

## FATORES DE VIRULÊNCIA DE *Neisseria* spp

Anderson M.f. de Oliveira<sup>1</sup>  
José Erivaldo F. dos Santos<sup>1</sup>  
Lívia L. de Oliveira<sup>1</sup>  
Luciana B. S. de Souza<sup>2</sup>  
Willma J. Santana<sup>2</sup>  
Henrique Douglas M. Coutinho<sup>2,3\*</sup>

Oliveira, A.M.F.; Santos, J.E.F.; Oliveira, L.L.; Souza, L.B.S.; Santana, W.J.; Coutinho, H.D.M. Fatores de virulência de *Neisseria* spp. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar, Umuarama, 8(1), jan./abr. p.39-44, 2004.*

**RESUMO:** O gênero *Neisseria* é constituído de dez espécies, duas das quais são patógenos estritamente humanos, a *Neisseria gonorrhoeae* e a *Neisseria meningitidis*. As neissérias são diplococos Gram-negativas imóveis, exigente para o crescimento e capnofílicas. *N. meningitidis* apresentam cápsulas enquanto *N. gonorrhoeae* não é capsulado. *N. meningitidis* apresenta como fatores antigênicos, polissacarídes que permitem a divisão antigênica em vários subgrupos, proteínas de membrana externa (Omp) e os lipossacarídes. A bactéria também possui receptores específicos dos pili meningocócicos que favorecem a sua colonização na nasofaringe; e a cápsula protege da fagocitose mediada por anticorpos. Pode apresentar duas formas clínicas: a meningite (que pode ser causada também por outros microrganismos) e a meningococcemia (septicemia com ou sem meningite, fatal). *N. gonorrhoeae* apresenta como fator de virulência: a cápsula e as proteínas pilina, Por, Opa, Proteína III, Tbp1 e Tbp2, Lbp, LOS e  $\beta$ -lactamase. A bactéria causa a doença conhecida como gonorréia, que pode se apresentar como doença pélvica inflamatória, salpingite em mulheres, epididimite em homens e oftalmia neonatal em crianças. Além disso, a bactéria pode-se disseminar para outras partes do corpo.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Neisseria meningitidis*; *N. gonorrhoeae*; Virulência; Gonorréia; Meningite; Patogenia

### VIRULENCE FACTORS OF *Neisseria* spp

Oliveira, A.M.F.; Santos, J.E.F.; Oliveira, L.L.; Souza, L.B.S.; Santana, W.J.; Coutinho, H.D.M. Virulence factors of *Neisseria* spp. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar, Umuarama, 8(1), jan./abr. p.39-44, 2004.*

**ABSTRACT:** The genus *Neisseria* is constituted of ten species, two of which are strict human pathogens: the *Neisseria meningitidis* and the *Neisseria gonorrhoeae*. The neisserias are immovable Gram-negative coccus, demanding for the growth. The *N. meningitidis* contains capsules while *N. gonorrhoeae* doesn't. The *N. meningitidis* presents as antigenic factors, polysaccharides that allow the antigenic division in some serogroups, proteins of external membrane (Omp) and liposaccharides. The bacterium also have specific pili receptors that helps its settling in nasopharinx; and the capsule protects of fagocytosis by antibodies. It can have two clinical presentations: the meningitis (also caused by other microorganisms) and the meningococemia (septicemia with or without meningitis, fatal). The *N. gonorrhoeae* contains as virulence factors: the capsule and the pilin, Por, Opa, protein III, Tbp1 and Tbp2, Lbp, and LOS proteins. The bacterium cause the disease known as Gonorrhoea, that presents as inflammatory pelvic disease (PID), salpingitis in women, orchitis in men and neonatorum ofthalmia in children. Moreover, the bacterium can itself be spread for the other parts of the body.

**KEY WORDS:** *Neisseria meningitidis*; *N. gonorrhoeae*; Virulence; Gonorrhoea; Meningitis; Pathogens

### Introdução

As neissérias constituem um grupo de cocos Gram-negativos que geralmente se juntam aos pares. Alguns membros do grupo são habitantes normais do trato respiratório humano, e ocorrem no meio extracelular; outros (gonococos, meningococos) são patogênicos para o homem e a sua localização é caracteristicamente intracelular. O microrganismo típico do gênero *Neisseria* é um diplococo Gram-negativo com, aproximadamente, 0,8 $\mu$ m de diâmetro. As neissérias são imóveis e não formam esporos. Os cocos, individualmente observados, apresentam a forma de rim,

com os lados adjacentes planos ou côncavos. As culturas envelhecidas, ou aquelas expostas a antibióticos, podem apresentar microrganismos intumescidos ou deformados. Os meningococos e os gonococos autolisam rapidamente, sobretudo em meio alcalino. As neissérias são microrganismos aeróbios estritos. Fermentam vários carboidratos, formando ácido sem gás. Os meningococos (MC) e os gonococos (GC) crescem melhores em meios que contém substâncias complexas como sangue ou proteínas de animais, e numa atmosfera com 10% de CO<sub>2</sub>. São facilmente inibidos pelos constituintes tóxicos do meio, tais como ácidos graxos ou sais. São rapidamente mortos pela dessecação, pela luz solar,

<sup>1</sup>Discente – Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte – FMJ;

<sup>2</sup>Docente – Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte – FMJ;

<sup>3</sup>Docente – Universidade Regional do Cariri – URCA.

\*Endereço para correspondência: Henrique Douglas M. Coutinho - Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte – FMJ - Av. Ten Raimundo Rocha s/n - Planalto - Juazeiro do Norte – CE - 63180-000 - E – mail: hdouglas@zipmail.com.br

pelo calor úmido e pela maioria dos desinfetantes e agentes quimioterápicos. Produzem indofenol-oxidase e enzimas autolíticas, que provocam o intumescimento das bactérias e dissolução das culturas. Este processo pode ser inibido por cianeto ou pelo aquecimento a 65°C, durante 30 minutos (JAWETZ et al, 1970).

*Neisseria gonorrhoeae* e *Neisseria meningitidis* são patógenos pertencentes ao mesmo gênero. Ambas possuem pili tipo IV, a qual é essencial na virulência, promovendo interações bacterianas com células eucarióticas. Este pili se encontra agregado a subunidades protéicas designadas Pile ou pilina (MARCEAU, 1999).

O MC produz dois tipos de pilina: pilinas de classe I, que são reconhecidas por sua habilidade de ligar anticorpo monoclonal SM1, o qual reage com um epítipo localizado na região constante do anticorpo, enquanto as de classe II não possui tal propriedade. As pilinas de classe I do MC demonstram extensiva homologia com pilinas do GC. Em MC, variantes de pilinas de alta adesão são responsáveis pela formação de um grande feixe de pili que liga bactéria, causando o crescimento de colônias em infecções (VIRJI et al., 1989).

É importante salientar, também a função das porinas, que são proteínas de espécies patogênicas de neissérias – no caso, *N. gonorrhoeae* e *N. meningitidis* –, importantes para sorotipagem de antígenos, componentes de supostas vacinas e para seu principal papel que consiste na colonização intracelular de células humanas. Grande parte das espécies de *Neisseria* expressa somente uma classe de porina (DERRICK, 1999), conhecida como Por, com a exceção do MC e do GC: o primeiro expressa duas classes de porinas (PorA e PorB) e o segundo uma classe (PorA). Tais porinas são alvos de estudos para métodos de sorotipagem e para desenvolvimento de vacinas (FRASCH, 1985; GILL, 1991).

### Fatores de virulência da *Neisseria*

Assim como outras bactérias gram-negativas, as espécies de *Neisseria* possuem uma membrana citoplasmática interna, uma camada de glicopeptídeos e uma membrana externa que contém lipooligossacarídeos (LOS), proteínas e fosfolipídeos. Ao contrário de muitas bactérias gram-negativas, os lipooligossacarídeos de meningococos e gonococos carecem de cadeias laterais repetitivas de antígenos somáticos “O”. O núcleo polissacarídeo LOS do gonococo sofre variações antigênicas em sua estrutura molecular com uma frequência bastante alta, resultando na exposição de diferentes epítopos do núcleo LOS na superfície celular. As variações estruturais do LOS podem influir na aderência e na ligação bacteriana e podem afetar a morte da bactéria causada pelo soro humano normal. O LOS de *N. meningitidis* também apresenta diversidade antigênica e estrutural, e já foram descritos pelo menos doze sorotipos LOS. Os componentes glicopeptídicos do gonococo também podem atuar como fator de virulência, porque são citotóxicos em cultivo de amostras de tuba uterina, e também pode contribuir para patologia gonocócica, ativando a cascata de complemento (KONEMAN et al., 2001).

As estruturas de superfície das neissérias patogênicas

foram o tema de intensas pesquisas microbiológicas durante algum tempo, na tentativa de identificar as estruturas imunogênicas que pudessem ser empregadas para o desenvolvimento de vacinas. Tanto a *N. gonorrhoeae* quanto a *N. meningitidis* possuem pili projetados na superfície celular bacteriana, e mediam parcialmente a aderência do microrganismo às mucosas. *N. gonorrhoeae* provida de pili adere às células suscetíveis e podem iniciar uma infecção; os anticorpos dirigidos contra os pili podem inibir a aderência. Também é imaginado que os pili possam atuar superando a repulsão eletrostática entre a superfície mucosa carregada negativamente e as células bacterianas de cargas similar. Essas estruturas também podem impedir a ingestão e podem estar envolvidas na troca de material genético. Os pili gonocócicos são formados por subunidades de proteína pilina que possui peso molecular aproximadamente de 16,5 a 21,5 kDa. Embora mais difícil de demonstrar, o meningococo recém isolado também possui pili que mediam a aderência do microrganismo à mucosa da nasofaringe. Os microrganismos encontrados no líquido cefalorraquidiano possuem pili *in vivo*, mas não se sabe até que ponto os pili meningocócicos desempenham funções na capacidade dos microrganismos em atravessar a barreira hematoencefálica ou interagir com os tecidos meníngeos (KONEMAN et al., 2001).

Os pili gonocócicos sofrem variações da fase antigênica. *In vivo*, a variação de fase entre o estado com pili (P+ e P++) e sem pili (P-) ocorre com alta frequência; nessa situação os genes *pil* (genes estruturais para proteínas do pili) podem ser expressados ou as proteínas do pili que são sintetizadas pelo microrganismo não podem se agrupar para formar pili funcionais. Os pili meningocócicos, também podem sofrer variações antigênicas, durante a qual os genes *pil*, dos quais existem ao menos 20 cópias por célula, recombinaem entre si para produzir novos tipos antigênicos. Em uma determinada cepa, somente um único gene é funcional de modo que apenas um tipo de pili é expressado. O número total de tipos de pili que podem resultar das recombinações entre os vinte ou mais genes *pil* sugere que a gama de diferentes tipos antigênicos de pili pode ser, teoricamente, muito amplo. Outros estudos também sugerem que a expressão quantitativa dos genes *pil* em *N. gonorrhoeae* pode responder a regulações de transcrição positivas ou negativas mediadas por proteínas transdutoras de sinais que se formam em resposta a diversos estímulos ambientais, como pH, osmolaridade e temperatura. Os pili, juntamente com as proteínas da membrana externa do gonococo, continuam a ser pesquisados como antígenos selecionados para o desenvolvimento de vacinas antigonocócicas (KONEMAN et al., 2001).

As células de *N. gonorrhoeae* também contêm diversas proteínas que estão presentes na superfície da membrana externa ou que se estendem por toda essa membrana. As proteínas da membrana externa do gonococo estimulam a formação de anticorpos em respostas mediadas por célula, reduzem a associação leucocitária e resistência aos efeitos bactericidas do soro humano normal. Nas células de *N. gonorrhoeae*, algumas dessas proteínas são específicas de espécies, de cepa e de tipo e foram estudadas com possíveis antígenos para o desenvolvimento de vacinas

antigonocócicas. A proteína porina denominada Por ou proteína I é uma proteína termostável associada ao LOS de 32 a 36 kDa. Essa proteína ocupa toda a espessura da membrana externa e atua na entrada e saída de moléculas pequenas para o espaço periplasmático e a partir dele. Anticorpos monoclonais dirigidos contra epítomos do Por são, na atualidade, a base de diversos esquemas de tipificação sorológica do gonococo. Esses anticorpos também são empregados em sistemas compactos disponíveis no comércio para identificação de *N. gonorrhoeae* por co-aglutinação de estafilococos (KONEMAN et al., 2001).

*N. gonorrhoeae* expressa proteínas de opacidade (Opa) na membrana externa que também atuam junto com os pili na aderência às mucosas. As proteínas Opa têm peso molecular de 20 a 28kDa. O microrganismo possui de 10 a 20 genes *opa* completos no cromossomo, sendo que mais de um deles podem ser expressos simultaneamente. A regulação da expressão dos genes *opa* depende da presença de uma seqüência de cinco nucleotídeos presente em triplicata na extremidade 3' do gene estrutural. A geração de variabilidade do número de cópias da seqüência de cinco nucleotídeos ocorre durante o processo de replicação do DNA; a subsequente transcrição e tradução da informação genética resultam em uma modificação do padrão de leitura da tradução que permite a expressão de até três tipos diferentes de Opa. Um terceiro tipo de proteína gonocócica, denominada proteína III, tem peso molecular aparente de 30 a 31 kDa, está estreitamente relacionada com o LOS e a Por, apresenta poucas variações intra e intercepas e mostra considerável identidade antigênica com proteína da membrana externa da *E. coli* denominada OmpA. Os anticorpos dirigidos contra a OmpA se unem a proteína III sobre a superfície do gonococo e bloqueiam a ligação dos anticorpos anti-LOS e anti-Por. A ligação desses anticorpos diminui em grande parte o efeito bactericida do soro humano normal sobre o gonococo. Além das proteínas Por, Opa e proteína III, foram descritas várias outras proteínas de membrana externa de *N. gonorrhoeae*. Algumas dessas proteínas atuam como receptores de transferrina e lactoferrina humanas e provavelmente interferem na aquisição do Ferro necessário para o metabolismo bacteriano (KONEMAN et al., 2001).

As cepas virulentas de *N. meningitidis* possuem cápsulas de polissacarídeo situado externamente à membrana celular externa, na superfície das células bacterianas. Foram descritas 13 sorogrupos capsulares diferentes. As cápsulas conferem resistentes aos microrganismos contra a fagocitose, particularmente em ausência de anticorpos opsonizantes. Vários antígenos protéicos também estão associados à membrana externa das cepas de *N. meningitidis*. Algumas dessas proteínas, juntamente com sorotipos LOS conferem antigenicidade tipo-específica além de antigenicidade grupo-específica associada à cápsula de polissacarídeos. Por exemplo, os meningococos dos sorogrupos B e C podem ser diferenciados em 15 sorotipos diferentes cada um, com base na resposta antigenicamente diferentes das proteínas de membrana externa e dos LOS. As proteínas da membrana externa de *N. meningitidis* podem ser divididas em cinco classes de acordo com o peso molecular: Classe 1 (44 a 47 kDa); Classe 2 (40 a 42 kDa); Classe 3 (37 a 39 kDa), Classe 4 (33 a 34 kDa) e Classe 5 (26 a 30 kDa).

Essas proteínas são encontradas na superfície da membrana externa e, além de seus pesos moleculares diferirem quanto à sensibilidade a tripsina, a desoxicolato e à desnaturação por calor. Todas as cepas de *N. meningitidis* possuem Omp 2 ou 3 (mas nunca ambas), e essas proteínas, predominantes na membrana externa, atuam como porinas e são responsáveis pela especificidade do sorotipo. As proteínas de Classe 1 e de Classe 5 são encontradas na maioria dos meningococos, embora tenham sido observadas diferenças qualitativas e quantitativas em sua expressão. O sistema de tipificação utilizados para estudos epidemiológicos dos meningococos é baseado no antígeno polissacarídico de grupo junto com as diferenças antigênicas entre as proteínas de Classe 2 ou 3 e os determinantes LOS presentes. Os determinantes antigênicos nas proteínas 1 e 5, se presentes, são utilizados para designar subsorotipos (KONEMAN et al., 2001).

### Meningite por *N. meningitidis*

A doença meningocócica, exclusiva da raça humana, continua como uma grande preocupação de saúde pública, mesmo em países desenvolvidos, devido ao seu caráter infecto contagioso, sua agressividade e à alta taxa de mortalidade. Um estudo epidemiológico realizado na região de Campinas, SP, de 1993 a 1998, demonstrou que os anos de 1996 e de 1997 apresentaram maiores coeficientes de letalidade (23,8%) coincidindo com picos de incidência do sorogrupo B, havendo uma tendência à queda em 1997 possivelmente atribuído ao impacto da campanha de vacinação contra o meningococo (DONALISIO et al., 2000).

Outro estudo realizado no Hospital Universitário de Taubaté – SP, de 1995 a 1998, relatou que o agente mais prevalente dentre os identificados, foi *N. meningitidis*, como causador de 17,1% das meningites bacterianas, com distribuição preferencialmente nos meses frios, porém sem características de surto ou epidemias (NASCIMENTO, 2000).

Os agentes etiológicos mais frequentemente encontrados nas infecções fulminantes pós-esplenectomia (IFPE) são as bactérias encapsuladas, tais como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B e *Neisseria meningitidis*, sendo estes responsáveis por 73% de todas as IFPE. Esses patógenos são encontrados nas vias aéreas superiores e penetram na corrente sanguínea em pacientes asplênicos, devido ao déficit de complemento para opsonização, reduzindo a defesa dos hospedeiros à invasão desses patógenos (MARQUES & PETROIANU, 2003).

A Organização Mundial da Saúde estima em 500 mil a 600 mil as mortes/ano causadas pelo meningococo. A incidência varia de 0,5 caso/100.000 habitantes, nos países desenvolvidos, até 100-150 casos/100.000 habitantes, em alguns países em desenvolvimento. As cepas A, B, e C são responsáveis por até 90% dos casos de doença meningocócica; o restante é causado pelos grupos Y e W 135. O soro grupo A está, normalmente, associados a manifestações epidêmicas, enquanto os B e C a situações endêmicas. Na América do Sul, prevalece o sorotipo C que, ultimamente também vem aumentando sua incidência em países europeus. Nos últimos 20 anos o meningococo B tem se tornado a maior causa de

enfermidade meningocócica em países em desenvolvimento (BARSANTI, & BARSANTI, 2000).

### Formas Clínicas da doença Meningocócica

O período de incubação da doença varia entre um e dez dias, freqüentemente, entre um e três dias. A síndrome se apresenta sob uma enorme diversidade de manifestações clínicas, desde quadros assintomáticos, com bacteremia inaparente benigna, até septicemia com ou sem meningite, podendo ter evolução fulminante em poucas horas. Nos casos de meningococemia, com ou sem o comprometimento do SNC, o início é, geralmente, brusco, com febre, calafrios, mal estar e prostração, podendo evoluir com quadros de manifestação cutânea, associado a distúrbios de coagulação e à síndrome de Waterhouse-Friderichsen. Os sinais clínicos de doenças meníngeas são indistinguíveis por agentes responsáveis por meningites. Manifestações clínicas como artrite, miocardite, pericardite, pneumonia e conjuntivite, embora possíveis, são menos freqüentes. Apresentação clínica clássica, com manifestações de pele descritas, presença de sinais meníngeos, sinais de choque e alterações da coagulação é altamente sugestiva do diagnóstico de doença meningocócica, porém nas formas não tão ricas em sinais e, mesmo para confirmação de diagnóstico e etiológico de casos sugestivos, é necessário um isolamento da bactéria no sangue, no líquido e/ou outros líquidos naturais. As provas de detecção de antígenos no líquido, no sangue e na urina são também altamente sensíveis e específicas, permitindo o diagnóstico da doença meningocócica (BARSANTI & BARSANTI, 2000).

Não é incomum a meningite bacteriana aguda cursar com complicações, principalmente quando não há tratamento precoce, podendo ocorrer edema cerebral com herniação encefálica, lesão cortical difusa, comprometimento de nervos cranianos, hidrocefalia e alterações sensitivo-motoras (OLIVEIRA et al., 2002).

### Imunidade no hospedeiro

*N. meningitidis* estabelece infecções sistêmicas somente em indivíduos cujo soro contém anticorpos específicos contra antígenos capsulados ou não-capsulados (parede celular) do microrganismo invasor, ou em pacientes deficientes de componentes do complemento. A integridade do epitélio da mucosa faríngea e respiratória parece ser importante na proteção da invasão desse patógeno. Irritação crônica da mucosa devido à umidade baixa ou seca, ou dano à mucosa resultante de uma infecção respiratória anterior, podem ser fatores que predisõem à invasão da doença. A presença no soro de IgG ou IgM é provavelmente o fator mais importante na prevenção da manifestação da doença no hospedeiro. Esses anticorpos são específicos contra antígenos de superfície capsulares e não-capsulares. Os anticorpos são produzidos em resposta à colonização com filtros carreadores de *N. meningitidis*, bem como *N. lactamica*, e outras espécies não-patogênicas de *Neisseria* que habitam normalmente o trato respiratório superior. Anticorpos protetores são também estimulados por antígenos de reação cruzada em outras espécies de bactérias tal como *Escherichia coli*. A função

bactericida dos anticorpos na prevenção da doença explica porque altas taxas de ataque são vistas em crianças de 6 a 9 meses de idade, o tempo em que os anticorpos da mãe estão diminuindo. Indivíduos com deficiência do complemento (C5, C6, C7, ou C8) podem desenvolver meningococemia. Isto enfatiza a importância do complemento na defesa contra doença meningocócica (TODAR, 2002; BRICKS, 2003).

### Tratamento e prevenção

A penicilina é a droga de escolha para tratar meningococemia e meningite meningocócica. Embora a penicilina não penetre a barreira hematoencefálica normal, atravessa essa barreira quando as meninges estão agudamente inflamadas. Tanto o Clorafenicol ou uma terceira geração de Cefalosporinas tais como Cefotaxina são usados em pessoas alérgicas à penicilina (KONEMAN et al., 2001).

A literatura, porém, vem trazendo informações cada vez mais freqüentes sobre a resistência deste microrganismo à penicilina, iniciando em 1987 na Espanha o relato do primeiro caso de isolamento de *N. meningitidis* com sensibilidade intermediária à penicilina e no final da década de 90 evidenciou-se o crescente número de casos de resistência intermediária à penicilina, sugerindo mudanças no tratamento habitual de penicilina para ceftriaxona, conforme já realizado na terapêutica da meningite por *Streptococcus pneumoniae* (GOMES & BATISTA, 2002).

A doença meningocócica é contraída através do contato com indivíduos infectados. Devido às altas taxas de incidência na população com alto risco, foi requerido a quimioprofilaxia. A erradicação dos portadores sadios é improvável. Desta maneira os esforços passaram a ser concentrados no tratamento profilático de pessoas expostas a pacientes afetados e no estímulo da imunidade contra os sorogrupos mais comumente associados a doença. A aminociclina e a rifampicina têm sido utilizadas com eficácia na quimioprofilaxia com antibióticos; entretanto efeitos tóxicos foram associados ao uso da aminociclina, e foi observado o desenvolvimento de *N. meningitidis* resistente a rifampicina durante o tratamento. Atualmente, é recomendada a profilaxia com uma sulfonamida para pessoas expostas a cepas suscetíveis, e a rifampicina é administrada a pacientes com cepas resistentes às sulfonamidas (MURRAY et al., 2000).

### Vacinas

As vacinas contra *N. meningitidis* são obtidas através da utilização de polissacarídeos capsulares bacterianos purificados, relativos a cada subgrupo de bactéria envolvido (KONEMAN et al., 2001; BRICKS, 2003).

**Vacinas contra meningococos A e C:** monovalente contra meningococo A; monovalente contra meningococo C; polivalente contra meningococos A e C. Indica-se a vacinação para crianças acima de dois anos de idade e a revacinação, dependendo da faixa etária envolvida. A via de administração é subcutânea e os preparados comerciais, encontrados em nosso país já vêm em monodoses com seringas próprias para aplicação. Freqüentemente são os efeitos colaterais que se restringem à dor, endurecimento e hiperemia locais, embora mais

raramente, reações sistêmicas com irritabilidade, calafrios e febre de baixa intensidade possam perdurar por 48 horas (BARSANTI & BARSANTI, 2000).

Um estudo comparativo realizado no Instituto Butantan – SP relatou a diferença de três meios de cultivo para a produção do polisacarídeo C para a produção de vacina contra meningite C, concluiu que há a possibilidade do meio de Caltin 6 substituir o tradicional meio de Frantz, devido a sua praticidade de cultivo e das etapas de purificação do processo de produção do polissacarídeo (PAZ et al., 2003)

**Vacina polivalente contra o meningococo B e C:** o polissacarídeo B, ao contrário do polissacarídeo A e C, tem baixo poder imunogênico, o que dificulta o desenvolvimento de vacinas que conduzem a uma boa resposta protetora. A vacinação contra o meningococo B não deve ser indicada rotineiramente, restringindo-se a utilização em pacientes acima de 4 anos de idade, quando de situações epidêmicas. Por fim, a vacinação de rotina de crianças com idade inferior a 4 anos, traz, aos envolvidos a falsa impressão de proteção adequada contra a doença meningocócica pelo meningococo B (BARSANTI & BARSANTI, 2000).

**Vacina polivalente contra os meningococos A, C, Y e W 135:** os preparados contra os meningococos Y e W135 em adultos, são seguros e imunogênicos. Vários estudos têm demonstrado, também, a eficácia vacinal do composto quadrivalente (A, C, Y e W 135). No Brasil, os sorotipos Y e W 135 não estão envolvidos na gênese da síndrome meningocócica e, assim, não existe a indicação da profilaxia vacinal contra esses grupos. A aplicação é realizada em dose única com pequena incidência de efeitos colaterais que, quando presentes, são leves e de pequena repercussão. Contudo, em alguns casos pode ocorrer eritema local, que perdura por um a dois dias. (BARSANTI & BARSANTI, 2000).

### Forma Clínica da Gonorréia

A gonorréia é um tipo específico de uretrite que, em adultos, praticamente envolve somente membranas mucosas da uretra, resultando em uma secreção purulenta mais comum em homens do que em mulheres. 50% das moças infectadas por *N. gonorrhoeae* apresentam cervicite assintomática e 5% dos rapazes com uretrite gonocócica não têm os sintomas. A prevalência de infecção gonocócica em levantamento de rotina nos EUA varia entre 1,7% em clínicas de saúde escolares 6% em clínicas de adolescentes e 19% em clínicas de DST. Quando sintomática, a *Neisseria gonorrhoeae* pode causar, além de uretrites e cervicites, epididimite, proctite, endometrite, salpingite, periepatite e infecções disseminadas (ROMERO, 2000).

A gonorréia está geralmente limitada às superfícies de mucosas recobertas por epitélio colunar. As áreas mais freqüentemente envolvidas são a uretra, o cérvix, o reto e a conjuntiva. O epitélio estratificado, que recobre a vagina adulta, não é susceptível à infecção pelo gonococo. Entretanto, o epitélio vaginal na pré-purberdade o qual ainda não fora queratinizado sob a influência do estrógeno pode ser infectado. Por tanto a gonorréia em moças podem estar presentes como vulvovaginites. As infecções da mucosa são, geralmente, caracterizadas por uma secreção purulenta (KONEMAN et al., 2001).

A gonorréia com pouca complicação no homem adulto é uma inflamação na mucosa da uretra anterior. O sintoma mais comum é uma secreção que pode variar de tonalidade clara esbranquiçada até secreção purulenta. Disuria está freqüentemente presente. A inflamação dos tecidos uretrais resulta em vermelhidão clássica, inchaço, calor e dor, o que marca a resposta inflamatória. Há um intenso ardor e dor antes de urinar. Nos dias anterior ao diagnóstico bacteriológico, o médico já o confirmara pela clínica do paciente diferentemente de outros tipos de uretrite não específicas. Ocasionalmente, infecções disseminadas podem ocorrer, cujas formas mais comuns são a síndrome de dermatite-artrite, endocardite e meningite. Estudos também comprovam que a *Neisseria gonorrhoeae* é arrolada, também, como agente causal da infecção puerperal (PINHEIRO et al., 2000; ROMANELLI et al, 2002).

### Patogenia e Imunidade

Os gonococos se fixam às células da mucosa, penetram e se multiplicam no interior das células. Em seguida, passam através das células para o espaço subepitelial, onde a infecção é estabelecida. A presença de pili é importante para a fixação da bactéria. A proteína Opa se fixa na superfície da célula hospedeira e, dirige a migração das bactérias para as células epiteliais. Os pesquisadores acreditam que a proteína Por tem a capacidade de proteger as bactérias fagocitadas da destruição intracelular ao inibir a fusão do fagolisossomo. O LOS gonocócico estimula a resposta inflamatória e a liberação de TNF- $\alpha$  responsável pela maioria dos sintomas associados à doença gonocócica. A IgG3 é o anticorpo de IgG predominante produzido em resposta à infecção gonocócica. Embora a resposta humoral à proteína Por seja mínima, são rapidamente detectados anticorpos séricos dirigidos contra a pilina, a proteína Opa e o LOS. Os anticorpos dirigidos contra o LOS podem ativar o complemento, liberando C5a, que possui efeito quimiotático sobre os neutrófilos. Todavia, a IgG e os anticorpos IgA1 secretórios dirigidos contra a proteína III podem bloquear essa resposta bactericida dos anticorpos. Os indivíduos com deficiências hereditárias do complemento apresentam um risco considerável de doenças sistêmicas (KONEMAN et al., 2001; TOWNSEND et al, 2002).

### Tratamento

O tratamento recomendado para essas infecções é uma terceira geração de cefalosporinas ou adição de fluoroquinolona ao antibiótico (p. ex. eritromicina) contra qual infecções possíveis com *Chlamydia trachomatis*. Parceiros sexuais devem ser avaliados e tratados. Nos EUA, os agentes antimicrobianos recomendados são: ceftriaxona; cefixima; ou, oflaxacina (MURRAY et al., 2000).

### Prevenção e controle

Não há vacina efetiva para proteção específica contra a gonorréia. Vacinas que consistem de proteínas Pile ou Por são pouco eficazes, devido às causas já citadas anteriormente no início deste trabalho. A evolução da resistência aos

antimicrobianos da *N. gonorrhoeae* tem ultimamente afetado seu controle. A quimioprofilaxia é ineficaz, exceto, para a proteção de recém-nascidos contra infecções oculares (oftalmia neonatal) onde são utilizados rotineiramente nitrato de prata a 1%, ou eritromicina a 0,5% na forma de pomadas oftálmicas. O uso profilático de penicilina para evitar a doença genital é ineficaz, podendo selecionar cepas resistentes. Para impedir a epidemia de gonorréia, é importante realizar atividades educativas e triagem de acompanhamento dos contatos sexuais (MURRAY et al., 2000).

### Referências

- BARSANTI, C.; BARSANTI, M. Imunização contra doença meningocócica. *Pediatr. Mod.* 36(5):275-280. 2000.
- BRICKS, L.F. Critical analysis of old and new vaccines against *N. meningitidis* serogroup C, considering the meningococcal disease epidemiology in Brazil. *Rev. Hosp. Clin.* 58(4):231-240. 2003.
- DERRICK, J. P.; URWIN, R.I.; SUKER, J.; FEAVER, I. M.; MAIDEN, M. C. J. Structural and Evolutionary Inference from Molecular Variation in *Neisseria* Porins. *Infection and Immunity.* 67(5):2406-2413. 1999.
- DONALISIO, M. R. C.; KEMP, B.; ROCHA, M. .M. M.; RAMALHEIRA, R. M. F. Letalidade na epidemiologia da doença meningocócica: estudo na região de Campinas, SP, 1993 a 1998. *Rev Saúde Pública.* 34(6):589-595. 2000.
- FRASCH, C. E.; ZOLLINGER, W. D.; POOLMAN, J. T. Serotype antigens of *Neisseria meningitidis* and a proposed scheme for designation of serotypes. *Rev. Infect. Dis.* 7(4):504-510. 1985.
- GILL, M. J.. Serotyping *Neisseria gonorrhoeae*: a report of the Fourth International Workshop. *Genitourin. Med.* 67(1):53-57. 1991
- GOMES, A. P.; BATISTA, R. S. *Nisseria meningitidis* com sensibilidade intermediária à penicilina. Um problema emergente. *Rev. Assoc. Méd. Bras.* 48(2):114. 2002.
- JAWETZ, E.; MELNICK, J. L.; ADELBERG, E. A. Microbiologia médica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1970, 188-192.
- KONEMAN, E. W.; ALLEN, S. D.; JANDA, W. M.; SCHERKENBERGER, P. C.; WINN, W. C. Jr. Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido. 5. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2001, p. 505-508.
- MARCEAU, M.; NASSIF, X. Role of Glycosylation at Ser63 in Production of Soluble Pilin in Pathogenic *Neisseria*. *J. Bacteriol.* 181(2):656-661. 1999.
- MARQUES, R. G.; PETROIANU, A. Infecção fulminante pós-esplenectomia. *Arq. Gastroent.* 40(1):47-54. 2003
- MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; KOBAYASHI, G. S.; PFALLER, M. A. Microbiologia médica. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2000,p.191.
- NASCIMENTO, L. F.C. Meningites bacterianas no Hospital Universitário de Taubaté, 1995 a 1998: epidemiologia e evolução de 82 casos. *Pediatr Mod.* 36(12):828-834. 2000.
- OLIVEIRA, J. B. A.; LEON, A. S.; GOKE, M. Meningite bacteriana aguda na infância: a necessidade da atenção médica. *Pediatr Atual.* 15(3):11-19. 2002.
- PAZ, M. F.; BARUQUE-RAMOS, J.; HISS, H.; VICENTIN, M. A.; LEAL, M. B. B.; RAW, I. Polysaccharide production in batch process of *Neisseria meningitidis* serogroup C comparing Frantz, modified Frantz and Caltin 6 media. *Braz. J. Microbiol.*34(1):27-32. 2003.
- PINHEIRO, L. S.; BERNARDO, D. R. S.; FILHO, L. S. P.; MOREIRA, J. L. B.; CARVALHO, C. B. M.; QUESADO, S. A.; ARAÚJO, V. L. Infecção puerperal. *GO Atual.* 9(9):11-14. 2000.
- ROMANELLI, R.M.C.; ARAÚJO, C.A.; DIAS, M.W.; BOUCINHAS, F.; CARVALHO, I.R.; MARTINS, N.R.L.; FREIRE, H.B.M. Etiologia e evolução das meningites bacterianas em centros de pediatria. *J. Pediatr.* 78(1):24-30. 2002.
- ROMERO, K. T. Doenças sexualmente transmissíveis e AIDS. *Pediatria Moderna.* 36(11): 756-761. 2000.
- TODAR, K. Pathogenic Neisseriae. Madison: University of Wisconsin, 2002.
- TOWSEND, R.; GOODWIN, L.; STEVANIN, T.M.; SILCOCKS, P.B.; PARKER, A.; MAIDEN, M.C.J.; READ, R.C. Invasion by *Neisseria meningitidis* varies widely between clones and among nasopharyngeal mucosae derived from adult human hosts. *Microbiology.* 148:1467-1474. 2002.
- VIRJI, M.; HECKELS, J. E.; POTTS, W. H.; HART, C. A.; SAUNDERS, J. R. Identification of epitopes recognised by monoclonal antibodies SM1 and SM2 which react with all pili of *Neisseria gonorrhoeae* but which differentiate between two structural classes of pili expressed by *Neisseria meningitidis* and the distribution of their encoding sequences in the genomes of *Neisseria* sp. *J. Gen. Microbiol.* 135: 3239-3251. 1989.

Recebido para publicação em: 18/02/04

Received for publication on: 18/02/04

Aceito para publicação em: 20/05/05

Accepted for publication on: 20/05/05