

Vacina como tratamento para gonorreia e seus principais impasses

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.025-006>

Thaylisson Davi Silva Fagundes

Graduado em Medicina
UNIVERSIDADE BRASIL
E-mail: tasson1998@gmail.com

Marcela Souza Carvalho da Costa Priscinotte

Graduada em Medicina
Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos
E-mail: marcelascarvalhoc@gmail.com

Alinne Lima Fernandes Ribeiro

Graduanda em Medicina
Centro Universitário Euroamericano
E-mail: alinne_bl@hotmail.com

Paulo Henrique Flores Dotto

Graduando em Medicina
São Leopoldo Mandic - Araras
E-mail: paulo.dotto@live.com

Marcus Vinícius Tavares Fogaça

Graduando em Medicina
Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos
E-mail: marcusvtfogaça@gmail.com

Victória Jorge Muszkat

Graduanda em Medicina
Faculdade de Medicina de Santo Amaro
E-mail: muszkatvictoria@gmail.com

Kamile Maria Saboia Moreira

Graduada em Medicina
Instituição: UNIFACISA
E-mail: kamilesaboia@hotmail.com

Daniel Studart Corrêa Galvão

Grau de formação: Graduando de Medicina
Instituição: UniCEUB

E-mail: danielsc.galvao@gmail.com

Pedro Henrique de Azevedo Veloso

Grau de formação: Graduando de Medicina
Instituição: Uniceplac
E-mail: pedro.veloso@medicina.Uniceplac.Edu.br

Luiz José da Rocha Neto

Grau de formação mais alto: Graduado em Medicina
Instituição acadêmica: UNIFENAS
E-mail para contato, ou ORCID:

Guilherme Silva Miranda

Grau de formação mais alto: Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
E-mail: guilhermesmiranda1@gmail.com

Milena Alves Santana

Graduada em medicina
Instituição: Centro Universitário de Várzea Grande(UNIVAG)
Email:mylenasantana2016@hotmail.com

Maria Luísa Ginuino Carvalho

Graduanda em medicina
Instituição: Uniceplac
E-mail: maria.carvalho@medicina.uniceplac.edu.br

Isabella Schettine Quintela

Graduada em medicina
Instituição: Universidade Vale do Rio Doce - UNIVALE
E-mail: isaschettine@gmail.com

Fernanda de Freitas Medeiros de Souza

Graduada em medicina
Instituição: Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS - BH
E-mail: dinho1408@hotmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A gonorreia é uma doença causada pela bactéria neisseria gonorrhoeae, trata-se de uma infecção sexualmente transmissível, que se manifesta, entre homens e mulheres, com sintomas variados, por isso, para o diagnóstico é necessário exames microscópicos, culturas ou testes de amplificação de ácido nucleico e com relação ao tratamento, sua primeira linha é a associação de ceftriaxona com azitromicina. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão de literatura, cujas bases foram retiradas das plataformas de dados SciELO e PubMed. O período da pesquisa foi de julho de 2023, atendendo aos critérios de inclusão que foram artigos dos anos 2000 a 2023, na língua portuguesa e inglesa, textos online e em textos completos. Como estratégias para melhor avaliação dos textos, foram utilizados os seguintes descritores em saúde (DeCS):



"Tratamento", "Gonorreia" e "Vacina". **DISCUSSÃO:** A bactéria *Neisseria gonorrhoeae* é responsável pela infecção sexualmente transmissível (IST) conhecida como gonorreia. A gonorreia pode se manifestar como uretrite em homens, cervicite ou uretrite em mulheres e também pode afetar locais extragenitais, como faringe, reto, conjuntiva e, em casos raros, de forma sistêmica, em ambos os sexos. A confirmação do diagnóstico requer exames microscópicos de amostras coradas pelo método de Gram, culturas bacterianas ou testes de amplificação de ácido nucleico. O tratamento de primeira linha recomendado é a terapia sistêmica em dose única, geralmente com ceftriaxona injetável e azitromicina oral. No entanto, uma grande preocupação de saúde pública em escala global é o surgimento de altos níveis de resistência antimicrobiana (RAM) em *N. gonorrhoeae*, o que compromete a eficácia dos tratamentos disponíveis para a gonorreia. A *Neisseria gonorrhoeae* tem sido um desafio histórico para o desenvolvimento de vacinas, devido à expressão de moléculas de superfície variáveis e à sua capacidade de causar infecções repetidas sem induzir imunidade protetora. As medidas de controle atuais são claramente insuficientes e estão ameaçadas pelo rápido surgimento de resistência aos antibióticos. Atualmente, a gonorreia é considerada uma "superbactéria", pois não há monoterapia confiável para o tratamento empírico. A resistência aos antibióticos aumentou os custos de tratamento e levou à necessidade de programas de vigilância para rastrear a disseminação de cepas resistentes. **COMENTÁRIOS FINAIS:** Dessa maneira, é de extrema importância iniciar as discussões sobre os tratamentos alternativos para doenças causadas por bactérias e vírus, sem tratamento preventivo especificado ainda. No caso da gonorreia, é interessante estudar cada vez mais, estudando as possibilidades e principais fatores sobre os empecilhos para criação da vacina.

Palavras-chave: Gonorréia, Tratamento profilático, Vacina.



1 INTRODUÇÃO

A gonorreia é uma doença causada pela bactéria *Neisseria gonorrhoeae*, trata-se de uma infecção sexualmente transmissível, que se manifesta, entre homens e mulheres, com sintomas variados, por isso, para o diagnóstico é necessário exames microscópicos, culturas ou testes de amplificação de ácido nucleico e com relação ao tratamento, sua primeira linha é a associação de ceftriaxona com azitromicina. Devido a resistência da bactéria as medicações e a sua adequação ao hospedeiro humano, têm-se estudado outras formas terapêuticas e nesse campo a vacina para gonorreia se mostra uma boa opção para essa doença mas também desafiadora em decorrência da expressão variada das moléculas de superfície, atualmente há estudos para desenvolvimento de uma vacina eficaz que induza uma resposta imune eficiente e que tenha resposta pelas múltiplas variantes do micro-organismo, até o momento não há nenhuma vacina licenciada para aplicação na população em geral, mas a vacina contra gonorreia da GSK está em fase intermediária nos testes clínicos e em breve terá os resultados acerca da sua eficácia.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, cujas bases foram retiradas das plataformas de dados SciELO e PubMed. O período da pesquisa foi de julho de 2023, atendendo aos critérios de inclusão que foram artigos dos anos 2000 a 2023, na língua portuguesa e inglesa, textos online e em textos completos. Como estratégias para melhor avaliação dos textos, foram utilizados os seguintes descritores em saúde (DeCS): "Tratamento", "Gonorreia" e "Vacina".

3 DISCUSSÃO

A bactéria *Neisseria gonorrhoeae* é responsável pela infecção sexualmente transmissível (IST) conhecida como gonorreia. A gonorreia pode se manifestar como uretrite em homens, cervicite ou uretrite em mulheres e também pode afetar locais extragenitais, como faringe, reto, conjuntiva e, em casos raros, de forma sistêmica, em ambos os sexos. A confirmação do diagnóstico requer exames microscópicos de amostras coradas pelo método de Gram, culturas bacterianas ou testes de amplificação de ácido nucleico. O tratamento de primeira linha recomendado é a terapia sistêmica em dose única, geralmente com ceftriaxona injetável e azitromicina oral. No entanto, uma grande preocupação de saúde pública em escala global é o surgimento de altos níveis de resistência antimicrobiana (RAM) em *N. gonorrhoeae*, o que compromete a eficácia dos tratamentos disponíveis para a gonorreia.

A *Neisseria gonorrhoeae* tem sido um desafio histórico para o desenvolvimento de vacinas, devido à expressão de moléculas de superfície variáveis e à sua capacidade de causar infecções repetidas sem induzir imunidade protetora. As medidas de controle atuais são claramente insuficientes

e estão ameaçadas pelo rápido surgimento de resistência aos antibióticos. Atualmente, a gonorreia é considerada uma "superbactéria", pois não há monoterapia confiável para o tratamento empírico. A resistência aos antibióticos aumentou os custos de tratamento e levou à necessidade de programas de vigilância para rastrear a disseminação de cepas resistentes.

A *N. gonorrhoeae* está altamente adaptada ao seu hospedeiro humano e sua capacidade de evadir os mecanismos de defesa do hospedeiro e suprimir as respostas imunes é fundamental para o seu sucesso como patógeno. A maioria das infecções gonocócicas afeta o trato urogenital inferior, como uretrite ou cervicite, mas as complicações mais graves ocorrem nas infecções ascendentes em mulheres.

Em 2016, um workshop internacional promovido pelo NIAID discutiu a pesquisa de vacinas contra a gonorreia. As etapas atuais incluem modelagem do impacto da vacinação, identificação de locais e logística para ensaios clínicos, descoberta de antígenos, investigação de respostas imunológicas em humanos, testes em modelos animais e criação de bancos de dados genômicos. Essas etapas visam desenvolver uma vacina eficaz contra a gonorreia e enfrentar a crescente resistência antimicrobiana.

Um estudo retrospectivo de caso-controle realizado na Nova Zelândia mostrou que a vacina contra a meningococemia do grupo B, conhecida como MeNZB, estava associada a um menor risco de contrair gonorreia em adolescentes e adultos jovens (15-30 anos). Comparado aos casos de clamídia, a vacina apresentou uma eficácia estimada de 31% contra a gonorreia nesse grupo. No entanto, a proteção oferecida pela vacina diminuiu ao longo do tempo e sua eficácia foi menor (14%) em indivíduos que também tinham uma infecção por clamídia. Esses resultados são importantes porque são as primeiras evidências em mais de 40 anos que sugerem a possibilidade de vacinação contra a gonorreia.

Dentre os desafios enfrentados para a vacina contra gonorreia estão as várias restrições do hospedeiro que limitam a capacidade dos camundongos de mimetizar totalmente a infecção humana. Algumas limitações dos modelos de camundongos incluem a ausência de transferrina e lactoferrina humanas, reguladores solúveis negativos da cascata de complemento (como fator H e proteína ligadora de C4b) e receptores para várias adesinas e invasinas gonocócicas conhecidas (como CEACAMs, integrina C3R, CD46 e o receptor de pênis elusivo). No entanto, atualmente estão disponíveis camundongos transgênicos que expressam esses fatores restritos ao hospedeiro. Além disso, modelos de camundongos para doença inflamatória pélvica (DIP) estão sendo desenvolvidos e devem permitir a investigação das respostas imunes e da eficácia de vacinas contra infecções no trato reprodutivo superior.

A falta de imunidade duradoura após infecção natural dificulta o desenvolvimento de uma vacina contra a gonorreia. Infecções repetidas são comuns, e a presença de anticorpos específicos e a ausência de anticorpos bloqueadores estão associadas à redução da infecção do trato reprodutivo



superior em mulheres de alto risco. A presença de anticorpos bloqueadores reduz a eficácia dos anticorpos contra as proteínas bacterianas, enquanto a ausência desses anticorpos é considerada um fator de proteção contra a gonorreia.

Atualmente, a pesquisa para o desenvolvimento de uma vacina contra a gonorreia está em andamento, mas enfrenta vários desafios. A resistência antimicrobiana da *Neisseria gonorrhoeae* tem impulsionado a necessidade de uma vacina eficaz. No entanto, a complexidade da resposta imunológica induzida pela infecção e a capacidade do patógeno de evadir o sistema imunológico tornam o desenvolvimento da vacina difícil.

As estratégias de vacinação estão se concentrando em identificar alvos imunogênicos eficazes que possam induzir uma resposta imune protetora contra a gonorreia. Alguns dos principais alvos em potencial incluem proteínas de superfície, como a pilina e as proteínas de porina, que desempenham um papel crucial na adesão e invasão da bactéria.

Além disso, avanços na compreensão dos mecanismos de evasão imune da *N. gonorrhoeae* têm fornecido insights valiosos para direcionar a resposta imune. Pesquisadores estão explorando abordagens que visam melhorar a resposta imunológica adaptativa, incluindo a indução de respostas de células T específicas e a produção de anticorpos neutralizantes.

Outro desafio é a variação antigênica da *N. gonorrhoeae*, o que significa que a vacina precisa ser capaz de fornecer proteção contra múltiplas cepas e serotypes do patógeno. Estratégias de vacinação estão sendo exploradas para superar essa variação e garantir uma resposta imune abrangente.

Atualmente, várias vacinas candidatas estão sendo testadas em modelos animais e, em alguns casos, em estudos clínicos iniciais. No entanto, ainda há um longo caminho a percorrer antes que uma vacina segura e eficaz contra a gonorreia esteja disponível para uso generalizado. O compromisso contínuo com a pesquisa e o desenvolvimento de vacinas é fundamental para enfrentar a ameaça global representada pela gonorreia e combater a resistência antimicrobiana associada.

Até o momento, não existe uma vacina licenciada disponível para a prevenção da gonorreia em 2023, entretanto a vacina contra gonorreia da GSK recebeu a designação de "Fast Track" pela FDA, agência que regula medicamentos nos Estados Unidos, esse potencial imunizante está atualmente na fase II de testes clínicos, que é um estágio intermediário no processo de desenvolvimento da vacina. O objetivo dessa fase é avaliar a eficácia da vacina em adultos saudáveis, com idade entre 18 e 50 anos, que apresentam alto risco de contrair a infecção. O estudo teve início em novembro de 2022 e envolve aproximadamente 750 voluntários de oito países, incluindo o Brasil. Essa pesquisa é um passo importante no desenvolvimento de uma vacina contra a gonorreia, mas ainda são necessários mais estudos e testes para confirmar sua eficácia e segurança.



4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa maneira, é de extrema importância iniciar as discussões sobre os tratamentos alternativos para doenças causadas por bactérias e vírus, sem tratamento preventivo especificado ainda. No caso da gonorreia, é interessante estudar cada vez mais, estudando as possibilidades e principais fatores sobre os empecilhos para criação da vacina.



REFERÊNCIAS

Lin EY, Adamson PC, Klausner JD. Epidemiology, Treatments, and Vaccine Development for Antimicrobial-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*: Current Strategies and Future Directions. *Drugs*. 2021 Jul;81(10):1153-1169. doi: 10.1007/s40265-021-01530-0. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34097283; PMCID: PMC8182353.

DA SILVA, Juliana Correa Ballarin et al. Infecções sexualmente transmissíveis (IST): implantação de folder em sala de espera na saúde da mulher. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 2, p. 6840-6851, 2022.

DOURADO, Évila Souza et al. Aspectos epidemiológicos e clínicos dos pacientes atendidos num serviço de referência em IST. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 4, p.9579-9596, 2020.

Haese EC, Thai VC, Kahler CM. Vaccine Candidates for the Control and Prevention of the Sexually Transmitted Disease Gonorrhea. *Vaccines (Basel)*. 2021 Jul 20;9(7):804. doi: 10.3390/vaccines9070804. PMID: 34358218; PMCID: PMC8310131.

Unemo M, Seifert HS, Hook EW 3rd, Hawkes S, Ndowa F, Dillon JR. Gonorrhoea. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Nov 21;5(1):79. doi: 10.1038/s41572-019-0128-6. PMID: 31754194.

Vincent LR, Jerse AE. Biological feasibility and importance of a gonorrhea vaccine for global public health. *Vaccine*. 2019 Nov 28;37(50):7419-7426. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.081. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29680200; PMCID: PMC6892272.

Vicentini CB, Manfredini S, Maritati M, Di Nuzzo M, Contini C. Gonorrhea, a current disease with ancient roots: from the remedies of the past to future perspectives. *Infez Med*. 2019 Jun 1;27(2):212-221. PMID: 31205048.

Sikora AE, Gomez C, Le Van A, Baarda BI, Darnell S, Martinez FG, Zielke RA, Bonventre JA, Jerse AE. A novel gonorrhea vaccine composed of MetQ lipoprotein formulated with CpG shortens experimental murine infection. *Vaccine*. 2020 Dec 3;38(51):8175-8184. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.10.077. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33162204; PMCID: PMC7704770.

Unemo M, Golparian D, Eyre DW. Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and Treatment of Gonorrhea. *Methods Mol Biol*. 2019;1997:37-58. doi: 10.1007/978-1-4939-9496-0_3. PMID: 31119616.