gonorrhoeae* primariamente infecta o epitélio colunar. A ligação ao epitélio mucoso, mediada em parte pelos pilli e pela proteína Opa, é seguida em 24-48 horas pela penetração do organismo entre e através das células epiteliais para chegar ao tecido submucoso. Há resposta vigorosa de polimorfonucleares, com descamação do epitélio, desenvolvimento de microabscessos submucosos e formação de exsudato⁶. Lâminas coradas revelam grande número de gonococos dentro de poucos neutrófilos, enquanto a maioria das células não contém organismos²². A explicação para esse fenômeno pode envolver a estimulação ou a produção de receptores celulares do organismo para o gonococo após o contato inicial com este agente, que parece suficiente para estimular a fagocitose eficaz dos organismos adicionais. Além disso, alguns gonococos podem apresentar mecanismos de evasão contra a morte intracelular e continuam a multiplicar-se no interior das células do hospedeiro. Em infecções não tratadas, os macrófagos e linfócitos substituem gradualmente os polimorfonucleares. A infiltração mononuclear e linfocítica anormal persiste em tecidos por várias semanas após a negatização das culturas e a não identificação da *N. gonorrhoeae* na histologia^{22 23 24}.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Após contato sexual do parceiro fonte com o novo hospedeiro e vencidas as barreiras naturais da mucosa, e em período de incubação relativamente curto (2 a 5 dias), a infecção evoluirá para doença²⁷. Dar-se-á um processo localizado autolimitado em alguns casos sem maiores repercussões, enquanto em outros ocorrerão complicações no próprio aparelho urogenital ou a distância, provocando alterações sistêmicas.

Gonorréia no homem. A uretrite aguda representa a manifestação predominante no

homem. O período de incubação é de 2 a 5 dias, podendo variar de 1 a 10 dias. Os principais sintomas incluem o corrimento uretral e a disúria, geralmente sem aumento da frequência ou urgência urinária. O corrimento pode ser inicialmente mucóide, mas

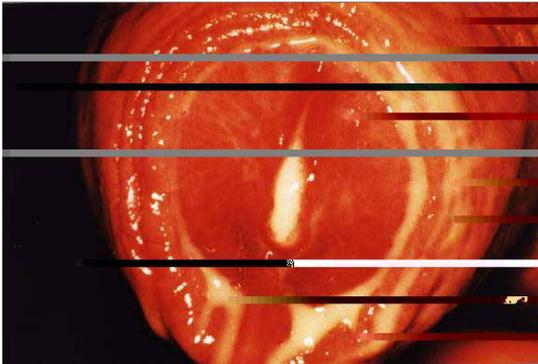


Figura 1 - Corrimento uretral abundante em paciente com gonorréia (Foto gentilmente cedida pelo Professor Sinésio Talhari).

em 1 a 2 dias, torna-se purulento. Comparada à uretrite não-gonocócica, o período de incubação da gonorréia mostra-se menor, a disúria revela-se mais comum e o corrimento, mais abundante e purulento⁵² (Figuras 1 e 2).



Figura 2 - Corrimento uretral abundante em paciente com gonorréia (Foto gentilmente cedida pelo Professor Sinésio Talhari).

A maioria dos casos de uretrite gonocócica não tratados evolui para cura espontânea em algumas semanas. Uma pequena proporção de homens permanece assintomática e não apresenta sinais de uretrite^{22 42}. A epididimite aguda constitui a complicação mais comum da uretrite gonocócica, sendo responsável por 10% das epididimites agudas nos jovens. Dependendo da extensão do processo inflamatório, poderão ocorrer complicações como edema peniano, balanopostite, cowperite, litrite, prostatite e orquite. Poderá também evoluir para quadros sistêmicos, caracterizando a gonococemia em todas as suas manifestações, como a artrite gonocócica, a síndrome de Fitz-Hugh-Curtis e complicações cardíacas e nervosas. Não mais se observam as estenoses uretrais em decorrência do abandono das lavagens e instilações uretrais profiláticas utilizadas no passado^{27 42}.

Gonorréia na mulher. Aqui o *locus* primário da infecção genital situa-se na endocérvice^{12 13}, porém a *N. gonorrhoeae* é também freqüentemente recuperada da uretra ou reto e ocasionalmente das glândulas periuretrais de Skene e dos ductos das glândulas de Bartholin. A evolução natural da gonococcia na mulher continua menos compreendida que no homem, parcialmente pela freqüência de co-infecção com outros patógenos, como *Chlamydia trachomatis* e *Trichomonas vaginalis*^{15 22}.

A maior parte das pacientes infectadas provavelmente desenvolve sintomas, mas muitas permanecem assintomáticas ou desenvolvem sintomatologia leve que não incita preocupação e busca de assistência médica. Então, mulheres com infecção subclínica acumulam-se na população, e em grupos nos quais identifica-se a maioria das infecções por triagem ou por busca ativa, mais de 90% das mulheres permanecem assintomáticas. Há, ao que parece, cepas de gonococo capazes de determinar infecções assintomáticas. O período de incubação da gonorréia é mais variável e menos definido nas mulheres que nos homens, mas a maioria das que se tornam sintomáticas fazem-no em 10 dias. Os sintomas predominantes incluem a cervicite, às vezes uretrite, corrimento vaginal, disúria e sangramento intermenstrual. Isso ocorre em qualquer combinação e varia em gravidade. Dor abdominal ou pélvica geralmente se associa à salpingite, mas às vezes ocorrem em mulheres cuja laparoscopia mostra trompas normais. O exame físico pode ou não revelar exsudato cervical purulento ou mucopurulento e outros sinais de cervicite purulenta, como edema em zona de ectopia cervical ou sangramento endocervical. A contribuição específica do gonococo na origem desses sinais, dados os altos índices de co-infecção com outros patógenos, permanece desconhecida. Dor presente à mobilização

uterina e à palpação anexial geralmente associa-se a infecção ascendente. Alterações tubárias podem ocorrer como complicação da infecção pelo gonococo, levando aproximadamente a 10% dos casos de obstrução tubária e infertilidade. Nos casos em que não ocorre obstrução, há risco de gravidez ectópica^{6 22}.

Gonorréia anorretal. Mais de 40% das mulheres com gonorréia não complicada e uma proporção semelhante de homens homossexuais apresentam culturas retais positivas para *N. gonorrhoeae*. O reto constitui o único local infectado em 40% dos homossexuais masculinos e em 5% ou menos das mulheres com gonorréia. A maioria das pessoas com culturas retais positivas permanece assintomática, mas algumas apresentam proctite aguda, com dor, prurido, tenesmo, descarga purulenta e sangramento retal. A anoscopia revela em alguns casos exsudato mucopurulento e alterações inflamatórias na mucosa retal³³.

Outras manifestações locais. O principal fator de risco para a faringite gonocócica é a exposição sexual orogenital. Esta pode ser encontrada em 10 a 20% das mulheres heterossexuais com gonorréia e em 10 a 25% dos homens homossexuais^{14 22}. Raramente há faringite aguda ou linfadenite cervical; a maioria das infecções faríngeas permanece assintomática.

A infecção ocular nos adultos geralmente resulta da autoinoculação da conjuntiva em uma pessoa com gonorréia genital. A conjuntivite é geralmente grave, com exsudato purulento, e ulceração corneana pode ocorrer rapidamente na ausência de antibioticoterapia imediata.

Infecção gonocócica cutânea primária mostra-se rara, sendo a maioria dos casos relacionada à inoculação de lesão pré-existente ou à exposição simultânea com injúria cutânea, havendo casos com manifestação de lesões ulceradas da genitália, perineo ou dedos^{13 15 22}.

Perihepatite. A perihepatite aguda (síndrome de Fitz-Hugh e Curtis) ocorre primariamente por extensão direta da *Neisseria gonorrhoeae* ou da *Chlamydia trachomatis* da trompa de Falópio à cápsula hepática e ao peritônio adjacente. Alguns casos podem resultar de disseminação linfagítica ou bacteriêmica, explicando os raros casos de perihepatite em homens. A perihepatite resulta em dor abdominal, hipersensibilidade em topografia hepática, e sinais de peritonite em hipocôndrio direito. A maioria dos casos ocorre simultaneamente com doença inflamatória pélvica, mas muitas mulheres não relatam

sintomatologia pélvica. A perihepatite deve ser considerada no diagnóstico diferencial de dor em quadrante superior direito do abdome em pacientes jovens sexualmente ativos^{18 26 44}.

Infecção gonocócica disseminada. A infecção gonocócica disseminada (IGD) resulta de bacteriemia gonocócica e ocorre em 0,5 a 3% dos pacientes infectados. Artrite séptica e uma síndrome característica de poliartrite e dermatite constituem as manifestações predominantes, e a IGD representa a principal causa de artrite infecciosa em adultos jovens^{23 36 48}. As complicações raras incluem a endocardite, a meningite, a osteomielite, a sepse com síndrome de Waterhouse-Friderichsen e a síndrome da angústia respiratória do adulto. As propriedades da *N. gonorrhoeae* classicamente associadas com a disseminação incluem resistência à ação bactericida do soro humano, especificidade por sorotipos por IA e susceptibilidade marcante à penicilina.

A deficiência de complemento pode predispor à bacteriemia gonocócica. Mais de 13% dos pacientes com IGD apresentam deficiência de complemento, e os pacientes com episódios repetidos de bacteriemia por *Neisseria* devem ser estudados quanto aos níveis séricos de complemento. Outros fatores de risco associados ao risco aumentado de disseminação incluem o sexo feminino, a menstruação, a infecção faríngea gonocócica e a gravidez. Em 50% das mulheres afetadas, os sintomas iniciam-se dentro de sete dias após o início da menstruação.

As manifestações mais comuns da IGD constituem a síndrome artrite-dermatite. Durante os primeiros dias, a maioria dos pacientes queixa-se de sintomas constitucionais e às vezes de poliartralgias migratórias envolvendo os joelhos, os cotovelos e as articulações mais distais. Nesse estágio, o exame físico demonstra tenossinovite, artrite e outros sinais de inflamação periarticular em duas ou mais articulações. O envolvimento assimétrico oligoarticular ajuda na distinção entre IGD e a poliartrite devido à síndrome de deposição de imunocomplexos. Uma dermatite característica encontra-se presente em 75% dos casos, consistindo de pápulas e pústulas às vezes com componente hemorrágico. As lesões apresentam-se em número variável, de 5 a 40, ocorrendo predominantemente nas extremidades. Bolhas hemorrágicas ocasionalmente são vistas, como também as lesões necróticas mimetizando ectima gangrenoso e as lesões da

Síndrome de Sweet. Se não tratada, a dermatite e a artropatia na maioria das articulações melhoram espontaneamente, mas a artrite tipicamente progride em alguns locais, mais comumente no joelho, tornozelo, cotovelo e punho. Nesse estágio, o quadro clínico e os achados do fluido sinovial assemelham-se àqueles da artrite séptica. A IGD resulta da disseminação bacteriêmica da *N. gonorrhoeae* para a pele, articulações e tecidos periarticulares, embora em alguns casos imunocomplexos ou outros mecanismos imunológicos contribuam para a patogênese.

Durante o estágio de dermatite-poliartrite, o gonococo pode ser recuperado na hemocultura, entretanto, o líquido sinovial, se obtido, geralmente contém menos de 20.000 leucócitos/mm³ e mostra-se estéril. O gonococo pode ser visualizado por métodos imunohistoquímicos em biópsias de lesões cutâneas, mas as culturas permanecem estéreis. Na artrite séptica gonocócica, o fluido sinovial geralmente contém mais que 50.000 células/mm³ e a cultura pode ser positiva em parte dos casos.

De maneira geral, só metade dos pacientes com IDG apresenta culturas positivas no sangue ou fluido sinovial, mas a *N. gonorrhoeae* pode ser recuperada de uma mucosa em cerca de 80% dos pacientes. Quando suspeita-se de infecção gonocócica disseminada, um mínimo de três hemoculturas devem ser obtidas; o fluido sinovial, se disponível, deve ser cultivado; todos os sítios de mucosa potencialmente infectados devem ser cultivados (uretra ou endocérvice, reto e faringe), independente da história dos sintomas ou exposição; e o parceiro sexual deve ser examinado e seus líquidos cultivados. Embora raramente positivas, a coloração pelo Gram e as culturas das lesões cutâneas pustulares são de fácil obtenção e devem ser realizadas.

O diagnóstico diferencial da síndrome de artrite-dermatite inclui meningococcemia, outras artrites infecciosas e o vasto número de artrites inflamatórias. A síndrome de Reiter e outras artrites reativas são comumente confundidas com a IGD, por serem comuns em adultos jovens sexualmente ativos e se associarem a uretrite, cervicite e a lesões cutâneas.

A endocardite infecciosa, que geralmente envolve a válvula aórtica, representa manifestação grave da doença, porém rara, ocorrendo em 1 a 2% dos casos de IGD. Embora às vezes associada com a síndrome artrite-dermatite, a endocardite pode ser a única manifestação da IGD. A meningite gonocócica, a sepse fulminante

mimetizando a síndrome de Waterhouse-Friderichsen, a osteomielite e a síndrome de angústia respiratória do adulto constituem manifestações raras da IGD^{16 18 44}.

Gonorréia na gravidez. A gonorréia nas gestantes associa-se com risco aumentado de aborto espontâneo, parto prematuro, ruptura prematura de membranas e mortalidade fetal perinatal, porém não está claro se a infecção gonocócica responsabiliza-se por estas conseqüências ou se constitui simplesmente um marcador para alto risco devido a outros mecanismos patogênicos. As manifestações clínicas da gonocorréia não se alteram na gravidez, exceto que a doença inflamatória pélvica e a perihepatite revelam-se raras após o primeiro trimestre, quando o conceito obstrui a cavidade uterina. Há controvérsias sobre a possibilidade de a gravidez ser um fator de risco para infecção disseminada^{22 27}.

Infecções neonatais e pediátricas. Mães infectadas podem transmitir a *N. gonorrhoeae* para o conceito intraútero, durante o parto, ou no período pós-parto. A conjuntivite gonocócica do neonato (oftalmia neonatorum) representa a manifestação mais comumente reconhecida e já foi a principal causa de cegueira nos Estados Unidos, sendo ainda em alguns países pobres. A profilaxia pela instilação de uma solução aquosa de nitrato de prata a 1% no saco conjuntival logo após o parto revelou-se altamente eficaz, embora falências ocasionais possam ocorrer. As principais medidas preventivas incluem a triagem de rotina e o tratamento pré-parto das mulheres grávidas infectadas. Foi Karl Credé quem estabeleceu as bases dessa profilaxia em 1884.

O diagnóstico da oftalmia gonocócica deve ser suspeitado clinicamente quando conjuntivite aguda, geralmente com exsudato purulento, se desenvolve dentro de 1 semana (usualmente 2 a 3 dias) do parto. Ela é confirmada pela identificação do gonococo nas secreções conjuntivais, obtida pelo Gram ou cultura. Recém-nascidos expostos à gonorréia também podem desenvolver doença sistêmica, com sepse e artrite. Entretanto, vaginite purulenta constitui a principal manifestação da gonorréia em crianças pré-púberes após o período neonatal. Após o período neonatal até 1 ano de idade, as crianças adquirem a doença por via não-sexual de um parente infectado, usualmente na vigência de maus hábitos de higiene. Após um ano de idade, as crianças adquirem a gonorréia por abuso sexual^{14 22 42}.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico laboratorial da gonorréia depende da identificação da *N. gonorrhoeae* em um local infectado. O isolamento por cultura representa o método diagnóstico padrão e sempre deve ser utilizado^{5 49}. Outros testes diagnósticos mostram-se inferiores, mas podem ser úteis quando o isolamento não é prático pela ausência de acesso a laboratório ou dificuldades no transporte do espécime. A amplificação do DNA pela reação em cadeia da polimerase (PCR) oferece sensibilidade comparável ou até mesmo superior a cultura, porém a experiência clínica revela-se limitada²⁵.

Uma simples cultura em meio seletivo mostra sensibilidade de 95% ou mais para amostras uretrais de homens com uretrite sintomática e 80-90% para infecção endocervical nas mulheres, dependendo da qualidade do meio e da adequação da amostra^{24 25 31 45}. Embora a uretra seja comumente infectada, a cultura de material uretral não aumenta a sensibilidade diagnóstica, exceto em mulheres que não têm cérvix por histerectomia. Culturas de outros locais, por exemplo de glândulas, devem ser obtidas quando indicadas pelo quadro clínico. Amostras de fluidos normalmente estéreis, como sangue e fluido sinovial devem ser inoculadas em meio não seletivo como ágar-chocolate^{5 49}.

Material da uretra masculina é mais adequadamente obtido pela inserção de um swab de 2-3cm na uretra, embora o exsudato purulento possa ser adequadamente para exame. Quando a obtenção do material uretral não for possível, os primeiros 20-30ml de urina podem ser centrifugados e o sedimento cultivado. Tem-se o material endocervical utilizando-se um *swab* no orifício externo, com cuidado para evitar contato com a mucosa vaginal ou com secreções. Amostras retais são obtidas com *swab* de 2-4cm no canal anal. Em pacientes com proctite sintomática, aumenta-se a sensibilidade da bacterioscopia e da cultura com a realização da anoscopia e análise de secreções purulentas. A escolha dos pontos anatômicos de obtenção de material para estudo depende dos sítios expostos e das manifestações clínicas^{5 9 16 17}.

TRATAMENTO

Os medicamentos aceitáveis para o tratamento da gonorréia devem ter eficácia próxima de 100%. Deve-se considerar que os

padrões de susceptibilidade antimicrobiana variam de acordo com a área geográfica ou com a população estudada e flutuam ao longo do tempo, devendo o tratamento ser individualizado de acordo com os dados epidemiológicos. Deve ser ressaltado que quando se comparam as taxas de resposta da *N. gonorrhoeae* à penicilina há algumas décadas às respostas hoje obtidas, observam-se crescentes níveis de resistência. A falência na cura de um caso de gonorréia tem implicações em nível de saúde pública, pelo potencial para transmissão continuada e pela rápida emergência de resistência.

Uma variedade de fatores, além da susceptibilidade antimicrobiana, influenciam as decisões terapêuticas na gonococcia. Estes incluem características farmacocinéticas do agente, eficácia nas infecções complicada e não-complicada, toxicidade, conveniência da administração e custo. Uma consideração inicial é a eficácia potencial do agente para infecções concomitantes. Historicamente, essa consideração se refere à sífilis, e permanece um fator importante ainda nos dias atuais. Mas, a *Chlamydia trachomatis* constitui o agente concomitante mais encontrado em associação com a gonorréia, ocorrendo em 15 a 25% dos homens heterossexuais e em 35 a 50% das mulheres. Altas taxas de co-infecção têm sido menos comumente documentadas em países em desenvolvimento que na América do Norte e na Europa.

Recomenda-se como terapia inicial um dos quatro esquemas terapêuticos alinhados abaixo: ceftriaxona 250mg IM, cefixime 400mg VO, ciprofloxacina 500mg VO ou ofloxacina 400mg VO, sendo todos administrados em dose única^{22 29 35 41}. Ciprofloxacina e ofloxacina devem ser evitadas em gestantes e não apresentam atividades contra a sífilis, não abortando a sífilis em incubação. Esquemas em dose única com várias outras cefalosporinas, quinolonas ou outros antibióticos podem ser utilizados, mas não mostram vantagens sobre esses quatro regimes recomendados. A espectinomicina 2g IM em dose única pode ser utilizada em gestantes com história de alergia à penicilina ou às cefalosporinas. Independente do antibiótico de única dose escolhido, o tratamento inicial deve ser seguido de um terapia ativa contra *Chlamydia trachomatis*⁵¹. Além de tratar a infecção pela *Chlamydia*, dar uma segunda droga pode reduzir o potencial de seleção de gonococos resistentes. Os esquemas recomendados são a doxiciclina 100mg 12/12h VO diariamente por 7

dias, ou dose única de azitromicina 1g VO^{19 32}. Mulheres grávidas com gonorréia não complicada devem ser tratadas com ceftriaxona em dose única de 250mg IM. A doxiciclina e as quinolonas mostram-se contra-indicadas na gravidez, sendo se é recomenda realizar novos testes para se documentar cura, exceto quando há persistência dos sintomas^{2 10 12 20 22 29}.

Os pacientes com infecção gonocócica disseminada devem ser tratados inicialmente com ceftriaxona 1g IV ou IM diariamente por 14 dias.

Infecções não complicadas em crianças e neonatos devem ser tratadas com ceftriaxona 25-50mg/kg, não excedendo 125mg. A conjuntivite e a doença disseminada devem ser tratadas com essa dose por 7 a 10 dias.

MANEJO DO PARCEIRO SEXUAL

O manejo dos parceiros sexuais representa parte integral do tratamento de pacientes com gonorréia e outras doenças sexualmente transmissíveis. Os parceiros devem ser examinados e tratados com uma das drogas recomendadas, independente da presença de sintomas.

A GONORRÉIA COMO PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA^{39*}

Tendo em vista numerosos fatores que correlacionam as doenças sexualmente transmissíveis (DST) entre si e essas com o HIV, na óptica da saúde pública é necessário que a gonorréia seja vista no contexto da *abordagem sindrômica*. Dentre outros objetivos, essa abordagem busca melhorar a sensibilidade do diagnóstico e do tratamento dos pacientes, e ao abordá-lo lembrando de todas as DSTs e não de uma só patologia.

A abordagem sindrômica agrupa a maioria das DSTs nas categorias: úlcera genital, corrimento uretral no homem, corrimento cervical e dor pélvica.

O texto a seguir enfoca a abordagem sindrômica, enfatizando o paciente com corrimento, situação na qual o diagnóstico de gonorréia se impõe.

Embora os poucos dados epidemiológicos existentes não se prestem a fazer inferências para o país como um todo, ao menos permitem, quando conjugados às informações geradas em outros países, a realização de estimativas que

concluem pela elevada freqüência das DST em nosso país. Isto, associado ao alto índice de automedicação, torna o problema ainda maior, já que muitos dos casos não recebem a orientação e tratamento adequados, permanecem subclínicos, transmissores e mantendo-se como os elos fundamentais na cadeia de transmissão das doenças.

As DST são o principal fator facilitador da transmissão sexual do HIV, sendo que algumas delas, quando não diagnosticadas e tratadas em tempo, podem evoluir para complicações graves e até o óbito; algumas DST, durante a gestação, podem ser transmitidas ao feto, causando-lhe importantes lesões ou mesmo provocando a interrupção espontânea da gravidez; as DST podem causar grande impacto psicológico em seus portadores; as DST causam também grande impacto social, que se traduz em custos indiretos para a economia do País e que, somados aos enormes custos diretos decorrentes das internações e procedimentos necessários para o tratamento de suas complicações, elevam dramaticamente esses custos totais.

As DST, por suas características epidemiológicas, são agravos vulneráveis a ações de prevenção primária, como por exemplo a utilização de preservativos, de forma adequada, em todas as relações sexuais. Além disso, com exceção das DSTs causadas por vírus, existem tratamentos eficazes para todas elas; portanto, à medida que se consiga conscientizar os pacientes da necessidade de procurar rapidamente um serviço de saúde para tratar-se adequadamente e a seus parceiros sexuais, se logrará, a curto prazo, romper a cadeia de transmissão dessas doenças e conseqüentemente da infecção pelo HIV.

O controle das DST é possível, desde que existam bons programas preventivos e uma rede de serviços básicos resolutivos, ou seja, unidades de saúde acessíveis para pronto atendimento, com profissionais preparados, não só para o diagnóstico e tratamento, mas também para o adequado acolhimento e aconselhamento dos portadores de DST e de seus parceiros sexuais, e que tenham a garantia de um fluxo contínuo de medicamentos e preservativos.

Os princípios básicos para o controle das DST, como em qualquer processo de controle de epidemias, são os seguintes:

- interromper a cadeia de transmissão, atuando objetivamente nos *elos* que formam essa corrente,

*Adaptado do Manual de Controle das DST - Ministério da Saúde - 3ª edição, 1999.

ou seja, detectando precocemente os casos, tratando-os, e a seus parceiros, adequada e oportunamente;

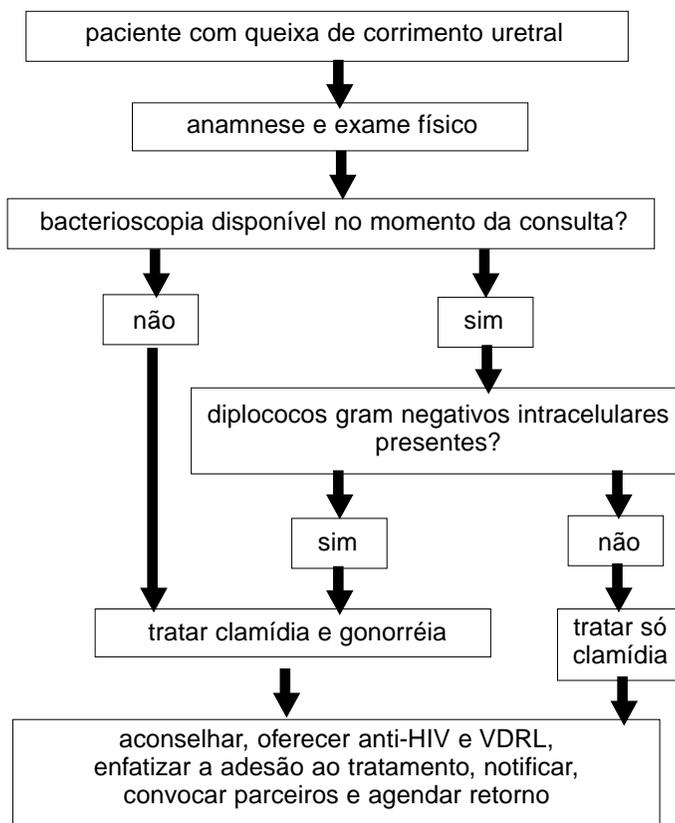
- prevenir novas ocorrências, por meio de aconselhamento específico, durante o qual as orientações sejam discutidas conjuntamente, favorecendo a compreensão e o seguimento das prescrições médicas e contribuindo de forma mais efetiva para a adoção de práticas sexuais mais seguras.

A prevenção, estratégia básica para o controle da transmissão das DST e do HIV, se dará por meio da constante informação para a população geral e das atividades educativas que priorizem: a percepção de risco, as mudanças no comportamento sexual e a promoção e adoção de medidas preventivas com ênfase na utilização adequada do preservativo. As atividades de aconselhamento das pessoas com DST e seus parceiros durante o atendimento são fundamentais, no sentido de buscar que os indivíduos percebam

a necessidade de maior cuidado, protegendo a si e a seus parceiros, prevenindo assim a ocorrência de novos episódios. Deve-se sempre enfatizar a associação existente entre as DST e a infecção pelo HIV. Deve-se, ainda, estimular a adesão ao tratamento, explicitando a existência de casos assintomáticos ou pouco sintomáticos, também suscetíveis a graves complicações. A promoção e distribuição de preservativos deve ser função de todos os serviços que prestam esse tipo de assistência. Desta forma, a assistência pode se constituir em um momento privilegiado de prevenção.

Os portadores de DST devem receber atendimento e tratamento imediato. A espera em longas filas e a possibilidade de agendamento para outro dia, associadas à falta de medicamentos, são talvez os principais fatores que induzem à busca de atenção diretamente com o balconista da farmácia. Em si, o atendimento imediato de uma DST não constitui apenas uma ação curativa,

Fluxograma para casos de corrimento uretral



mas também, e principalmente, uma ação preventiva da transmissão do HIV e do surgimento de outras complicações.

O atendimento de pacientes com DST apresenta algumas particularidades. Ele visa interromper a cadeia de transmissão da forma mais efetiva e imediata possível. Visa, ainda, evitar as complicações advindas da(s) DST em questão, e a cessação imediata dos sintomas.

O objetivo desse atendimento é tentar prover, em uma única consulta: diagnóstico, tratamento e aconselhamento adequados. Não há impedimento para que exames laboratoriais sejam colhidos ou oferecidos. A conduta, no entanto, não deverá depender de demorados processos de realização e/ou interpretação dos exames. Não se quer dizer com isto que o laboratório seja dispensável, ao contrário, tem seu papel aumentado principalmente em unidades de saúde de maior complexidade, que servirão como fontes para a definição do perfil epidemiológico das diferentes DST e de sua sensibilidade aos medicamentos preconizados.

Fluxogramas específicos, já desenvolvidos e validados, são instrumentos que auxiliarão o profissional que realiza o atendimento na tomada de decisões. Seguindo os passos dos fluxogramas, o profissional, ainda que não especialista, estará habilitado a: determinar um diagnóstico sintomático, implementar o tratamento imediato, realizar aconselhamento para estimular a adesão ao tratamento, para a redução de riscos, para a convocação, orientação e tratamento de parceiros, promoção de incentivo ao uso de preservativos, dentre outros aspectos.

PACIENTE COM QUEIXA DE CORRIMENTO URETRAL

Este é o quadro de entrada do fluxograma. Nele encontra-se representada a principal queixa do paciente ao se apresentar ao serviço de saúde.

ANAMNESE E EXAME FÍSICO

Este quadro de ação indica que é necessário fazer a anamnese e examinar o paciente para determinar se ele tem corrimento uretral ou outro sinal de DST. Ao exame físico, com o prepúcio retraído, verificar se o corrimento provém realmente do meato uretral. Se não houver corrimento, solicitar ao paciente que ordene a uretra, comprimindo o pênis da base à glande. Se mesmo assim não se observar o corrimento, sendo a história consistente, mantenha a conduta.

BACTERIOSCOPIA DISPONÍVEL NO MOMENTO DA CONSULTA?

Este quadro de decisão indica a possibilidade de se fazer a bacterioscopia durante a consulta, o que poderia auxiliar na decisão sobre os procedimentos a serem seguidos.

DIPLOCOCOS GRAM NEGATIVOS INTRACELULARES PRESENTES?

Este quadro de decisão indica que se houver exame bacterioscópico disponível durante a consulta, deve-se questionar o paciente sobre a utilização prévia de antibióticos ou sobre uma eventual micção imediatamente anterior à coleta do material, o que poderia comprometer sua qualidade; se nenhuma dessas possibilidades ocorreu, e estando presentes diplococos Gram negativos intracelulares, se faz o diagnóstico de gonorréia, não podendo-se, porém, descartar a possibilidade de co-infecção pela clamídia, cujo diagnóstico laboratorial exige técnicas demoradas e raramente disponíveis. Recomenda-se, sempre, o tratamento concomitante para as duas infecções.

TRATAR CLAMÍDIA E GONORRÉIA

Este quadro de ação orienta para o tratamento concomitante para clamídia e gonorréia:

Clamídia		Gonorréia
Azitromicina 1g, VO, em dose única; ou		Ofloxacina 400 mg, VO, dose única (contra-indicado em menores de 8 anos); ou
Doxiciclina 100mg, VO, de 12/12 horas, durante 7 dias; ou	mais	Cefixima 400mg, VO, dose única; ou
Eritromicina (estearato) 500mg, VO, de 6/6 horas, durante 7 dias		Ciprofloxacina 500mg, VO, dose única (contra-indicado em menores de 8 anos); ou
		Ceftriaxona 250 mg, IM, dose única; ou
		Tianfenicol 2,5g, VO, dose única.

TRATAR SÓ CLAMÍDIA

Este quadro de ação indica que se estiverem ausentes os diplococos intracelulares, deve-se tratar o paciente apenas para clamídia como indicado no quadro anterior.

Aconselhar, oferecer anti-HIV e VDRL, enfatizar a adesão ao tratamento, notificar, convocar parceiros e agendar retorno. Neste quadro de ação:

- considerar a associação entre as DSTs e a infecção pelo HIV. Aconselhar o paciente e oferecer-lhe a realização de sorologia anti-HIV;
- a associação de mais de uma DST é muito freqüente. Explicar ao paciente sobre a importância de realizar a sorologia para sífilis;
- como orientação mínima para o paciente:
 - concluir o tratamento mesmo se os sintomas ou sinais tiverem desaparecido;
 - interromper as relações sexuais até a conclusão do tratamento e o desaparecimento dos sintomas;
- após a cura, usar preservativo em todas as relações sexuais ou adotar outras formas de sexo mais seguro;
- oferecer preservativos ao paciente, orientando sobre as técnicas de uso; e
- recomendar o retorno ao serviço de saúde se voltar a ter problemas genitais;
- encorajar o paciente a comunicar a todos os seus parceiros(as) sexuais do último mês, para que possam ser atendidos e tratados. Fornecer ao paciente cartões de convocação para parceiros(as) devidamente preenchidos. Esta atividade é fundamental para se romper a cadeia de transmissão e para evitar que o paciente se reinfecte;
- notificar o caso no formulário apropriado;
- marcar o retorno para conhecimento dos resultados dos exames solicitados e para o controle de cura.

AGRADECIMENTOS

Vanize de Oliveira Macedo, Professora Doutora da Universidade de Brasília pela orientação e revisão geral. Fabio Moherdau, Médico Sanitarista, assessor em DST do Programa de DST e Aids do Ministério da Saúde, pela revisão do tópico “A gonorréia como problema de Saúde Pública”. Ana Maria Costa Pinheiro, Professora de Dermatologia – UNB/HUB pela leitura crítica final. Edite Damásio da Silva, pela editoração e diagramação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Batteiger BE, Jones RB. Chlamydial infections. *Infectious Diseases Clinical of North America* 1:55-81, 1987.
2. Bignell C. Antibiotic treatment of gonorrhoea: Clinical evidence for choice. *Genitourinary Medicine* 72:315-320, 1996.
3. Biswas GD, Blackman EY, Sparling PF. High-frequency conjugal transfer of a gonococcal penicillinase plasmid. *Journal of Bacteriology* 143:1318-1324, 1980.
4. Bohnhoff M, Morello JA, Lerner SA. Auxotypes, penicillin susceptibility and serogroups of *Neisseria gonorrhoeae* from disseminated and uncomplicated infections. *Journal of Infectious Diseases* 154:225-230, 1986.
5. Bonin P, Tanino TT, Handsfield HH. Isolation of *Neisseria gonorrhoeae* on selective and nonselective media in a sexually transmitted disease clinic. *Journal of Clinical Microbiology* 19:218-220, 1984.
6. Britigan BE, Cohen MS, Sparling PF. Gonococcal infections: a model of molecular pathogenesis. *New England Journal of Medicine* 312:1683-1694, 1985.
7. Buchanan TM, Chen KCS, Jones RB. Pili and principal outer membrane protein of *Neisseria gonorrhoeae*: Immunochemical, structural, and pathogenic aspects. *In*: Brooks OF, Ootschlich EC, Holmes KK, Xiao L, Chiang RO (eds) *Immunobiology of Neisseria gonorrhoeae*. Washington, DC. American Society for Microbiology 145-154, 1978.
8. Cannon JG, Sparling PP. The genetics of the gonococcus. *Annual Review of Microbiology* 38:111-133, 1984.
9. Carballo M, Dillon JR, Lussier M, Milthorp P, Winston S, Brodeur B. Evaluation of a urease-based confirmatory enzyme linked immunosorbent assay for diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae*. *Journal of Clinical Microbiology* 30:2181-2183, 1992.
10. Centers for Disease Control and Prevention: Antibiotic-resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae*: Policy guideline for detection, management, and control. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 36(Suppl): IS-18S, 1987.
11. Centers for Disease Control and Prevention: Summary of notifiable diseases, United States, 1995. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 44:4-5, 1996.
12. Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 1998. *Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports* 47(RR-1):1998.

13. Communicable Disease Surveillance Centre: Sexually transmitted disease quarterly report: Gonorrhoea in England and Wales. Community Diseases Report CDR Wkly 7:225, 1997.
14. Corman LC, Levison ME, Knight R, Carrington ER, Kaye D. The high frequency of pharyngeal gonococcal infection in a prenatal clinic population. Journal of American Medical Association 230:568-570, 1984.
15. Dallabetta G, Hook EW III. Gonococcal infections. Infectious Diseases Clinics of North America 1:25-54, 1987.
16. Dolter J, Bryant L, Janda JM. Evaluation of five rapid systems for the identification of *Neisseria gonorrhoeae*. Diagnostic Microbiology Infectious Diseases 13:265-267, 1990.
17. Faur YC, Weisburd MH, Wilson ME, May PS. A new medium for the isolation of pathogenic *Neisseria* (NYC medium): I. Formulations and comparisons with standard media. Health Laboratory Science 10:44-54, 1973.
18. Handsfield HH. Disseminated gonococcal infection. Clinical Obstetrical and Gynecology 18:131-142, 1975.
19. Handsfield HH, Dalu ZA, Martin DH, Douglas Jr JM, McCarty MC, Schlossberg D. Multicenter trial of single-dose azithromycin vs. ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. Sexually Transmitted Diseases 21:107-111, 1994.
20. Handsfield HH, McCutchan JA, Corey L, Ronald AR. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of uncomplicated gonorrhea in adults and adolescents. Infectious Diseases Society of American and the Food and Drug Administration. Clinical Infectious Diseases 15(Suppl 1):123-130, 1992.
21. Handsfield HH, Rice RJ, Roberts MC, Holmes KK. Localized outbreak of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*: Paradigm for introduction and spread of gonorrhea in a community. Journal of American Medical Association 261:2357-2360, 1989.
22. Handsfield HH, Sparling PF. *Neisseria Gonorrhoea*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett. Principles and practice of infectious diseases, 4th edition, Churchill Livingstone, p 1909-1927, 1995.
23. Handsfield HH, Wiesner PJ, Holmes KK. Treatment of the gonococcal arthritis-dermatitis syndrome. Annals of Internal Medicine 84:661-667, 1976.
24. Heckels JE. Molecular studies on the pathogenesis of gonorrhoeae. Journal of Medical Microbiology 18:293-307, 1984.
25. Ho BS, Feng WG, Bong BK, Beckmann LI. Polymerase chain reaction for the detection of *Neisseria gonorrhoeae* in clinical samples. Journal of Clinical Pathology 45:439-442, 1992.
26. Holmes KK, Counts GW, Beaty HN. Disseminated gonococcal infection. Annals of Internal Medicine 74:979-993, 1971.
27. Hook EW III, Handsfield HH. Gonococcal infections in the adult. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF: Sexually Transmitted Diseases. New York, McGraw-Hill, p 149, 1990.
28. Hook EW III, Judson FN, Handsfield HH. Auxotype/serovar diversity and antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in two mid-sized American cities. Sexually Transmitted Diseases 14:141-146, 1987.
29. Ison CA. Antimicrobial agents and gonorrhoea: therapeutic choice, resistance and susceptibility. Genitourinary Medicine 72:253-260, 1996.
30. Jackman JD Jr, Glamann DB. Gonococcal endocarditis: twenty-five year experience. American Journal of Medical Science 301:221-230, 1991.
31. Jephcott AE. Microbiological diagnosis of gonorrhoea. Genitourinary Medicine 73:245-252, 1997.
32. Judson FN. Treatment of uncomplicated gonorrhea with ceftriaxone: a review. Sexually Transmitted Diseases 13:199-202, 1986.
33. Judson FN, Ehret JM, Eickhoff TC. Anogenital infection with *Neisseria meningitidis* in homosexual men. Journal of Infectious Diseases 137:458-463, 1978.
34. Kellogg DS Jr, Peacock WL, Deacon WE, Cheng DW. *Neisseria gonorrhoeae*: Virulence genetically linked to clonal variation. Journal of Bacteriology 85:1274-1279, 1963.
35. Luciano AA, Grubin L. Gonorrhoeae screening: comparison of three techniques. Journal of American Association 243:680-681, 1980.
36. Maincourt DH, Orloff S. Gonococcal arthritis-dermatitis syndrome: study of serum and synovial fluid immune complex levels. Arthritis and Rheumatism 25:574-578, 1982.
37. Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA, McCarty J, Jones R, Hopkins SJ, Johnson RB. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. New England Journal of Medicine 327:921-925, 1992.
38. McGee ZA, Johnson AP, Taylor-Robinson D. Pathogenic mechanisms of *Neisseria gonorrhoeae*: observations on damage to human fallopian tubes in organ culture by gonococci of colony type 1 or type 4. Journal of Infectious Diseases 143:413-422, 1981.
39. Ministério da Saúde. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. 3^a edição, Brasília, 1999.
40. Minnett S, Reller LB, Knapp JS. *Neisseria gonorrhoeae* strains inhibited by vancomycin in selective media and correlation with auxotype. Journal of Clinical Microbiology 14:94-99, 1981.
41. Moran IS, Zenilman JM. Therapy for gonococcal infections: options in 1989. Review of Infect Diseases 12(Suppl 6):5656-5664, 1990.
42. Morello JM, Janda WM, Doern GV. *Neisseria* and *Branhamella*. In: Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL,

- Hagmann ZL (eds) Manual of Clinical Microbiology. 5th edition. Washington, DC. American Society for Microbiology p. 258-276, 1991.
43. Nowinski RC, Tam MR, Goldstein LC, Kuo CC, Korey L, Stamm WE, Handsfield HH, Knapp JS, Holmes KK. Monoclonal antibodies for diagnosis of infectious diseases in humans. *Science* 219:637-644, 1983.
 44. O'Brien JA, Goldenberg DL, Rice PA. Disseminated gonococcal infection: a prospective analysis of 49 patients and a review of pathophysiology and immune mechanisms. *Medicine* 62:395-406, 1983.
 45. Ofek I, Beachy EH, Bisno AL. Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* to phagocytosis: Relationship to colonial morphology and surface pili. *Journal of Infectious Diseases* 129:310-316, 1974.
 46. Rinaldi RZ, Harrison WO, Fan PT. Penicillin resistant gonococcal arthritis. *Annals of Intern Medicine* 97:43-45, 1982.
 47. Roberts M, Piot P, Falkow S. The ecology of gonococcal plasmids. *Journal of Clinical Microbiology* 14:491-494, 1979.
 48. Rompalo AM, Hook EW III, Roberts PL, Ransey PG, Handfield H, Holmes KK. The acute arthritis-dermatitis syndrome. The changing importance of *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria meningitidis*. *Archives of Internal Medicine* 147:281-283, 1987.
 49. Rothenberg RB, Simon R, Chipperfield F, Catterall RD. Efficacy of selected diagnostic tests for sexually transmitted diseases. *Journal of American Medical Association* 235:49-51, 1976.
 50. Schoolnik GK, Fernandez R, Tai JY, Rothbard J, Gotschlich EC. Gonococcal pili: Primary structure and receptor binding domain. *Journal of Experimental Medicine* 159:1351-1370, 1984.
 51. Segal E, Billyard E, So M, Storzbach S, Meyer TF. Role of chromosomal rearrangement in *N. gonorrhoeae* pilus phase variation. *Cell* 40:293-300, 1985.
 52. Sherrard J, Barlow D. Gonorrhoea in men: clinical and diagnostic aspects. *Genitourinal Medicine* 72:422-426, 1996.
 53. Stamm WE, Guinan ME, Johnson C, Starcher T, Holmes KK, McCormack WM. Effect of treatment regimens for *Neisseria gonorrhoeae* on simultaneous infection with *Chlamydia trachomatis*. *New England Journal of Medicine* 310:545-549, 1984.
 54. Thayer JD, Martin Jr JE. Improved medium selective for the cultivation of *N. gonorrhoeae* and *N. meningitidis*. *Public Health* 81:559-562, 1966.