

EVIDÊNCIAS E REPERCUSSÕES DA RESISTÊNCIA AOS MEDICAMENTOS EM INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS: revisão integrativa^I

Juliana Santos França^{II}

Luana Marinho Leal^{III}

Milena Rafaela Abreu de Souza^{IV}

Edlainny Araujo Ribeiro^V

Resumo: As infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) são dilemas de saúde pública no âmbito global. Entretanto, considerando a magnitude dessa problemática e a dificuldade de acesso terapêutico adequado, estratégias que visam sua prevenção e controle são cruciais, pois, mitigam os riscos de transmissões através do rastreamento e monitoramento. Tem-se como objetivo central deste trabalho escrever as evidências científicas acerca das tendências e repercussões clínicas inerentes à ocorrência de resistência aos medicamentos para o tratamento de ISTs. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com base no modelo PRISMA. Foram incluídas pesquisas publicadas no período de 2018 a 2023 e excluídos aqueles que não responderam à pergunta norteadora do estudo. As principais ISTs associadas à problemática foram gonorreia, citada em 56% dos artigos, seguida por uretrite e cervicite em 44%, e clamídia em 8%. As principais classes de medicamentos associadas à resistência bacteriana em ISTs foram os macrolídeos (40%), cefalosporinas (20%) e fluoroquinolonas (16%). Uma das principais tendências detectadas foi aumento na propagação da resistência, principalmente para *Neisseria gonorrhoeae*. Em conjunto, os dados evidenciam a crescente ameaça global de patógenos causadores de ISTs resistentes aos antimicrobianos. Logo, é primordial intervenções inovadoras e coordenadas para preservar a eficácia dos tratamentos e atender às metas globais de saúde pública.

Palavras-chave: Resistência Microbiana a Medicamentos. Epidemiologia. Organismos multirresistentes. Infecções Sexualmente Transmissíveis.

Keywords: Antimicrobial Resistance. Epidemiology. Multidrug Resistant Organisms. Sexually Transmitted Infections.

Data de aprovação: 27.11.2023

^I Artigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. Ano 2023.

^{II} Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. Email: juuliannafranca1605@gmail.com.

^{III} Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. Email: endereço de e-mail do Autor do Artigo. E-mail: marinholuana2001@gmail.com.

^{IV} Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. Email: milenaarafaelasouza@gmail.com.

^V Docente da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: edlainny.ribeiro@fesar.edu.br.

INTRODUÇÃO

As infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) são dilemas de saúde pública no âmbito global¹. Assim, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que aproximadamente 1 milhão de pessoas são infectadas todos os dias por clamídia, gonorreia, sífilis e tricomoníase, e para todas elas há opções terapêuticas eficazes². Entretanto, considerando a magnitude dessa problemática e a dificuldade de acesso terapêutico adequado, estratégias que visam sua prevenção e controle são cruciais, pois, mitigam os riscos de transmissões através do rastreio e monitoramento^{1,3}.

Destaca-se que a sífilis, causada pela bactéria *Treponema pallidum*, pode causar inúmeros prejuízos à saúde, desse modo, a triagem é essencial para populações em risco como mulheres grávidas⁴. Já a clamídia e a gonorréia, causadas respectivamente pelas bactérias *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*, são transmitidas por meio do contato com secreções infectadas, principalmente sexuais^{2,5}. A *N. gonorrhoeae* tornou-se resistente a praticamente todos os antibióticos disponíveis⁶.

Outras ISTs relevantes incluem as virais, o herpes genital por exemplo, é a causa mais frequente de úlceras genitais^{4,7,8}. E considerando o alto grau de patogenicidade, destaca-se o Papiloma Vírus Humano (HPV) que pode causar o condiloma acuminado e o câncer cervical. É transmitido principalmente por meio da atividade sexual e a melhor forma de prevenção é a vacina⁹.

Por fim, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é transmitido por via sexual, mesmo com diversas formas de prevenção, como o uso de preservativos e esquemas profiláticos de pré-exposição (PrEP)¹⁰. Esse vírus enfraquece o sistema imune, atacando principalmente os linfócitos TCD4+, que, sem tratamento e após um longo período de incubação, pode causar a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA, ou do inglês, AIDS)^{4,11}.

Cabe ressaltar que o tratamento inadequado de todas essas infecções, pode resultar em complicações, como o desenvolvimento de resistência aos fármacos antimicrobianos, o que limita a terapêutica e aumenta a morbimortalidade³. Neste contexto, apesar do advento da criação dos antimicrobianos ser um dos maiores avanços da medicina moderna, enfermidades como a sífilis e outras doenças infecciosas, podem voltar a matar milhares de pessoas como na era pré-antibiótica¹².

Deste modo, a resistência bacteriana aos antimicrobianos foi considerada pela OMS como uma das 10 principais ameaças globais à saúde pública¹³. Estima-se que no mundo 700 mil mortes estão associadas às infecções causadas por microrganismos multirresistentes (MDRs)¹⁴.

Tendo em vista que a da resistência aos medicamentos pode resultar em esgotamento das ações terapêuticas, limitação de recursos para o combate desses patógenos, tornando infecções que seriam facilmente tratadas, em formas clínicas complicadas ou incuráveis, os dados apresentados nesta pesquisa são de grande valia. Em face desses conhecimentos este estudo pode contribuir para o embasamento e promoção de estratégias de saúde pública, visando a prevenção, controle e mitigação dos prejuízos à saúde dos pacientes acometidos. Além disso, fornecerá dados para literatura científica.

Portanto, este estudo tem como objetivo descrever as evidências científicas acerca das tendências e repercussões clínicas inerentes à ocorrência de resistência aos medicamentos para o tratamento de ISTs.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que visa reunir, analisar e sintetizar trabalhos anteriores sobre um determinado tema ou questão de maneira ordenada e abrangente, seguindo um processo rigoroso de pesquisa, seleção e análise de estudos

relevantes, podendo ser incluídos uma variedade de estudos mais ampla, como estudos observacionais, qualitativos e experimentais¹⁵.

Para construção da revisão, foram seguidas algumas etapas: elaboração da pergunta de pesquisa, busca nas bases de dados, categorização dos estudos, avaliação, interpretação dos resultados e síntese do conhecimento¹⁶. A pergunta norteadora foi formulada inserindo a identificação de descritores com a finalidade de possibilitar a localização dos estudos disponíveis nas bases de dados: ***“Quais são as principais tendências epidemiológicas e repercussões clínicas inerentes à resistência aos medicamentos de escolha para o tratamento de ISTs?”***.

A busca dos estudos foi realizada em setembro de 2023 e ocorreu nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/MEDLINE), e *National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed). Os descritores e palavras-chave foram obtidos por meio dos Descritores de Ciências em Saúde (DECS). No decorrer da busca os descritores foram cruzados entre si com o uso dos operadores booleanos “OR” e “AND”. O quadro 1 mostra as estratégias de busca utilizadas nas bases de dados¹⁶.

Quadro 1. Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados escolhidas

BVS e PubMed
I- Antimicrobial resistance OR Multidrug resistant organisms AND Sexually transmitted infections
II- Antimicrobial resistance AND Sexually transmitted infections AND Epidemiology AND Treatment

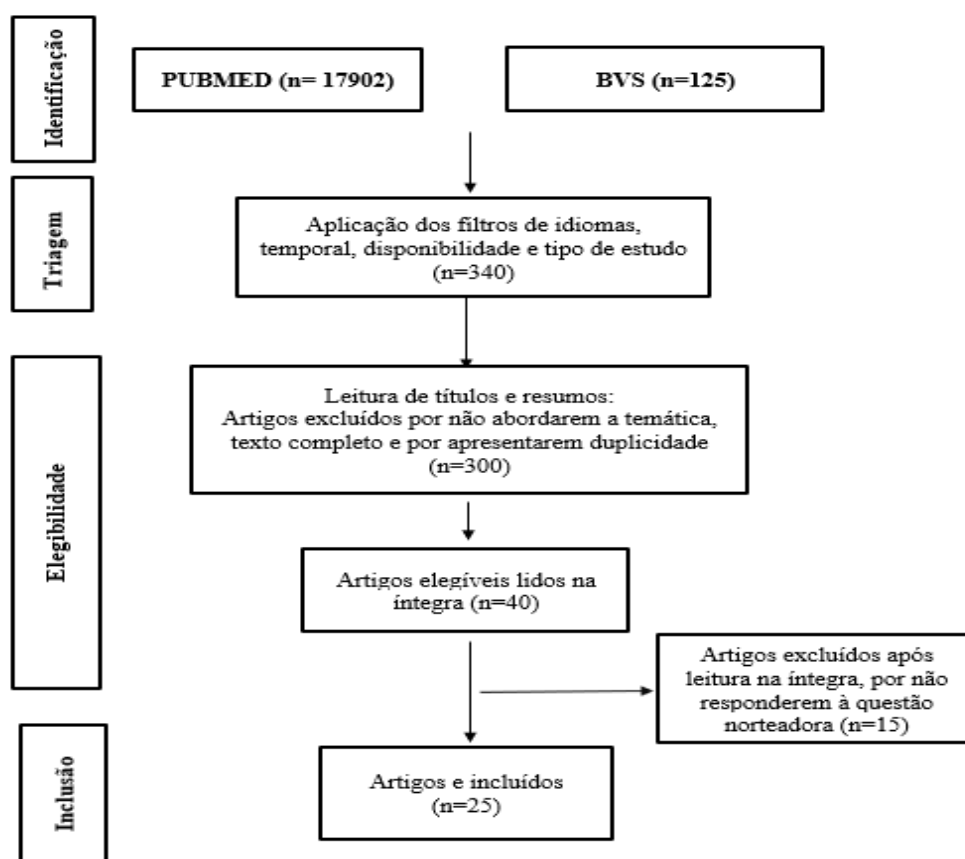
Como critérios de inclusão do estudo, foram selecionadas pesquisas publicadas no período entre 2018 e 2023, de acesso aberto, que apresentavam foco em ISTs e resistência aos medicamentos de escolha. Foram excluídos estudos que não responderam à pergunta norteadora do estudo, estavam em duplicatas, e artigos do tipo editoriais, artigos de opinião, colunas de revistas, relatos de experiência e pesquisas sem aprovação do Comitê de Ética em

Pesquisa, seguindo as recomendações para obtenção de artigos de alta evidência científica (Figura 1).

A triagem e seleção dos artigos foi adaptada seguindo o fluxograma *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyse (PRISMA)*, conforme ilustrado na figura 1. Esse instrumento facilitou a sintetização e a comparação entre os dados encontrados, além de possibilitar a interpretação mais objetiva. Por fim, foi realizada a leitura completa dos artigos, buscando eleger os estudos que respondessem à pergunta norteadora.

Os dados extraídos foram colocados em uma planilha do *software Microsoft Excel* 2019. A classificação quanto aos níveis de evidência (NE) seguiu critérios já validados: nível 1- estudos com desenho metodológico de meta-análise ou revisões sistemáticas; nível 2- ensaios clínicos randomizados controlados; nível 3- ensaios clínicos sem randomização; nível 4- estudos de coorte e caso-controle; nível 5- revisões sistemáticas de estudos descritivos e qualitativos; nível 6- estudos descritivos ou qualitativos; nível 7- opinião de especialistas¹⁷.

Figura 1. Fluxograma “flowchart” PRISMA de seleção dos dados para revisão integrativa



Fonte: Autores, 2023.

RESULTADOS

Para o período selecionado foram encontrados 18.027 artigos após a busca nas bases de dados, entretanto, após seleção criteriosa (figura 1) a amostra deste estudo é formada por 25 artigos incluídos, apresentados no quadro 2. A maioria apresentou desenho metodológico do tipo transversal — NE 6— (52%; 13/25), seguido por meta-análise ou revisão sistemática — NE 1— (28%; 7/25), coorte — NE 4 — (12%, 3/25), revisão narrativa da literatura — NE 5— (8%; 2/25). Do total de estudos analisados, o ano com o maior número de artigos publicados sobre o tema foi 2022 (28%, 7/25). Todos os artigos estavam redigidos em inglês.

Quadro 2. Artigos selecionados para a realização da revisão integrativa

Título	Ano	País	Tipo de estudo (NE)	Tendências epidemiológicas e repercussões clínicas da resistência aos medicamentos em ISTs
Prevalence and risk factors of bacterial enteric pathogens in men who have sex with men: A cross-sectional study at the UK's largest sexual health service (Mitchell et al, 2023) ¹⁸	2023	Inglaterra	Estudo transversal (6)	*Considerando os patógenos entéricos bacterianos (BEPs), verificou-se que a detecção de um marcador de resistência à azitromicina (mphA) foi comum. *O transporte de <i>MphA</i> era comum, especialmente entre aqueles com BEPs. O tratamento de ISTs bacterianas pode contribuir para a seleção de organismos intestinais resistentes, enfatizando a necessidade de uma melhor gestão antimicrobiana.
Transmitted Drug Resistance in Antiretroviral Therapy-Naive Persons With Acute/Early/Primary HIV Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis (Guo et al., 2021) ¹⁹	2021	Multicêntrico	Revisão sistemática e metanálise (1)	*O uso generalizado da terapia antirretroviral (TARV) levantou preocupações sobre o surgimento de resistência aos medicamentos transmitidos pelo HIV (TDR). A prevalência global de TDR-VIH foi de 9,3%. *A prevalência de resistência por classe de medicamentos é a mais alta para os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs), com 5,7%, seguido pelos inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTIs) em 3,4% e inibidores de protease (IPs) em 3,3%. *A prevalência de TDR para inibidores da integrase (INIs) foi de 0,3%.
Antimicrobial resistance in sexually transmitted infections (Tien et al., 2020) ²⁰	2020	Estados Unidos da América	Revisão de literatura (5)	*A <i>N. gonorrhoeae</i> , apresentou resistência a quase todos os antimicrobianos relevantes para o tratamento, incluindo sulfonamidas, penicilinas, tetraciclina, macrolídeos e quinolonas. *A <i>C. trachomatis</i> foi mais prevalente em jovens adultos. *O <i>T. pallidum</i> , apresentou resistência para macrolídeos e tetraciclina. A resistência aos macrolídeos na sífilis é agora endêmica em grande parte do mundo. *Para o <i>T. vaginalis</i> , foi relatada falha clínica com ciclos típicos de metronidazol. *Por fim, o <i>M. genitalium</i> apresenta resistência intrínseca a muitos antibióticos, e a prevalência de resistência aos regimes de primeira e segunda linha está a aumentar em todo o mundo. *As infecções sexualmente transmissíveis “curáveis”, podem tornar-se incuráveis à medida que as estirpes resistentes aos antimicrobianos se tornam dominantes.
Trends and regional variations of gonococcal antimicrobial resistance in the Netherlands, 2013 to 2019 (Visser et al., 2019) ²¹	2019	Holanda	Estudo transversal (6)	*Perfis de resistência para <i>N. gonorrhoeae</i> . *Entre 2013 e 2019, as proporções anuais de isolados de resistentes à azitromicina (AZI-R) aumentaram de 2,8% (37/1.304) para 9,3% (210/2.264), enquanto as de suscetibilidade diminuída à ceftriaxona (CEF-DS) diminuíram de 7,0% (91/1.306) para 2,9% (65/2.276).
International travels and transmission of multidrug	2022	Espanha	Revisão sistemática	*Cepas resistentes à ciprofloxacina em viajantes que foram infectados com <i>N.</i>

resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in Europe: A systematic review (De la Cruz et al., 2022) ²²			(1)	<i>gonorrhoeae</i> . *Relataram cepas resistentes à ciprofloxacina. *As viagens internacionais podem ser um fator importante na propagação de ISTs multirresistentes. É necessário reforçar a vigilância da resistência para essa população.
Rifampicin Resistance Associated with <i>rpoB</i> Mutations in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Clinical Strains Isolated in Austria, 2016 to 2020 (Schaeffer et al., 2022) ²³	2022	Áustria	Estudo transversal (6)	* <i>N. gonorrhoeae</i> . *As mutações C1657A e T1679C apresentaram altos níveis de resistência à rifampicina, que foi associada à resistência a outros antibióticos, não sendo recomendada como tratamento alternativo para a gonorreia na Áustria, mesmo em terapia combinada.
Retrospective Analysis of Ugandan Men with Urethritis Reveals <i>Mycoplasma genitalium</i> and Associated Macrolide Resistance (Melendez et al., 2022) ²⁴	2022	Uganda	Estudo transversal (6)	*Foram analisados 250 pacientes com uretrite sintomática e, destes, o <i>M. genitalium</i> foi detectado em 12,8% (32/250) dos indivíduos. *Cerca de 40,6% (n = 13) apresentavam mutações associadas à resistência aos macrolídeos (azitromicina).
Prevalence and antimicrobial resistance profiles of <i>Neisseria gonorrhea</i> and <i>Chlamydia trachomatis</i> isolated from individuals attending STD clinics in Kampala, Uganda (Joloba et al., 2022) ²⁵	2022	Uganda	Estudo transversal (6)	*A prevalência de <i>N. gonorrhoeae</i> foi de 25% no início do estudo e de 18% para <i>C. trachomatis</i> . Nove (11,4%) pessoas foram duplamente infectadas. * Na cultura microbiológica, 8 amostras (2,5%) cresceram <i>N. gonorrhoeae</i> e todas foram resistentes à penicilina e ciprofloxacina.
Epidemiology, Treatments, and Vaccine Development for Antimicrobial-Resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> : Current Strategies and Future Directions (Lin et al., 2021) ²⁶	2021	Estados Unidos da América	Revisão de literatura (5)	*A resistência antimicrobiana em <i>N. gonorrhoeae</i> está aumentando globalmente e este microrganismo possui cepas exibindo resistência tanto à ceftriaxona quanto à azitromicina em muitos países, o que tem levado à falha terapêutica. *Existem quatro genes principais que têm sido implicados na resistência às cefalosporinas: <i>penA</i> , <i>penB</i> , <i>mtrR</i> e <i>ponA</i> . A resistência à azitromicina também é mediada por múltiplos mecanismos, como os polimorfismos de nucleotídeo único no gene 23S rRNA.
Frequency and Correlates of <i>Mycoplasma genitalium</i> Antimicrobial Resistance Mutations and Their Association With Treatment Outcomes: Findings From a National Sentinel Surveillance Pilot in England (Fifer et al., 2021) ²⁷	2021	Inglaterra	Estudo transversal (6)	*Cerca de 69% (n=173) das amostras de <i>M. genitalium</i> apresentavam mutações associadas à resistência aos macrolídeos, enquanto a fluoroquinolona apresentou resistência em 8% (n=21) e a associação dupla, em 5% (n=12). *A resistência aos macrolídeos foi mais comum em amostras de homens que fazem sexo com homens (HSH) em comparação com homens heterossexuais e houve uma associação entre resistência aos macrolídeos e às fluoroquinolonas e ter uma IST prévia.
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> antimicrobial resistance in Spain: a prospective multicentre study (Salmerón et al., 2021) ²⁸	2021	Espanha	Estudo transversal (6)	*A resistência antimicrobiana em <i>N. gonorrhoeae</i> é um desafio para o tratamento desta infecção. *A taxa de resistência às cefalosporinas de espectro estendido foi baixa, com 0,2% (6/2.561) dos isolados resistentes à ceftriaxona

				e 1,7% (44/2.517) dos isolados resistentes à cefixima. A taxa global de resistência à azitromicina foi de 12,1% (310/2560), mas diferiu muito dependendo da área. Cerca de 56,2% (1366/2429) das cepas estudadas eram resistentes à ciprofloxacina. *Destaca-se a necessidade de desenvolver e implementar um programa nacional de suscetibilidade antimicrobiana gonocócica sentinela.
High Prevalence and High Rate of Antibiotic Resistance of <i>Mycoplasma genitalium</i> Infections in Men Who Have Sex With Men: A Substudy of the ANRS IPERGAY Preexposure Prophylaxis Trial (Berçot et al., 2020) ²⁹	2020	França	Ensaio clínico randomizado (2)	*A prevalência da infecção por <i>M. genitalium</i> entre HSH em profilaxia pré-exposição foi alta e sua incidência não foi diminuída pela profilaxia com doxiciclina, com uma taxa alta semelhante de resistência à azitromicina e às fluoroquinolonas.
Prevalence of <i>Mycoplasma genitalium</i> Infection, Antimicrobial Resistance Mutations, and Symptom Resolution Following Treatment of Urethritis. (Bachmann et al., 2020) ³⁰	2020	Estados Unidos da América	Estudo transversal (6)	*Entre 262 participantes com <i>M. genitalium</i> (MG) e resultados de resistência disponíveis, 163 (64,4%) tinham cepas de MG com mutações associadas à resistência a macrolídeos (MRMs) e 30 (11,5%) tinham cepas com mutações <i>parC</i> * Além disso, a persistência dos sintomas após o tratamento foram frequentes. *A resistência emergente na MG e um arsenal limitado de opções de tratamento eficazes representam desafios significativos para o manejo clínico da uretrite por MG.
Macrolide-Resistant <i>Mycoplasma genitalium</i> in Southeastern Region of the Netherlands, 2014-2017 (Martens et al., 2019) ³¹	2019	Holanda	Estudo transversal (6)	*Das 894 amostras coletadas de pacientes infectados com <i>M. genitalium</i>, 60 eram positivas para mutações mediadoras de resistência a macrolídeos (MRMMs). Entre as amostras restantes, a taxa de positividade de MRMMs aumentou de 22,7% em 2014 e 22,3% em 2015 para 44,4% em 2016, mas diminuiu para 39,7% em 2017.
Emergence and Spread of Cephalosporin-Resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> with Mosaic <i>penA</i> Alleles, South Korea, 2012-2017 (Lee et al., 2019) ³²	2019	Coreia do Sul	Estudo transversal (6)	*Surgimento e disseminação nacional de cepas de <i>N. gonorrhoeae</i> com alelos <i>penA</i> em mosaico associados à diminuição da suscetibilidade e resistência às cefalosporinas de espectro estendido. O mais comum foi o mosaico <i>penA</i>-10.001 (n= 572; 94,7%), que está associado à resistência à cefixima. *Também foi identificado o mosaico <i>penA</i>-34.001 e <i>penA</i>-60.001, ambos associados a cepas gonocócicas multirresistentes e à disseminação da resistência à cefixima e à ceftriaxona. *É essencial estabelecer um sistema de vigilância fenotípica de resistência sistemático, regular e de qualidade.
Levels of <i>Mycoplasma genitalium</i> Antimicrobial Resistance Differ by Both	2019	Austrália	Estudo transversal (6)	*Altas taxas de resistência a macrolídeos e quinolonas e o surgimento de resistência de classe dupla em isolados de <i>M. genitalium</i>

Region and Gender in the State of Queensland, Australia: Implications for Treatment Guidelines (Sweeney et al., 2019) ³³				obtidos em Queensland, Austrália. *Problema significativo, impactando o sucesso do tratamento destas infecções, o que é sintetizado pelo fato de que as falhas no tratamento após as terapias recomendadas são agora comuns.
Complete ciprofloxacin resistance in gonococcal isolates in an urban Ugandan clinic: findings from a cross-sectional study (Mabonga et al., 2019) ³⁴	2019	Estados Unidos da América	Estudo transversal (6)	*Foram analisados 575 pacientes com HIV e, destes, 33 (5,7%) pacientes com apresentaram gonorreia por PCR. *Dos 16 isolados viáveis de <i>N. gonorrhoeae</i> , 100% eram resistentes a ciprofloxacina e tetraciclina por difusão em disco; e 31% exibiram suscetibilidade reduzida a ceftriaxona e cefixima. Pela diluição em ágar, 100% dos isolados foram resistentes à ciprofloxacina e todos isolados eram suscetíveis à ceftriaxona e cefixima.
Macrolide-resistant <i>Mycoplasma genitalium</i> infections in Cuban patients: an underestimated health problem (Mondeja et al., 2018) ³⁵	2018	Cuba	Estudo transversal (6)	*A crescente prevalência de <i>M. genitalium</i> resistente a macrolídeos é uma grande preocupação em todo o mundo. A prevalência global de mutação mediadora de resistência aos macrolídeos (MRMMs) foi de 32%. Foi observado um aumento dramático para 90% em 2016. *Detecção de mutações mediadoras de resistência aos macrolídeos, pelo menos em pacientes que falham no tratamento sintomático, para garantir que nestes casos o tratamento será guiado pelo diagnóstico etiológico.
High prevalence of vaginal and rectal <i>Mycoplasma genitalium</i> macrolide resistance among female STD clinic patients in Seattle, Washington (Khosropour et al., 2021) ³⁶	2021	Estados Unidos da América	Estudo de coorte (4)	*Das 50 mulheres inscritas, 13 (26%) testaram positivo para <i>M. genitalium</i> (MG), 5 (38%) estavam coinfectadas com <i>C. trachomatis</i> . Das amostras positivas para <i>M. genitalium</i> , 100% das amostras retais e 89% das vaginais apresentavam mutações mediadoras de resistência aos macrolídeos. Cinco mulheres infectadas por <i>M. genitalium</i> receberam azitromicina para <i>C. trachomatis</i> vaginal. *Estes resultados são particularmente preocupantes e sugerem níveis elevados de exposição prévia à azitromicina. *Destaca como a utilização de antimicrobianos concebidos para tratar uma infecção identificada tem o potencial de influenciar os padrões de susceptibilidade antimicrobiana em outras infecções não identificadas.
Antimicrobial resistance in <i>Mycoplasma genitalium</i> sampled from the British general population (Pitt et al., 2020) ³⁷	2020	Inglaterra	Estudo de coorte (4)	*Ao se analisar pacientes infectados com <i>M. genitalium</i> , verificou-se que a resistência aos macrolídeos esteve presente em uma em cada seis amostras da população em geral em 2010–2012. *Novas estratégias, incluindo novos antimicrobianos, terapia guiada pela resistência e vigilância da falha do tratamento.

Clinical and analytical evaluation of the new Aptima Mycoplasma genitalium assay, with data on M. genitalium prevalence and antimicrobial resistance in M. genitalium in Denmark, Norway and Sweden in 2016 (Unemo et al., 2018) ³⁸	2018	Suécia, Dinamarca e Noruega	Estudo de coorte (4)	*Foram incluídos no total 5.269 pacientes. *A prevalência de <i>M. genitalium</i> (MG) foi de 7,2% e a prevalência de mutações associadas à resistência à azitromicina e moxifloxacina foi de 41,4% e 6,6%, respectivamente. A multirresistência foi encontrada em todos os países. *Testes moleculares validados e de qualidade garantida para MG, testes de resistência de rotina de amostras positivas para MG e vigilância da resistência antimicrobiana são cruciais.
Global status of Azithromycin and Erythromycin Resistance Rates in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> : A Systematic Review and Meta-analysis (Lu et al., 2022) ³⁹	2022	Multicêntrico	Revisão sistemática e meta-análise (1)	*Os 134 estudos incluídos na meta-análise foram realizados em 51 países e examinaram 165.172 isolados de <i>N. gonorrhoeae</i>. * A prevalência global nos últimos 30 anos foi de 6% para a azitromicina e 48% para a eritromicina. *Entre os 58 países que relataram dados de resistência à azitromicina, 17 (29,3%) relataram que > 5% das amostras tinham resistência à azitromicina. *Os mecanismos relacionados são alterações mutacionais nos resíduos específicos no domínio V do rRNA 23S, e sistema de resistência transferível múltipla (Mtr) como uma bomba de efluxo tripartida. Desafio global crescente que necessita de mais monitoramento e investigação.
A systematic review of antimicrobial resistance in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> and <i>Mycoplasma genitalium</i> in sub-Saharan Africa (Iwuji et al., 2022) ⁴⁰	2022	Multicêntrico	Revisão sistemática e meta-análise (1)	*Resistência antimicrobiana de 7.961 isolados de <i>N. gonorrhoeae</i> de 15 países da África Subsaariana e 350 amostras de <i>M. genitalium</i> da África do Sul. *Todas as quatro regiões da África Subsaariana relataram taxas muito elevadas de resistência à ciprofloxacina, tetraciclina e penicilina em <i>N. gonorrhoeae</i>. A resistência à cefixima ou à ceftriaxona foi observada em todas as regiões, exceto na África Ocidental. *A resistência à azitromicina, foi notificada em todas as regiões. *Tanto a resistência associada aos macrolídeos como às fluoroquinolonas foram notificadas em <i>M. genitalium</i> na África do Sul. *A menos que a resistência em <i>N. gonorrhoeae</i> seja combatida com sucesso, será um desafio atingir a meta da OMS de redução de 90% na incidência de gonorreia até 2030.
The Prevalence of Antimicrobial Resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in Papua New Guinea: A Systematic Review and Meta-Analysis (Willie et al., 2022) ⁴¹	2022	Papua-Nova Guiné	Revisão sistemática e meta-análise (1)	*No geral, foi identificada resistência à penicilina mediada por plasmídeo (n= 17), à penicilina mediada por cromossomo (n = 13), à tetraciclina (n= 13), à quinolona (ciprofloxacina) (n= 17), aos aminoglicosídeos (espectinomicina) (n= 7) e aos a macrolídeos (azitromicina) (n= 2). *A falta de dados sobre a resistência aos medicamentos em <i>N. gonorrhoeae</i> na última década e enfatiza a necessidade de ampliação da vigilância na Papua Nova Guiné.

Antimicrobial resistance of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in Latin American countries: a systematic review (Sandoval et al., 2023) ⁴²	2023	Argentina	Revisão sistemática (1)	*Dados de resistência antimicrobiana para 38.417 isolados de <i>N. gonorrhoeae</i> foram coletados entre 1990 e 2018. *A resistência às cefalosporinas de espectro estendido foi pouco frequente, a resistência à azitromicina foi de até 32% nos estudos publicados e de até 61% no Programa Global de Vigilância Antimicrobiana Gonocócica da OMS (OMS-GASP). *A resistência à penicilina, tetraciclina e ciprofloxacina foi elevada, a resistência à gentamicina não foi relatada e a resistência à espectinomicina foi relatada apenas em um estudo.
Trends in Antimicrobial Resistance Patterns in <i>Neisseria Gonorrhoeae</i> in Australia and New Zealand: A Meta-analysis and Systematic Review (Fletcher-Lartey et al., 2019) ⁴³	2019	Austrália	Revisão sistemática e meta-análise (1)	*Na Austrália, tem havido uma diminuição da suscetibilidade dos isolados gonocócicos a antimicrobianos selecionados ao longo do tempo. *A azitromicina e a ceftriaxona apresentaram níveis decrescentes de suscetibilidade a cada ano. Os resultados destacam a necessidade do desenvolvimento de novas abordagens para o manejo de casos de gonorreia.

Fonte: Os autores (2023).

Do total de artigos incluídos, 44% (11/25) associaram diretamente a ocorrência de resistência aos fármacos aos prejuízos clínicos^{19,23,26,28-30,33-35,37,38,43} e 56% (14/25) descreveram de forma indireta^{18,20-22,24,25,27,31,32,36,39-42}. As principais ISTs associadas à problemática de resistência aos fármacos foram gonorreia, citada em 56% (14/25) dos artigos analisados^{20-23,25,26,28,32,34,39,40-43}, seguida por uretrite e cervicite em 44% (11/25)^{24,27,29-31,33,35-38,40} e clamídia presente em 8% (2/25) dos artigos incluídos^{25,36}.

Em relação aos agentes etiológicos, *N. gonorrhoeae* foi o microrganismo mais citado entre os artigos analisados, presente em 56% (14/25)^{20-23,25,26,28,32,34,39,40-43}. Os principais mecanismos de resistência antimicrobiana em *N. gonorrhoeae* foram mutações em quatro genes envolvidos principalmente na resistência às cefalosporinas: *penA*, *penB*, *mtrR* e *ponA*; e polimorfismos de nucleotídeo único no gene *23SrRNA* foram associados à resistência à azitromicina, descrito em 8% dos artigos (2/25)^{26,32}. O *M. genitalium*, por sua vez, apresentou cepas com mutações topoisomerase IV subunidade A (*parC*) como principal mecanismo para resistência à macrolídeos³⁰.

Com relação as principais classes de medicamentos associadas à resistência bacteriana em ISTs, destaca-se os macrolídeos, citados em 64% (16/25) dos artigos incluídos^{21,24,25,27-30,33,35-39,41-43}, seguido pelos betalactâmicos, descritos em 44% (11/25)^{21,22,25,26,28,32,34,40-43}, dos quais as cefalosporinas foram descritas com maior frequência 81,8% (9/11); por fim, as fluoroquinolonas também foram citadas em 40% (10/25)^{22,25,27-29,33,34,40-42}. Apesar da menor proporção, a resistência aos antirretrovirais designados para o tratamento do HIV também foi descrita.

Ao se analisar as repercussões epidemiológicas, verificou-se que o perfil de resistência antimicrobiana foi mais associado a homens que fazem sexo com homens (HSH), citado em 28% dos artigos (7/25)^{18,21,24,27-29,33}. Em relação ao sexo, o masculino foi o mais acometido em 32% dos estudos (8/25)^{18,21,24,27,28,29,33,38}.

E considerando as repercussões clínicas, observou-se que a disseminação da resistência antimicrobiana para gonorreia em nível mundial para os próximos anos foi identificada por 16% (4/25) dos estudos, resultando em limitação terapêutica^{21,25,32,39}. De modo semelhante, a resistência emergente de *M. genitalium*, juntamente com um arsenal limitado de opções de tratamento eficazes representam desafios significativos para o manejo clínico da uretrite por este microrganismo, de acordo com 20% (5/25) dos artigos^{29-31,35,37}.

Diante deste cenário, algumas dificuldades para reduzir a resistência antimicrobiana foram detectadas, como a falta de um programa nacional de suscetibilidade antimicrobiana²⁸, falta de acompanhamento pós-tratamento com antibioticoterapia³¹ e falha na vigilância infecciosa destacada pela falta de dados sobre resistência aos medicamentos⁴¹.

Nesse sentido, os estudos propõem algumas estratégias para melhorar este cenário. Dentre as mais citadas, estão os diagnósticos precoces para melhorar a vigilância da resistência farmacológica e o tratamento dos pacientes infectados com ISTs descrito em 20% (5/25) dos estudos^{22,33,37,39}; revisão das diretrizes sobre a utilização de antimicrobianos em

HSB em 20% (5/25)^{18,35,37,40,43}; desenvolvimento de ensaios moleculares para prever a resistência em 16% (4/25)^{26,32,38,41} e realização de testes de cura após tratamento com a medicação em 4% (1/25)³¹.

DISCUSSÃO

É evidente que infecções antes tratadas com relativa facilidade podem voltar a matar cerca de 10 milhões de pessoas até 2050¹⁴. E esse panorama pode ter piorado com o advento da pandemia de COVID-19, como foi evidenciado em um estudo que demonstrou diferenças expressivas na incidência de infecções causadas por bactérias multirresistentes, quando compararam os períodos pré-pandêmico e pandêmico da COVID-19⁴⁴⁻⁴⁶.

Dessa forma, o tratamento sintomático das ISTs tem apresentado baixa especificidade, resultando no uso excessivo de antibióticos, o que pode estimular o aumento da resistência antimicrobiana observada^{40,42}. Neste sentido, uma meta-análise realizada com 40 estudos evidenciou taxas muito elevadas de resistência à ciprofloxacina, tetraciclina e cefalosporinas e penicilina em *N. gonorrhoeae*. E a resistência à azitromicina, que é recomendada como parte da terapêutica dupla com uma cefalosporina de espectro estendido para a gonorreia, foi notificada em todas as regiões⁴⁰.

Esse panorama pode ser explicado pelo fato que, nos últimos anos, a *N. gonorrhoeae* adquiriu ou desenvolveu mecanismos de resistência à múltiplas drogas²². E isso pode ser associado a propagação de cepas com alelos *penA* em mosaico, associados à diminuição da suscetibilidade às cefalosporinas de espectro estendido, contribuindo, assim, para o aumento das taxas de resistência neste gênero³².

Ainda considerando a resistência à azitromicina neste microrganismo, há a descrição de múltiplos mecanismos. Isso inclui variações genéticas, conhecidas como SNPs (polimorfismos de nucleotídeo único), no gene do rRNA 23S, especificamente nas posições

C2611T e A2059G. Essas variações resultam em redução na afinidade da subunidade ribossômica 50S pela azitromicina (alteração do sítio de ação)²⁶. Além disso, a superexpressão de bombas de efluxo também é um mecanismo importante, pois, reduz a concentração de antimicrobianos no meio intracelular, reduzindo sua eficácia^{36,39,42}.

Portanto, para que a resistência em *N. gonorrhoeae* seja combatida com sucesso, é primordial o desenvolvimento de novos agentes diagnósticos e terapêuticos, o desenvolvimento de vacinas, maior atenção às ISTs assintomáticas (frequentes e negligenciadas) e reforço da vigilância para informar as diretrizes de tratamento sintomático. Caso contrário, será um desafio atingir a meta da OMS de redução de 90% na incidência de gonorreia até 2030^{20,22,32,40-43}.

Outro agente etiológico em destaque na atual pesquisa foi o *M. genitalium*, microrganismo frequentemente vinculado às infecções do trato urogenital e retal, que emergiu como um grave problema de saúde pública. A resistência aos antimicrobianos descrita para esta bactéria afeta a eficácia do tratamento, como evidenciado pelo aumento de falhas terapêuticas³³. Além disso, acredita-se que a falta de testes solicitados após o tratamento podem contribuir para este cenário³⁵.

Nesse contexto, salienta-se que os macrolídeos compõem a terapia de primeira linha para infecções por este patógeno, as fluoroquinolonas e as tetraciclina são drogas alternativas. No entanto, há evidências acerca limitação das terapias alternativas. A resistência aos macrolídeos é mediada por mutações no gene 23S rRNA, que impedem a ligação do antibiótico²⁴. A resistência às fluoroquinolonas, por sua vez, está associada às mutações na região determinante da resistência às quinolonas (*QRDR*) do gene *parC*, substituindo principalmente os aminoácidos S83 e D87²⁷.

Com relação a resistência aos antibióticos descrita em espécies de *Chlamydia* sp. patogênicas para humanos, é preciso salientar que ainda há muitas lacunas sobre os fatores

que influenciam o aumento da resistência neste grupo²⁵. Por fim, a resistência em infecções por HIV também foi relatada e associada à resistência ao tratamento antirretroviral (TARVs), como os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs) com 5,7%, seguido pelos inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTIs) em 3,4% e inibidores de protease (IPs) em 3,3%, e pelos inibidores da integrase (INIs), em 0,3%¹⁹.

Ressalta-se ainda, que apesar da resistência fenotípica ou clínica às penicilinas nunca ter sido observada na sífilis em mais de 60 anos de uso clínico, há evidências da detecção de diversas variantes que afetam as proteínas de ligação às penicilinas. Entretanto, como essas drogas ainda são consideradas eficazes, muitas variantes foram amplamente distribuídas pela filogenia como não plausíveis para causar resistência⁴⁷. Ainda assim, é imperativo construir modelos *in vitro* para verificar a associação entre a ocorrência de mutações e a resistência à penicilina⁴⁸.

Em relação aos aspectos epidemiológicos, observou-se que tanto o sexo feminino quanto o masculino são afetados, em proporções ligeiramente diferentes. Essa variação pode estar relacionada às diferenças na apresentação de ISTs entre os gêneros, bem como às variações na busca de tratamento e nas taxas de diagnóstico. De forma geral, sugere-se a necessidade de esforços que visem a prevenção e tratamento a grupos demográficos variados^{18,21,24,25,27-29,31,33-38}.

Ademais, alguns prejuízos clínicos foram relatados nas literaturas incluídas na atual pesquisa, como a restrição nas escolhas para o tratamento dessas infecções, resultando em significativa morbidade e mortalidade, o que acarreta ônus financeiro com alto impacto⁴⁹. Isso pode ser explicado pela limitação das opções terapêuticas para essas bactérias, bem como períodos prolongados de internação hospitalar. Assim, o aumento da resistência bacteriana representa, um desafio crítico para a eficácia dos tratamentos e para a gestão eficiente dos recursos de saúde⁵⁰.

Dessa forma, as preocupações relacionadas à crescente disseminação global de ISTs resistentes aos antimicrobianos ou multirresistentes, tem se intensificado. Principalmente considerando as tendências descritas para o agente etiológico da gonorreia, que sugerem um aumento contínuo na resistência à azitromicina para os próximos anos²¹. De modo semelhante, a resistência emergente descrita para o *M. genitalium* e um arsenal limitado de opções de terapêuticas eficazes representam desafios significativos para o manejo clínico da uretrite³⁰. Essas apreensões devem aprimorar a discussão sobre as estratégias futuras eficazes em saúde pública para intervir nesta problemática²¹.

Portanto, essas tendências, podem ser atribuídas a uma série de fatores interligados. Como a eficácia do tratamento, que está intrinsecamente ligada à sensibilidade dos microrganismos aos medicamentos prescritos. Além disso, a persistência de cepas resistentes após o tratamento pode resultar em complicações prolongadas e propagação contínua da infecção^{51,52}.

Logo, é crucial a implementação de estratégias específicas, como demonstrado em um estudo incluído na atual pesquisa, no qual utilizou-se intervenções (testes de cura) para o controle da resistência a macrolídeos em *M. genitalium*. Do total 894 amostras positivas, 67 foram designadas teste de cura e, destas, 60 apresentaram resultados positivos para cepas resistentes aos macrolídeos. Assim, a taxa de positividade para resistência aumentou progressivamente até 2016. No entanto, essa taxa diminuiu para 39,7% em 2017³¹.

Este fato pode ser explicado pelo aumento na realização de testes de cura que, já que os 40,2% das amostras que apresentaram um resultado positivo nestes testes, teriam sido submetidas a um regime de tratamento diferente. No entanto, é importante ressaltar que mesmo em 2017, o ano em que a maioria dos testes foram realizados, apenas cerca de um terço das amostras foram seguidas por um teste de cura³¹.

Deste modo, há necessidade de implementação de estratégias com diversos focos, para que esta problemática tenha uma solução holística, como a realização de diagnósticos precoces para melhorar a vigilância da resistência farmacológica e o tratamento dos pacientes infectados, revisão das diretrizes existentes sobre a utilização de antimicrobianos em populações em maior risco e o desenvolvimento de ensaios moleculares que consigam prever a resistência antimicrobiana nestes pacientes^{18,20,22,25,32,33,35,37-39,40,41,43}.

Esta pesquisa apresentou algumas dificuldades no que tange a abrangência das buscas, pois, podendo apresentar viés de publicação, entretanto, ressalta-se que todas as medidas possíveis para evitar a ocorrência foram seguidas. Dessa forma, sugere-se que os estudos futuros ampliem a visão acerca da busca e tipo de estudo, o que resultará em maior chance de evidenciar novos achados científicos com o intuito de favorecer novas contribuições para o ensino dos prejuízos.

CONCLUSÕES

Em conjunto, os dados incluídos nesta revisão evidenciaram uma crescente ameaça global de ISTs resistentes aos antimicrobianos, projetadas para causar um significativo aumento nas taxas de morbidade e mortalidade. Destaca-se que o tratamento sintomático das ISTs, embora amplamente praticado, pode contribuir para o aumento da resistência antimicrobiana. A resistência em *N. gonorrhoeae*, especialmente à azitromicina, destaca a urgência de desenvolver novas estratégias diagnósticas e terapêuticas. A resistência em *M. genitalium* e outros agentes patogênicos como HIV e a possibilidade de ocorrência de resistência em cepas *T. pallidum*, reforçam a necessidade crítica de abordagens inovadoras e coordenadas para preservar a eficácia dos tratamentos e atender às metas globais de saúde pública.

Diante disso, é imperativo direcionar esforços para novas abordagens e estudos, a investigação de alternativas terapêuticas que mitiguem o uso excessivo de antibióticos é crucial. Além disso, novas pesquisas devem se concentrar no desenvolvimento de métodos diagnósticos mais sensíveis e rápidos, permitindo a identificação precoce de infecções e a seleção precisa de tratamentos. A promoção de práticas sexuais seguras e campanhas de conscientização, também merecem atenção. Portanto, estudos epidemiológicos mais abrangentes são necessários para compreender melhor os padrões de resistência e identificar fatores de risco específicos. A colaboração global e o compartilhamento de dados são essenciais para enfrentar esse desafio.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores não possuem conflitos de interesse a declarar.

CONTRIBUIÇÕES

Os autores Edlainny Araujo Ribeiro, Juliana Santos França, Luana Marinho Leal, Milena Rafaela Abreu de Souza, foram responsáveis pela concepção e desenho do estudo, realizaram uma revisão abrangente da literatura e coletaram os dados necessários para a pesquisa. Além disso, foram responsáveis pela análise e interpretação dos dados obtidos, bem como pela redação e elaboração do manuscrito do estudo. Por fim, a autora Edlainny Araujo Ribeiro também contribuiu de forma significativa para o trabalho, realizando uma revisão intelectual minuciosa do manuscrito e fornecendo a aprovação final da versão submetida à revista.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Financiamento próprio.

REFERÊNCIAS

1. Simões LA, Mendes JC, Silveira MR, Costa AMG da, Lula MD, Ceccato M das GB. Fatores associados à coinfeção HIV/sífilis no início da terapia antirretroviral. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2022;56:59. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056003904>
2. Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, de Vries HJC, Francis SC, Mabey D et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017;17(8):e235–79. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30310-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30310-9)
3. Pinto VM, Basso CR, Barros CR dos S, Gutierrez EB. Fatores associados às infecções sexualmente transmissíveis: inquérito populacional no município de São Paulo, Brasil. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2018;23(7):2423–32. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018237.20602016>
4. Shannon CL, Klausner JD. The growing epidemic of sexually transmitted infections in adolescents: a neglected population. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2018;30(1):137–43. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/mop.0000000000000578>
5. De Assis LV, Novais DFF, De Moura ES, Oliveira JRA, Rodrigues KMR, Franco LA, et al. Chlamydia Trachomatis e o risco de doença inflamatória pélvica evoluindo para quadro de infertilidade feminina: uma revisão bibliográfica. *Acervo Científico* [Internet]. 2021;19:e5669. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.25248/reac.e5669.2021>
6. Pascoal IL, Barreto JM, Coelho LRP, Barbosa MHA, Oliveira A luiza faleiro V, Amaral JGN, Santos CAC, Souza JHK de. Trichomonas vaginalis como Co-Fator na propagação do HIV em mulheres: uma revisão de literatura Braz. J. Develop. [Internet]. 2021 7(5):52660-73. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/30413>

7. Gonçalves NV, Miranda C do SC, Guedes JA, Silva L de CT da, Barros EM, Tavares CG da M, et al. Hepatites B e C nas áreas de três Centros Regionais de Saúde do Estado do Pará, Brasil: uma análise espacial, epidemiológica e socioeconômica. *Cad Saúde Colet* [Internet]. 2019;27(1):1–10. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-462x201900010394>
8. Pérez-Torralba C, Ruiz-Olivares M, Sanbonmatsu-Gámez S, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J, et al. Increased infections by herpes simplex virus type 1 and polymicrobials of the genital tract, in the general population of a Spanish middle city. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2021;34(4):320–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.37201/req/004.2021>
9. Anna Szymonowicz K, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med* [Internet]. 2020;17(4):864–78. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370>
10. Machado LFA, Fonseca RR de S, Queiroz MAF, Oliveira-Filho AB, Cayres-Vallinoto IMV, Vallinoto ACR, et al. The epidemiological impact of STIs among general and vulnerable populations of the Amazon region of Brazil: 30 years of surveillance. *Viruses* [Internet]. 2021;13(5):855. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/v13050855>
11. Teixeira LG, Chagas BLF, Alves FS, Padron GMS, Ribeiro J da C, Do Amaral RC, et al. O perfil epidemiológico da AIDS no Brasil. *Braz J Hea Rev* [Internet]. 2022;5(1):1980–92. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv5n1-174>
12. Silva T de O, Ortega L do N. A resistência antimicrobiana e custos de cuidado de saúde: uma revisão sistemática. *Colloq VITAE* [Internet]. 2022;13(2):25–39. Disponível em: <https://journal.unoeste.br/index.php/cv/article/view/4201>

13. World Health Organization. HIV drug resistance report 2021. [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240038608>.
14. Sutherland SBN. Debate Pack O'Neill. Review into Antibiotic Resistance. House of Commons v. 1, n. 1, p. 1–41, 2017a. Disponível em: <https://researchbriefings.files.parliament.uk/documents/CDP-2017-0074/CDP-2017-0074.pdf>
15. Cecilio H, Oliveira DC. Modelos de revisão integrativa: discussão na pesquisa em enfermagem. CIAIQ. 2017; 2(1).
16. Fracarolli IFL, Oliveira SA de, Marziale MHP. Colonização bacteriana e resistência antimicrobiana em trabalhadores de saúde: revisão integrativa. Acta Paul Enferm [Internet]. 2017;30(6):651–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201700086>
17. Melnyk, BM, Fineout-Overholt, E. Evidence-based practice in nursing and healthcare: A guide to best practice. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health. pp. 10–16
18. Mitchell HD, Whitlock G, Zdravkov J, Olsson J, Silalang P, Bardsley M, et al. Prevalence and risk factors of bacterial enteric pathogens in men who have sex with men: A cross-sectional study at the UK's largest sexual health service. J Infect [Internet]. 2023;86(1):33–40. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2022.10.033>
19. Guo C, Wu Y, Zhang Y, Liu X, Li A, Gao M, et al. Transmitted drug resistance in antiretroviral therapy-naive persons with acute/early/primary HIV infection: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol [Internet]. 2021;12. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.718763>

20. Tien V, Punjabi C, Holubar MK. Antimicrobial resistance in sexually transmitted infections. J Travel Med [Internet]. 2020;27(1). Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1093/jtm/taz101>
21. Visser M, Götz HM, van Dam AP, van Benthem BHB. Trends and regional variations of gonococcal antimicrobial resistance in the Netherlands, 2013 to 2019. Euro Surveill [Internet]. 2022;27(34). Disponible em: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.es.2022.27.34.2200081>
22. Vicente de la Cruz M de las M, Giesen C, Díaz-Menéndez M. International travels and transmission of multidrug resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Europe: A systematic review. Travel Med Infect Dis [Internet]. 2022;49(102401):102401. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102401>
23. Schaeffer J, Lippert K, Pleininger S, Stöger A, Hasenberger P, Stadlbauer S, et al. Rifampicin resistance associated with *rpoB* mutations in *Neisseria gonorrhoeae* clinical strains isolated in Austria, 2016 to 2020. Microbiol Spectr [Internet]. 2022;10(3). Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1128/spectrum.02757-21>
24. Melendez JH, Hardick J, Onzia A, Yu T, Kyambadde P, Parkes-Ratanshi R, et al. Retrospective analysis of Ugandan men with urethritis reveals *Mycoplasma genitalium* and associated macrolide resistance. Microbiol Spectr [Internet]. 2022;10(2). Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1128/spectrum.02304-21>
25. Nakku-Joloba E, Mboowa G, Ssengooba W, Kiyimba A, Kigozi E, Baluku H, et al. Prevalence and antimicrobial resistance profiles of *Neisseria gonorrhea* and *Chlamydia trachomatis* isolated from individuals attending STD clinics in Kampala, Uganda. Afr Health Sci [Internet]. 2022;22(3):62–71. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v22i3.8>

26. Lin EY, Adamson PC, Klausner JD. Epidemiology, treatments, and vaccine development for antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: Current strategies and future directions. *Drugs* [Internet]. 2021;81(10):1153–69. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-021-01530-0>
27. Fifer H, Merrick R, Pitt R, Yung M, Allen H, Day M, et al. Frequency and correlates of *Mycoplasma genitalium* antimicrobial resistance mutations and their association with treatment outcomes: Findings from a national sentinel surveillance pilot in England. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2021;48(12):951–4. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1097/olq.0000000000001493>
28. Salmerón P, Viñado B, Arando M, Alcoceba E, Romero B, Menéndez B, et al. *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial resistance in Spain: a prospective multicentre study. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2021;76(6):1523–31. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkab037>
29. Berçot B, Charreau I, Rousseau C, Delaugerre C, Chidiac C, Pialoux G, et al. High prevalence and high rate of antibiotic resistance of *Mycoplasma genitalium* infections in men who have sex with men: A substudy of the ANRS IPERGAY pre-exposure prophylaxis trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021;73(7):e2127–33. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1832>
30. Bachmann LH, Kirkcaldy RD, Geisler WM, Wiesenfeld HC, Manhart LE, Taylor SN, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* infection, antimicrobial resistance mutations, and symptom resolution following treatment of urethritis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020;71(10):e624–32. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa293>
31. Martens L, Kuster S, de Vos W, Kersten M, Berkhout H, Hagen F. Macrolide-Resistant *Mycoplasma genitalium* in Southeastern Region of the

Netherlands, 2014–2017. Emerg Infect Dis [Internet]. 2019;25(7):1297–303.
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2507.181556>

32. Lee H, Suh YH, Lee S, Kim Y-K, Han M-S, Bae HG, et al. Emergence and spread of cephalosporin-resistant *Neisseria gonorrhoea* with mosaic *penA* alleles, South Korea, 2012–2017. Emerg Infect Dis [Internet]. 2019;25(3):416–24. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2503.181503>
33. Sweeney EL, Trembizki E, Bletchly C, Bradshaw CS, Menon A, Francis F, et al. Levels of *Mycoplasma genitalium* antimicrobial resistance differ by both region and gender in the state of Queensland, Australia: Implications for treatment guidelines. J Clin Microbiol [Internet]. 2019;57(3). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.01555-18>
34. Mabonga E, Parkes-Ratanshi R, Riedel S, Nabweyambo S, Mbabazi O, Taylor C, et al. Complete ciprofloxacin resistance in gonococcal isolates in an urban Ugandan clinic: findings from a cross-sectional study. Int J STD AIDS [Internet]. 2019;30(3):256–63. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/0956462418799017>
35. Mondeja BA, Couri J, Rodríguez NM, Blanco O, Fernández C, Jensen JS. Macrolide-resistant *Mycoplasma genitalium* infections in Cuban patients: an underestimated health problem. BMC Infect Dis [Internet]. 2018;18(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-018-3523-9>
36. Khosropour CM, Jensen JS, Soge OO, Leipertz G, Unutzer A, Pascual R, et al. High prevalence of vaginal and rectal *Mycoplasma genitalium* macrolide resistance among female sexually transmitted disease clinic patients in Seattle, Washington. Sex Transm Dis [Internet]. 2020;47(5):321–5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/olq.0000000000001148>

37. Pitt R, Unemo M, Sonnenberg P, Alexander S, Beddows S, Cole MJ, et al. Antimicrobial resistance in *Mycoplasma genitalium* sampled from the British general population. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2020;96(6):464–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2019-054129>
38. Unemo M, Salado-Rasmussen K, Hansen M, Olsen AO, Falk M, Golparian D, et al. Clinical and analytical evaluation of the new Aptima *Mycoplasma genitalium* assay, with data on *M. genitalium* prevalence and antimicrobial resistance in *M. genitalium* in Denmark, Norway and Sweden in 2016. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2018;24(5):533–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.09.006>
39. Lu Z, Tadi DA, Fu J, Azizian K, Kouhsari E. Global status of Azithromycin and Erythromycin Resistance Rates in *Neisseria gonorrhoeae*: A Systematic Review and Meta-analysis. *Yale J Biol Med*. 2022;95(4):465–78.
40. Iwuji C, Pillay D, Shamu P, Murire M, Nzenze S, Cox LA, et al. A systematic review of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and *Mycoplasma genitalium* in sub-Saharan Africa. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2022;77(8):2074–93. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkac159>
41. Willie B, Sweeney EL, Badman SG, Chatfield M, Vallely AJ, Kelly-Hanku A, et al. The prevalence of antimicrobial resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Papua New Guinea: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022;19(3):1520. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19031520>
42. Sandoval MM, Bardach A, Rojas-Roque C, Alconada T, Gomez JA, Pinto T, et al. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Latin American countries: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2023;78(6):1322–36. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkad071>

43. Fletcher-Lartey S, Dronavalli M, Alexander K, Ghosh S, Boonwaat L, Thomas J, et al. Trends in antimicrobial resistance patterns in *Neisseria gonorrhoeae* in Australia and New Zealand: A meta-analysis and systematic review. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2019;8(4):191. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics8040191>
44. Lai C-C, Chen S-Y, Ko W-C, Hsueh P-R. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2021;57(4):106324. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106324>
45. Polly M, de Almeida BL, Lennon RP, Cortês MF, Costa SF, Guimarães T. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. *Am J Infect Control* [Internet]. 2022;50(1):32–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2021.09.018>
46. Mojica MF, Rossi M-A, Vila AJ, Bonomo RA. The urgent need for metallo- β -lactamase inhibitors: an unattended global threat. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2022;22(1):e28–34. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30868-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30868-9)
47. Beale MA, Marks M, Sahi SK, Tantalo LC, Nori AV, French P, et al. Genomic epidemiology of syphilis reveals independent emergence of macrolide resistance across multiple circulating lineages. *Nat Commun* [Internet]. 2019;10(1):3255. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-11216-7>
48. Mi H-F, Shen X, Chen X-Q, Zhang X-L, Ke W-J, Xiao Y. Association between treatment failure in patients with early syphilis and penicillin resistance-related gene mutations of *Treponema pallidum*: Protocol for a multicentre nested case–control study. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2023;10. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2023.1131921>

49. Salam MA, Al-Amin MY, Salam MT, Pawar JS, Akhter N, Rabaan AA, et al. Antimicrobial resistance: A growing serious threat for global public health. *Healthcare (Basel)* [Internet]. 2023;11(13):1946. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/healthcare11131946>
50. Parmanik A, Das S, Kar B, Bose A, Dwivedi GR, Pandey MM. Current treatment strategies against multidrug-resistant bacteria: A review. *Curr Microbiol* [Internet]. 2022;79(12). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00284-022-03061-7>
51. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2021;70(4):1–187. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a>
52. Fonseca AE de C, Garcia PT, Nascimento ABBL, Oliveira RC dos S. Repercussões do diagnóstico do Vírus da Imunodeficiência Humana e perspectivas acerca do tratamento. *Rev Bras Promoc Saúde* [Internet]. 23º de junho de 2022 [citado 26º de novembro de 2023];35:9. Disponível em: <https://ojs.unifor.br/RBPS/article/view/12625>