

# Atividade *in vitro* de cinco drogas antimicrobianas contra *Neisseria gonorrhoeae*\*

## *Activity of five antimicrobial agents in vitro against Neisseria gonorrhoeae*\*

Walter Belda Júnior<sup>1</sup>  
Luiz Jorge Fagundes<sup>4</sup>

Luiz Fernando de Góes Siqueira<sup>2</sup>

Marcelo Menta S. Nico<sup>3</sup>

**Resumo:** FUNDAMENTOS - A utilização de antimicrobianos no tratamento da gonorréia iniciou-se em 1930 com a utilização das sulfonamidas. No decorrer dos anos outras drogas passaram a ser utilizadas em seu tratamento, como a penicilina, a espectinomicina, as tetraciclina e outras. Embora altamente eficazes no início, essas drogas, ao longo do tempo, passaram a não mais apresentar o resultado terapêutico esperado em virtude do aparecimento de quadros de resistência cromossômica e plasmidial. Assim sendo, para se estabelecer um programa de combate e controle de determinada morbidade bacteriana, é necessária a realização de um programa de vigilância epidemiológica estadiando o comportamento de sensibilidade dos agentes etiológicos aos diferentes agentes terapêuticos.

**OBJETIVOS E MÉTODOS** - Este trabalho teve por objetivo avaliar a sensibilidade das cepas de *Neisseria gonorrhoeae* às cinco drogas mais utilizadas no tratamento da gonorréia no Brasil (penicilina; cefoxitina; tetraciclina; tiamfenicol e espectinomicina), através da concentração inibitória mínima.

**RESULTADOS E CONCLUSÃO** - Concluímos que drogas como a cefoxitina, o tiamfenicol e a espectinomicina ainda constituem excelentes fármacos para o tratamento da gonorréia. A penicilina, embora ainda eficaz, enseja maiores cuidados na sua utilização, frente ao surgimento de cepas resistentes, e a tetraciclina deve ser sobremaneira contra-indicada no tratamento da gonorréia.

**Palavras-chave:** gonorréia; *neisseria gonorrhoeae*; resistência a drogas; testes de sensibilidade microbiana.

**Summary:** **BACKGROUND** - The use of antimicrobial drugs in the treatment of gonorrhoea began in 1930 with the use of sulfonamides. Through the years, other drugs such as penicillin, spectinomycin, tetracycline among others, came into use. Although highly efficient at first, with the passing of time these drugs began to present untoward therapeutic results, because of the appearance of cases with chromosomal and plasmidial resistance. Because of this, in order to establish a program to combat and control a determined bacterial morbidity, it was necessary to carry out a program of epidemiologic surveillance evaluating the sensitivity behavior of the etiologic agents against the various therapeutic agents.

**OBJECTIVES AND METHODS** - The objective of this work was to evaluate the susceptibility of strains of *Neisseria gonorrhoeae* to the five drugs which are mostly used for the treatment of gonorrhoea in Brazil (penicillin; cefoxitine; tetracycline; thiamphenicol and spectinomycine), by Minimum Inhibitory Concentration.

**RESULTS AND CONCLUSION** - We concluded that drugs such as cefoxitine, thiamphenicol and spectinomycine are still excellent drugs for the treatment of gonorrhoea. Although penicillin continues to be effective, its use requires greater care, due to the emergence of resistant strains, and tetracycline must be absolutely avoided for the treatment of gonorrhoea.

**Key words:** gonorrhoea; *neisseria gonorrhoeae*; drug resistance; microbial sensitivity tests.

Recebido em 29.11.2001. / Received in November, 29<sup>th</sup> of 2001.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 31.07.2002. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in July, 31<sup>st</sup> of 2002.

\* Trabalho realizado no Serviço de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e no Serviço de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Centro de Saúde Escola Geraldo de Paula Souza da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo / Work conducted at the Service of Sexually Transmitted Diseases of the Dermatology Division, "Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo" and at the Service of Sexually Transmitted Diseases, "Centro de Saúde Escola Geraldo de Paula Souza da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo".

<sup>1</sup> Professor Doutor do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Serviço do Prof. Evandro Rivitti / Assistant Professor at the Dermatology Service, "Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo". Department supervised by Professor Evandro Rivitti.

<sup>2</sup> Professor Doutor do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo / Assistant Professor at the Epidemiology Department, "Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo".

<sup>3</sup> Médico Assistente da Clínica de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo // Assistant M.D. at the Clinic of Dermatology, "Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo".

<sup>4</sup> Professor Doutor da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo / Assistant Professor, "Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo".

©2002 by Anais Brasileiros de Dermatologia

An Bras Dermatol, Rio de Janeiro, 77(6):661-667, nov./dez. 2002.

## INTRODUÇÃO

A gonorréia figura como um dos mais antigos estados mórbidos da humanidade. Secreções uretrais de origem venérea, supostamente gonocócicas, já eram relatadas pelos chineses durante o Império de Huang Ti em 2637 a.C. A utilização de antimicrobianos em sua terapêutica inicia-se na década de 1930 com a utilização das sulfonamidas.<sup>1</sup> Porém, apesar de altamente eficaz, a resistência a esse fármaco desenvolveu-se rapidamente,<sup>2,3</sup> tendo os mecanismos de resistência sido favorecidos pela pressão seletiva do uso maciço dessa droga.<sup>4</sup> Com o aparecimento da penicilina, a terapêutica da gonorréia toma novos rumos, ainda que, embora em 1943 essa droga se mostrasse altamente eficaz,<sup>5</sup> já no final da década de 1950 vários relatos apontavam redução da sensibilidade do gonococo à penicilina.<sup>6-10</sup> A partir do início da década de 1980 relatos de resistência à espectinomomicina<sup>11,12</sup> e às cefalosporinas<sup>13,14,15</sup> também começaram a surgir.

Dessa maneira, uma boa estratégia de combate e controle de determinada morbidade bacteriana deve prever um programa de vigilância epidemiológica estadiando o comportamento de sensibilidade dos agentes etiológicos, entre outros procedimentos. Do ponto de vista epidemiológico sabe-se hoje que os aspectos culturais vigentes nos fragmentos populacionais determinam capital importância no fenômeno de pressão seletiva<sup>16,17,18</sup> sobre os diferentes agentes etiológicos. Dentre esses aspectos culturais destacam-se o uso indiscriminado de antibióticos que, segundo a Organização Mundial de Saúde estão ligados a pressões sociais decorrentes do estigma que acompanha as doenças sexualmente transmissíveis;<sup>19</sup> a automedicação; a indicação leiga<sup>16,20,21</sup> e o atendimento em balcões de farmácias, responsável por 90% das primeiras consultas em doenças sexualmente transmissíveis.<sup>20,22,23</sup> Finalmente, corroborando os aspectos culturais na preservação do fenômeno de pressão seletiva, aparece com igual importância a ação intempestiva dos médicos, fomentando o uso excessivo de antimicrobianos, quer na clínica privada, quer sob recomendações oficiais em programas de saúde.<sup>19</sup>

Antes do desenvolvimento das demais técnicas de fenotipagem, o comportamento de sensibilidade era, entre outras coisas, usado para caracterizar as cepas de *Neisseria gonorrhoeae*, correlacionando esse comportamento às doenças graves, bem como às diversas áreas geográficas;<sup>24</sup> entretanto, o aparecimento de novas técnicas facilitou esse trabalho. Não obstante, permanece até a atualidade como a melhor ferramenta para programas de vigilância epidemiológica, desempenhando o papel de marcador epidemiológico do comportamento de sensibilidade a antimicrobianos, sendo a metodologia atual e de maior precisão representada pela concentração inibitória mínima (CIM).<sup>25</sup> Este trabalho teve por finalidade avaliar a sensibilidade atual, por meio da concentração inibitória mínima (CIM) das cinco principais drogas utilizadas no tratamento da gonorréia no Brasil (penicilina; cefoxitina; tetraciclina; tiamfenicol e espectinomomicina).

## INTRODUCTION

*Gonorrhea represents one of humanity's oldest morbid states. Urethral secretions of venereal origin, supposedly gonococcal, were already described by the Chinese during the empire of Huang Ti in 2637 BC. The utilization of antimicrobial agents in its therapeutics began in the 1930s with sulfonamides.<sup>1</sup> However, in spite of being highly effective, resistance to these drugs grew quickly,<sup>2,3</sup> since resistance mechanisms were favored by selective potency following the heavy use of these drugs. With the emergence of penicillin, the therapeutics of gonorrhea took new directions. Although in 1943 this drug proved effective, already by the end of the decade of the 1950's several reports pointed to a reduction in the sensitivity of gonococcus to penicillin.<sup>6-10</sup> Starting from the beginning of the 80's, reports relating to the resistance to spectinomycin<sup>11,12</sup> and to cephalosporins<sup>13,14,15</sup> also began to appear. From the above it is clear that a good strategy to combat and control certain bacterial morbidity should anticipate a program of epidemiologic vigilance, monitoring the sensitivity reactions of the etiological agents, as well as other procedures. From the epidemiological point of view it is known today that cultural issues in certain segments of the population are of capital importance in the phenomenon of selective potency<sup>16,17,18</sup> of the various etiological agents. Among these cultural aspects that stand out are the indiscriminate use of antibiotics that, according to the World Health Organization are linked to social pressures arising from the stigma that accompanies sexually transmissible diseases.<sup>19</sup> Self-medication, lay diagnosis,<sup>16,20,21</sup> and attendance at drugstore counters, had occurred in 90% of the first consultations for sexually transmissible diseases.<sup>20,22,23</sup> Finally, further complicating the cultural aspects in the continuation of the phenomenon of selective potency, there exists with equal importance the inopportune action of doctors, fomenting the excessive use of antimicrobial drugs, whether at private clinics, or under official recommendations in health programs.<sup>19</sup>*

*Even before the development of other phenotypic techniques, the behavior of sensitivity was, among other parameters, used to characterize the strains of *Neisseria gonorrhoeae*. This behavior was correlated to other serious diseases, as well as to the various geographical areas.<sup>24</sup> However, the emergence of new techniques facilitated this work. At the present time the best tool for programs of epidemiologic surveillance, playing the part of an epidemiological indicator of sensitivity behavior to antimicrobial drugs, is the current and more precise methodology known as Minimum Inhibitory Concentration (MIC).<sup>25</sup> The purpose of this present work is to evaluate the current sensitivity, through MIC to the five main drugs used in the treatment of gonorrhea in Brazil (penicillin; cefoxitin; tetracycline; thiamphenicol and spectinomycin).*

## MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi realizado em cepas de *Neisseria gonorrhoeae* obtidas de pacientes portadores de gonorréia aguda não complicada, de ambos os sexos, atendidos no Serviço de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Serviço de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Centro de Saúde Escola Geraldo de Paula Souza da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

Foram isoladas 65 cepas de *Neisseria gonorrhoeae* no período de julho de 1998 a fevereiro de 2000.

As cepas foram isoladas em meio de Thayer-Martin modificado<sup>26</sup> e posteriormente identificadas por bacterioscopia direta com coloração de Gram, reação da enzima citocromo-oxidase e reação de acidificação de açúcares.<sup>27-31</sup> Foram ainda submetidas à prova de cefalosporina cromogênica para a pesquisa da enzima betalactamase.<sup>32-36</sup>

Na população estudada foram isoladas 15 cepas de *Neisseria gonorrhoeae* produtoras de penicilinas (NGPP).

Todas as cepas foram submetidas ao teste de susceptibilidade mediante a técnica de concentração inibitória mínima (CIM) pelo método de diluição em Agar.<sup>37-40</sup> Foram utilizadas no teste de sensibilidade as cinco drogas mais utilizadas no tratamento da gonorréia: penicilina; cefoxitina; tetraciclina; tianfenicol e espectinomicina. As drogas testadas foram preparadas segundo técnicas apropriadas<sup>41,42</sup> e de forma a serem obtidas as seguintes concentrações finais:

Penicilina: 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 4 e 8mg/ml  
 Cefoxitina: 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 4 e 8mg/ml  
 Tetraciclina: 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8 e 16mg/ml  
 Tianfenicol: 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8 e 16mg/ml  
 Espectinomicina: 7,5; 10; 12,5; 15; 17,5; 20; 32; 64 e 128mg/ml

Os inóculos foram preparados a partir de subcultivo de cada *Neisseria gonorrhoeae*, com variação de 18 a 24 horas de crescimento em meio e condições apropriados.<sup>26, 31, 43</sup> A CIM foi lida pela mais baixa concentração requerida para a inibição total do crescimento bacteriano. A interpretação dos resultados, sumarizados na tabela 1, foi feita segundo indicações do National Comitee for Clinical Laboratory Standards - NCCLS.<sup>38</sup>

## RESULTADOS

Os resultados da sensibilidade das 50 cepas de *Neisseria gonorrhoeae* não produtoras de penicilinase são apresentados na tabela 2, e, de forma idêntica, os das 15 cepas NGPP, na tabela 3. O resultado comparativo encontra-se expresso na tabela 4, e a distribuição entre as 65 cepas, segundo as drogas testadas, na tabela 5.

## DISCUSSÃO

Em relação à cefoxitina, as cepas não produtoras de penicilinase apresentaram seu CIM com maior frequência em 0,125mg/ml, enquanto as NGPPs demonstraram maior

## MATERIAL AND METHODS

This study was accomplished using strains of *Neisseria gonorrhoeae* obtained from patients presenting acute but not complex gonorrhea, of both sexes, being treated at the Sexually Transmissible Diseases Service of the Dermatology Division of the Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, University of São Paulo and Sexually Transmissible Diseases Service of the Centro de Saúde Escola Geraldo de Paula Souza, Faculty of Public Health, University of São Paulo.

In the period from July 1998 to February of 2000, 65 strains of *Neisseria gonorrhoeae* were isolated.

The strains were isolated in modified Thayer-Martin medium 26 and later identified by direct bacterioscopy with Gram coloration, by reaction of the enzyme cytochrome-oxidase and by reaction of acidification of sugars.<sup>27-31</sup> The strains were also submitted to chromogenic cephalosporin test for isolation of the betalactamase enzyme.<sup>32-36</sup>

In the studied population 15 strains were isolated of *Neisseria gonorrhoeae* producing penicillins (NGPP).

All strains were submitted to the susceptibility test using MIC technique with dilution in Agar.<sup>37-40</sup> In the sensitivity test, the five drugs that are the most used in the treatment of gonorrhea were utilized: penicillin, cefoxitin, tetracycline, thiamphenicol and spectinomycin. The drugs tested were prepared according to appropriate techniques<sup>41,42</sup> and in such a way as to obtain the following final concentrations:

Penicillin: 0.125; 0.25; 0.5; 1; 2; 4 and 8mg/ml  
 Cefoxitin: 0.125; 0.25; 0.5; 1; 2; 4 and 8mg/ml  
 Tetracycline: 0.125; 0.25; 0.5; 1; 2; 4; 8 and 16mg/ml  
 Thiamphenicol: 0.125; 0.25; 0.5; 1; 2; 4; 8 and 16mg/ml  
 Spectinomycin: 7.5; 10; 12.5; 15; 17.5; 20; 32; 64 and 128mg/ml

The inoculations were prepared starting with a subculture of each *Neisseria gonorrhoeae*, with a variation of from 18 to 24 hours of growth in medium under appropriate conditions.<sup>26, 31, 43</sup> The MIC was read from the lowest concentration required for total inhibition of bacterial growth. Interpretation of the results, summarized in table 1, was made according to norms of the National Committee for Clinical Laboratory Standards - NCCLS.<sup>38</sup>

## RESULTS

The results of the sensitivity of the 50 strains of *Neisseria gonorrhoeae* not producing penicillinase are presented in table 2, and, likewise, the results of the 15 strains of NGPPs, in table 3. The comparative result is expressed in table 4, and the distribution among the 65 strains, according to the tested drugs, in table 5.

## DISCUSSION

In relation to cefoxitin, the strains not producing penicillinase presented their MIC more frequently in 0.125mg/ml, while NGPPs demonstrated a greater toleran-

Tabela 1: Interpretação dos resultados segundo NCCLS  
 Table 1: Interpretation of the results according to NCCLS guidelines

Droga testada / Drug tested	Sensível / Sensitive	Intermediário / Intermediate	Resistente / Resistant
Penicilina / Penicillin	• 0,06	-	Ž 2
Cefoxitina / Cefoxitin	• 2	4	Ž 8
Tetraciclina / Tetracycline	• 0,25	-	Ž 2
Tiamfenicol / Thiamphenicol	• 2	4	Ž 8
Espectinomicina / Spectinomycin	• 32	64	Ž 128

Tabela 2: Distribuição das 50 cepas não NGPPs segundo CIM das drogas testadas  
 Table 2: Distribution of the 50 non NGPP strains, according to MIC of the drugs tested

Drogas / Drug		0,125	0,25	0,5	1	2	4	7,5	8	10	12,5	15	16	17,5	25,5	32	64	128
Penicilina	n°	19	18	12	1													
Penicilina	%	38	36	24	2													
Cefocitina	n°	34		1	11	3	1											
Cefoxitin	%	68		2	22	6	2											
Tetraciclina	n°		5	24	8	12	1											
Tetracycline	%		10	48	16	24	2					10						
												20						
Tiamfenicol	n°		3	15	15	5	12											
Thiamphenicol	%		6	30	30	10	24											
Espectromicina	n°										1				2		37	
Spectinomycin	%										2				4		74	

tolerância a essa droga, apresentando com maior frequência CIM de 0,5mg/ml, seguido por 2mg/ml. A Tabela 5 mostra homogeneidade no comportamento de sensibilidade das cepas NGPPs, as quais apresentam variação menor do que a das não produtoras de penicilinase, porém com níveis de tolerância à cefoxitina maiores do que os das não produtoras de penicilinase, fenômeno esse observado com o desvio nos valores da média e da moda. Entre as cepas não produtoras de penicilinase a média foi de 0,515mg/ml, e a moda, de 0,125mg/ml, passando as NGPPs a apresentar média de 1,084mg/ml e moda de 0,5mg/ml. O mesmo ocorre com a CIM<sub>50</sub>, que passa de 0,0919mg/ml entre as não produtoras de penicilinase para 0,5833mg/ml entre as NGPPs, e a CIM<sub>90</sub>, que repete o fenômeno, passando de 0,9545mg/ml para 1,7mg/ml entre as não produtoras de penicilinase e as NGPPs, respectivamente. Dessa maneira, um processo de tolerância entre as cepas de *Neisseria gonorrhoeae* é preocupante.

Em relação à tetraciclina, observou-se neste trabalho uma variação entre as cepas não produtoras de penicilinase que não foi verificada entre as NGPPs. Apesar de os valores da CIM<sub>90</sub> para as duas populações estarem próximos entre si, a média (0,985mg/ml), a moda (0,5mg/ml) e a CIM<sub>50</sub> (0,4583mg/ml) observadas entre as não produtoras de peni-

ce to this drug, presenting a 0.5mg/ml MIC more frequently, followed by 2mg/ml. Table 5 shows homogeneity in the behavior of sensitivity of the NGPP strains, which present a smaller variation than those not producing penicillinase, however with higher levels of tolerance to cefoxitin than those not producing penicillinase. The phenomenon observed was the deviation in the mean and median values. Among the strains not producing penicillinase the mean was 0.515mg/ml, and median 0.125mg/ml, passing the NGPPs to present a mean of 1.084mg/ml and median 0.5mg/ml. The same occurs with MIC<sub>50</sub>, that passes from 0.0919mg/ml among those not producing penicillinase to 0.5833mg/ml among NGPPs. And MIC<sub>90</sub> repeats the phenomenon, passing from 0.9545mg/ml to 1.7mg/ml among those not producing penicillinase and NGPPs, respectively. As can be seen, the process of toleration among the strains of *Neisseria gonorrhoeae* is disturbing.

In relation to tetracycline, as was observed in this work, there was a variation between the strains not producing penicillinase that was not found among the NGPPs. In spite of the fact that of the values of MIC<sub>90</sub> for the two similar populations, the mean (0.985mg/ml) distribution frequency (0.5mg/ml) and MIC<sub>50</sub> (0.4583mg/ml) observed among those not producing penicillinase, compared with

Tabela 3: Distribuição das 15 cepas de NGPP segundo CIM das drogas testadas  
 Tale 3: Distribution of the 15 NGPP strains, according to MIC of the drugs tested

Drogas / Drug		0,125	0,25	0,5	1	2	4	7,5	8	> 8	10	12,5	15	16	17,5	20	32	64	128
Penicilina	n°																		14
Penicilina	%																		93,3
Cefocitina	n°		1	6	3	5	1												
Cefoxitin	%		6,7	40	20	33,3	6,7												
Tetraciclina	n°				8	7													
Tetracycline	%				53,3	46,7													
Tiamfenicol	n°		1	3		5	6												
Thiamphenicol	%		6,7	20		33,3	40												
Espectromicina	n°							4			3	1	1	4	2				
Spectinomycin	%							26,6			20	6,7	6,7	26,6	13,4				

Tabela 4: Distribuição das 65 cepas de NG quanto à sensibilidade às drogas testadas  
 Table 4: Distribution of the 65 strains of NG, according to sensitivity of the drugs tested

Droga / Drug	Não NGPP / Non NGPP				NGPP			
	Sensível / Sensitive		Resistente / Resistant		Sensível / Sensitive		Resistente / Resistant	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Penicilina / Penicillin	50	100	-	-	-	-	15	100
Cefocitina / Cefoxitin	50	100	-	-	15	100	-	-
Tetraciclina / Tetracycline	37	74	13	26	8	53,3	7	46,7
Tianfenicol / Thiamphenicol	50	100	-	-	15	100	-	-
Espectinomicina / Spectinomycin	50	100	-	-	15	100	-	-

cilina, comparadas com as relativas às NGPPs, praticamente dobraram.

Quanto ao comportamento de sensibilidade ao tianfenicol, as duas populações estudadas (produtoras e não produtoras de penicilinase) apresentaram variação homogênea. A média (1,625mg/ml) e a moda, com valores bimodais (0,5 e 1mg/ml) observados nas cepas não produtoras de penicilinase, são representadas por 2,384mg/ml e 4mg/ml, respectivamente, entre as cepas NGPPs. Os valores da CIM<sub>50</sub> para o tianfenicol repetem o comportamento, 0,7333mg/ml entre as não produtoras de penicilinase e 1,7mg/ml entre as NGPPs; porém, em relação à CIM<sub>90</sub> para o tianfenicol, as alterações observadas são desprezíveis.

Em relação à espectinomicina, a variação observada entre as cepas NGPPs foi maior do que a observada entre as cepas não produtoras de penicilinase. Embora a média e a CIM<sub>90</sub> tenham aumentado, a CIM<sub>50</sub> foi menor entre as NGPPs. Ainda que existam relatos de resistência cromossômica à espectinomicina entre as cepas de *Neisseria gonorrhoeae*, não se observou a ocorrência desse fenômeno neste trabalho.

Finalmente, em relação à penicilina, para as cepas NGPPs todos os valores encontram-se acima dos limites de

the statistics relative to NGPPs, were practically double.

As for the sensitivity behavior to thiamphenicol, the two populations studied (producers and non producers of penicillinase) presented a homogeneous variation. The mean (1.625mg/ml) and median, with bimodal values (0.5 and 1mg/ml), observed in the strains not producing penicillinase, represent values of 2.384mg/ml and 4mg/ml, respectively, among the NGPP strains. The values of MIC<sub>50</sub> for thiamphenicol are a repetition of this behavior, 0.7333mg/ml among those not producing penicillinase and 1.7mg/ml among NGPPs; however, in relation to MIC<sub>90</sub> for thiamphenicol, the observed alterations are negligible.

In relation to spectinomycin, the variation observed between the NGPP strains was greater than that observed among the strains not producing penicillinase. Although the average and MIC<sub>90</sub> had increased, MIC<sub>50</sub> was less among the NGPPs. Although reports exist of chromosomal resistance to spectinomycin among the strains of *Neisseria gonorrhoeae*, occurrence of this phenomenon was not observed in the present work.

Finally, in relation to penicillin, for the NGPP strains all the values were above the sensitivity limits.

**Tabela 5: Distribuição estatística entre as 50 cepas não produtoras de penicilinase e 15 cepas NGPPs segundo a droga testada / Table 5: Statistical distribution between the 50 strains of non NGPP and 15 strains of NGPP, according to the drug tested**

Não NGPP	Pen (mg/ml)	Cef (mg/ml)	Tet (mg/ml)	Tia / Thia (mg/ml)	Espct / Spect (mg/ml)
Variação / Variation	0.125 – 1	0.125 – 4	0.25 – 4	0.25 – 4	12.5 – 20
Média / Mean	0.277	0.515	0.985	1.625	18.75
Moda / Median	0.125	0.125	0.5	0.5 e 1	20
MIC <sub>50</sub> (*)	0.1666	0.0919	0.4583	0.7333	18.3108
MIC <sub>90</sub> (**)	0.4166	0.9545	1.6666	3.1666	19.6621
<b>NGPP</b>					
Variação	4 – 8	0,25 – 2,0	1,0 – 2,0	0,25 – 4,0	7,5 – 64,0
Média	8	1,084	1,467	2,384	20,533
Moda	8	0,5	1	4	7,5 e 20
MIC <sub>50</sub> (*)	8	0,5833	0,9687	1,7	13,75
MIC <sub>90</sub> (**)	8	1,7	1,7857	3,5	31

Pen=penicilina; cef=cefoxitina; tet=tetraciclina; tia=tianfenicol; espct=espectinomicina / Pen = penicillin; Cef = cefoxitin; Tet = tetracycline; Thia = thiamphenicol; Spct = spectinomycin

(\*) – CIM no nível de 50% das cepas estudadas / (\*) – MIC at 50% level of strains studied

(\*\*) – CIM no nível de 90% das cepas estudadas / (\*\*) – MIC at 90% level of strains studied

sensibilidade.

A detecção de cepas não NGPPs que apresentaram CIM situada na faixa intermediária de sensibilidade à cefoxitina e ao tianfenicol, e de cepas NGPPs com CIM intermediária de sensibilidade ao tianfenicol e à espectinomicina é sinal de alerta e reforça a necessidade do uso de critérios mais rigorosos na prescrição dessas drogas, que, apesar de ainda altamente eficazes no tratamento da gonorréia, já apresentam indícios laboratoriais que permitem sugerir que as mesmas talvez possam estar caminhando para a perda de efetividade no tratamento dessa moléstia, com possibilidade de desencadear o aparecimento de resistência cromossômica ou mesmo plasmidial a essas drogas.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, drogas como a cefoxitina, o tianfenicol e a espectinomicina constituem-se ainda hoje em excelentes fármacos para o tratamento da gonorréia. A penicilina, apesar de ainda eficaz, enseja maiores cuidados em sua utilização frente ao surgimento de cepas resistentes. Em relação à tetraciclina, sua utilização no tratamento da gonorréia no Brasil neste momento é temeroso, devendo ser sobremaneira contra-indicada sua prescrição.

Frente aos resultados obtidos pode-se concluir que a maioria das drogas testadas apresenta resultados satisfatórios no tratamento da gonorréia. □

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Cookkinis AJ, Mcelligot GLM. Sulphanilamide in gonorrhoea. *Lancet* 1938;2:355-62
2. Carpenter CM, Ackerman H, Winchester ME. Correlation of in vitro sulfonamide resistance of the gonococcus with results of sulfonamide therapy. *Am J Public Health* 1944;34:250-54

The detection of strains other than NGPPs that were presented with MIC and that fell in the intermediate classification of sensitivity between cefoxitin and thiamphenicol, and of NGPP strains with intermediate MIC of sensitivity between thiamphenicol and spectinomycin, is a warning signal. It reinforces the need for the use of more rigorous criteria in the prescription of these drugs that, in spite of still being highly effective in the treatment of gonorrhoea, already present indications in the laboratory that suggest they may also be heading toward a loss of effectiveness in the treatment of the disease, with the possibility of allowing the emergence of chromosomal or even plasmidial resistance to these drugs.

## CONCLUSION

In conclusion, drugs such as cefoxitin, thiamphenicol and spectinomycin as yet continue to constitute excellent drugs for the treatment of gonorrhoea. Penicillin, although still effective, requires greater care in its use due to the appearance of resistant strains. In relation to tetracycline, its use in the treatment of gonorrhoea in Brazil at this time presents risks and its prescription clearly should be contraindicated.

In view of the results obtained, it can be concluded that most of the tested drugs present satisfactory results in the treatment of gonorrhoea. □

3. Goodale WT, Gould RG, Schwalb L. Laboratory identification of sulfonamide-resistant gonococci infections. *JAMA* 1943;123:547-9.
4. Lankford CE. The in vitro tolerance of the gonococcus for penicillin. *Am J Syphonor Vener Dis* 1945;29:56-63
5. Mahoney JF, Ferguson C, Buchholtz M. The use of penicillin



- sodium in the treatment of sulfonamide-resistant gonorrhea in men: a preliminary report. *Am J Syph Gonorr Vener Dis* 1943;27:525-28
6. Curtis FR, Wilkinson AE. A comparison of the in vitro sensitivity of gonococci to penicillin with the results of treatment. *Br J Vener Dis* 1958;34:70-8
  7. Reyn A, Korner B, Bentzon MW. Effects of penicillin, streptomycin and tetracycline on *Neisseria gonorrhoeae* isolated in 1944 and in 1957. *Br J Vener Dis* 1958;34:227-39
  8. Reyn A. Sensitivity of *Neisseria gonorrhoeae* to antibiotics. *Br J Vener Dis* 1961;37:145-57
  9. Thayer JD, Field FW, Magnuson HJ. The sensitivity of gonococci to penicillin and its relationship to penicillin failure. *Antibiotic chemother* 1957;7:306-10
  10. Willcox RR. Treatment problems of gonorrhea. *Bull WHO* 1961;24:307-319
  11. Stolz E, Zwart HGF, Michel MF. Activity of eight antimicrobial agents in vitro against *Neisseria gonorrhoeae*. *Br J Vener Dis* 1975;51:257-64
  12. Thornsberry C, Jaffe H, Brown ST. Spectinomycin resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *JAMA* 1977;237:2405-6
  13. Faruki H, Kohmescher RN, McKinney WP. A community based outbreak of infection with penicillin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* not producing penicillinase. *N Engl J Med* 1985;313:607-11
  14. Ison CA, Gedney J, Easmon CSF. Chromosomal resistance of gonococci to antibiotic. *Genitourin Med* 1987;63:239-3.
  15. Zenilman JM, Nims LJ, Menegus MA. Spectinomycin resistant gonococcal infections in the United States 1985-1986. *J Infect Dis* 1987;156:1002-4.
  16. Goh CL, Meija P, Sing EH. Chemoprophylaxis and gonococcal infections in prostitutes. *Int J Epidem* 1984;13:344-6
  17. Perine PL, Morton RS, Piot P. Epidemiology and treatment of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Dis* 1979;6:152-8.
  18. Sparling PF. Treatment of gonorrhea: what effect will antibiotic resistance have in future? *Sex Transm Dis* 1979;6:120-5.
  19. Organizacion Panamericana de la Salud (OPS). *Neisseria gonorrhoeae*. Resistência a multiples antibioticos. *Bol Epidem* 1985;6:7-10.
  20. Bestane WJ. A gonorréia e outras uretrites na cidade de Santos. *Rev Ass Méd Brás* 1978;24:133-8.
  21. Soibelman M, Amaral LR, Palmini AF. Indicações de medicamentos por balconistas de farmácias em Porto Alegre. *Rev Ass Méd Brás* 1986;32:79-83.
  22. Bestane WJ, Meira AR, Meloni W. Tratamento da cistite em farmácias de São Paulo. *Rev Ass Méd Brás* 1980;26:185-6.
  23. Bestane WJ, Meira AR, Krasucki MR. Alguns aspectos da prescrição de medicação para o tratamento da gonorréia em farmácias de Santos. *Rev Ass Méd Brás* 1980;26:2-3.
  24. Wiesner PJ, Handsfield HH, Holmes KK. Low antibiotic resistance of gonococci causing disseminated gonococcal infection. *N Engl J Med* 1973;288:1221-4
  25. Knapp JS. Laboratory methods for the detection and phenotypic characterization of *Neisseria gonorrhoeae* strains resistant to antimicrobial agents. *Sex Transm Dis* 1988;15:225-31.
  26. Rellog DS, Holmes KK, Hell GA. Laboratory diagnosis of gonorrhea. Washington, DC. American Society for Microbiology, 1976 (CUMITECH 4)
  27. Carlson BL, Calnan MB, Goodman RE. Phadebact monoclonal GC-OMMI test for confirmation of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol* 1987;25:1982-6.
  28. Dillon JR, Carballo M, Pauze M. Evaluation of eight methods for identification of pathogenic *Neisseria* species: Neisseria-KWIK; RIM-W; gonobiotest; minitek; gonochek II; gonogen; phadebact monoclonal; GC-OMMI test and Syva microtrak test. *J Clin Microbiol* 1988;26:493-9.
  29. Laughon BE, Ehret JM, Tanino TT. Fluorescent antibody for confirmation of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol* 1987;25:2388-91
  30. Shtibel R, Toma S. *Neisseria gonorrhoeae*: evaluation of same methods used for carbohydrate utilization. *Can J Microbiol* 1978;24:177-81.
  31. Siqueira LFG. O laboratório nas doenças sexualmente transmissíveis III. *Bol Inform Union* 1984;34:3-4
  32. Montgomery K, Raymond L, Drew WL. Chromogenic cephalosporin spot test to detect beta-lactamase in clinically significant bacteria. *J Clin Microbiol* 1979;9:205-7.
  33. O'Callaghan CH, Morris A, Kirby SM. Novel method for detection of beta-lactamase by using a chromogenic cephalosporin substrate. *Antimicrob Agents chemother* 1972;1:283-8.
  34. Sng EH, Yeo KL, Rajan VS. Comparison of methods for the detection of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Br J Vener Dis* 1980;56:311-3.
  35. Sng EH, Yeo KL, Rajan VS. Simple method for detecting penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* and *staphylococcus aureus*. *Br J Vener Dis* 1981;57:141-2.
  36. Waitkins SA, Anderson RD. Failure of the fluorescent antibody reaction to identify penicillinase producing gonococci. *J Clin Pathol* 1982;35:215-8.
  37. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). 1985. Methods for dilution antimicrobial susceptibility for bacteria that grow aerobically. Approved standard. M7-A5. NCCLS, Villa Nova, P.A.
  38. National Committee for clinical Laboratory Standards (NCCLS). 1987. Performance standards antimicrobial susceptibility testing: second informational supplement. M-100, 52. NCCLS. Villa Nova. P.A.
  39. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). 1988. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Tentative standard. M7-T2, 8. NCCLS. Villa Nova. P.A.
  40. Washington II JA. Susceptibility tests agar dilution. IN: Lennette EH, Ballows A, Hausler WJ.- Manual of clinical microbiology. 4a.ed. Washington, DC, American Society for Microbiology, 1985, p.967-71
  41. Anhalt JP, Washington II JA. Preparation and storage of antimicrobial solutions. IN: Lennette EH, Ballows A, Hausler WJ.- Manual of clinical microbiology, 4a.ed., Washington, DC, American Society for Microbiology, 1985, p.1019-1020.
  42. Finegold SM, Baron EJ. Metodos para evaluar la efectividad antimicrobiana. IN: Bailey & Scott - Diagnóstico microbiológico. 7ª. ed. Buenos Aires. Ed. Medica Panamericana, 1989, p.190-210.
  43. Stiers E, Foltz EL, Graves B. A inocula replicating apparatus for routine testing of bacterial susceptibility to antibiotics. *Atimicrob Agents chemother* 1959;9:307-11.

---

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Walter Belda Júnior

Av. Açocê, 162

Moema SP 04075-020

Tel/Fax: (11) 5051-1921 / 5051-5141

E-mail: walterbelda@zipmail.com.br