

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Fabíola Michele Gessner

Resistência bacteriana à azitromicina

Florianópolis

2022

Fabíola Michele Gessner

Resistência bacteriana à azitromicina

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof^ª. Dra. Rosana Isabel Dos Santos
Coorientadora: Prof^ª. Dra. Cleonice Maria Michelon.

Florianópolis

2022

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares, em especial à minha mãe, Betina, e ao meu pai, Rogério, que sempre estiveram me auxiliando com amor e carinho na busca pela conquista dos meus objetivos. Aos meus queridos amigos que foram essenciais durante toda a minha trajetória na universidade, em especial ao grupo BigDay, Samara, Maria Cláudia, Luiza, Júlia, e Letícia, que me apoiaram e estiveram acompanhando de perto. Às professoras, Rosana e Cleonice que aceitaram me orientar e coorientar, e tiveram papel fundamental auxiliando na elaboração deste trabalho e aos demais professores, que sempre fizeram o melhor para passar seus ensinamentos, mesmo nas dificuldades do período de pandemia. Por fim, à Universidade Federal de Santa Catarina, pública, gratuita e de qualidade que foi como uma casa durante os últimos anos.

RESUMO

No Brasil, houve um aumento considerável nas vendas da azitromicina durante a pandemia da COVID-19, e seu uso foi estimulado para esse fim, apesar de não haver eficácia comprovada. Azitromicina é utilizada como primeira opção terapêutica para tratamento de algumas infecções sexualmente transmissíveis, como a gonorreia. Este trabalho, em forma de revisão integrativa, teve como objetivo identificar, na literatura científica, estudos que tratam da resistência bacteriana à azitromicina, particularmente no que diz respeito a ISTs, discutindo a relevância dos achados para a situação brasileira, cuja população foi submetida a um aumento no uso de azitromicina, durante a pandemia de COVID-19. Foi realizada uma busca de artigos científicos nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Science Direct, e foram selecionados 30 artigos nessa revisão. Foram encontrados 23 artigos que utilizaram Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos para verificar a resistência de *Neisseria gonorrhoeae* à azitromicina, e, sete artigos que realizaram técnica de PCR ou o sequenciamento de DNA de bactérias da espécie *Mycoplasma genitalium* para verificar a presença de genes de resistência à azitromicina. As diferentes metodologias adotadas dificultam a comparação dos resultados. Entretanto, estudos sobre *N. gonorrhoeae*, com a mesma metodologia e amostras coletadas em anos diferentes, permitem observar o aumento na taxa de resistência à azitromicina. As taxas de amostras de *M. genitalium* com genes de resistência variaram de 13% a 100%. O consumo prévio de azitromicina pode estar relacionado a altas taxas de resistência à azitromicina.

Palavras chave: Resistência Bacteriana. Azitromicina. COVID-19.

ABSTRACT

A considerable increase in azithromycin sales during the COVID-19 pandemic was observed in Brazil. Despite the lack of proven efficacy, its use was encouraged for this purpose by government authorities. Azithromycin is used as the first therapeutic option for the treatment of some sexually transmitted infections, such as gonorrhoea. This work, in the form of an integrative review, aimed to identify studies on bacterial resistance to azithromycin, particularly with regard to STIs. The search for scientific articles was performed in PubMed, Virtual Health Library and Science Direct databases, and 30 articles were selected: 23 articles that used the Antimicrobial Sensitivity Test to verify the resistance of *Neisseria gonorrhoeae* to azithromycin, and seven articles that performed the PCR technique or DNA sequencing of bacteria of the species *Mycoplasma genitalium* to verify the presence of resistance genes to the azithromycin. The different methodologies adopted make it difficult to compare the results. However, studies on *N. gonorrhoeae*, using the same methodology and samples collected in different years, allow us to observe an increase in the rate of resistance to azithromycin. The rates of *M. genitalium* samples with resistance genes ranged from 13% to 100%. Previous consumption of azithromycin may be related to high rates of azithromycin resistance.

Keywords: Bacterial Resistance. Azithromycin. COVID-19.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CIM - Concentração Inibitória Mínima

COVID-19 - Infecção respiratória aguda causada pelo coronavírus SARS-CoV-2

DNA - Ácido Desoxirribonucleico (do inglês, *Deoxyribonucleic Acid*)

HIV/Aids - Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência

Humana (do inglês, *Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome*)

IGD - Infecção Gonocócica Disseminada

ITU - Infecção no Trato Urinário

IST - Infecção Sexualmente Transmissível

PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase (do inglês, *Polymerase Chain Reaction*)

RNA - Ácido Ribonucleico (do inglês, *Ribonucleic Acid*)

SARS-CoV-2 – Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus 2 (do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*)

SNGPC – Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados

OMS - Organização Mundial da Saúde

IL-6 - Interleucina 6

IL-8 - Interleucina 8

TNF-alfa - Fator de Necrose Tumoral alfa (do inglês, *Tumor Necrosis Factor alpha*)

TSA – Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1: Estrutura química da Azitromicina Di-hidratada..... | 14 |
| Figura 2: Venda de comprimidos de azitromicina no Brasil, durante a pandemia de COVID-19..... | 15 |
| Figura 3: Mecanismo de ação da Azitromicina..... | 16 |
| Figura 4: Ilustração representativa do processo metodológico da revisão integrativa da literatura..... | 22 |
| Figura 5. Número de publicações por ano e patógeno..... | 25 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Dados gerais dos artigos agrupados por continente..... | 27 |
| Tabela 2. Tipos de análise empregados nos artigos sobre <i>Neisseria gonorrhoeae</i> .. | 28 |
| Tabela 3. Descrição das categorias de bactérias, em diferentes referências..... | 28 |
| Tabela 4. Critérios interpretativos para classificação de bactérias..... | 29 |
| Tabela 5. Artigos com ponto de corte CIM R>0,5mg/L..... | 32 |
| Tabela 6. Artigos com ponto de corte CIM R>1mg/L ou CIM R≥1mg/L..... | 33 |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 10 |
| 2 | OBJETIVOS | 18 |
| 2.1 | OBJETIVO GERAL..... | 18 |
| 2.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 18 |
| 3 | METODOLOGIA | 19 |
| 4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 21 |
| 4.1 | ARTIGOS SELECIONADOS..... | 21 |
| 4.2 | PATÓGENOS ESTUDADOS..... | 22 |
| 4.3 | ANO DE PUBLICAÇÃO, PAÍS/CONTINENTE ONDE OS ESTUDOS FORAM REALIZADOS, PERÍODO ANALISADO E TAMANHO AMOSTRAL..... | 24 |
| 4.4 | TIPOS DE ANÁLISE e critérios interpretativos..... | 26 |
| 4.4.1 | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 26 |
| 4.4.2 | <i>Mycoplasma genitalium</i> | 29 |
| 4.5 | RESULTADOS ENCONTRADOS..... | 29 |
| 4.5.1 | Sexo dos participantes..... | 29 |
| 4.5.2 | Percentual de amostras com Resistência Intermediária (I) e Resistentes (R) em estudos com <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 30 |
| 4.5.3 | Percentual de amostras com genes de resistência em estudos com <i>Mycoplasma genitalium</i> | 35 |
| 5 | CONCLUSÃO | 36 |
| | REFERENCIAS | 37 |
| | APÊNDICES | 49 |

1 INTRODUÇÃO

A descoberta dos antibióticos, substâncias derivadas de bactérias ou fungos, capazes de inibir o crescimento ou mesmo destruir microrganismos, e seu definitivo desenvolvimento a partir da década de 1940, revolucionaram a medicina, possibilitando tratar infecções que antes determinavam alta morbidade e mortalidade (DA COSTA; SILVA JUNIOR, 2017). Depois da década de 1960, substâncias com a mesma finalidade terapêutica dos antibióticos, mas desenvolvidas semissinteticamente e sinteticamente (e, por isso, chamados de quimioterápicos), passaram a integrar a farmacoterapêutica antimicrobiana (BRASIL, 2001). Os antibióticos e quimioterápicos fazem parte da classe terapêutica dos antimicrobianos, termo que será empregado neste trabalho.

O uso de antimicrobianos foi determinante na redução da morbimortalidade provocada por microrganismos, tornando-os essenciais para a vida da humanidade. Porém, juntamente com a introdução desses medicamentos na terapêutica, também se observou a existência de microrganismos capazes de, por meio de mecanismos adaptativos, originar cepas resistentes à ação dos mesmos.

A resistência antimicrobiana é uma causa significativa de morbidade e mortalidade no mundo, sendo o consumo de antimicrobianos a sua principal causa (KLEIN *et al.*, 2018), particularmente se utilizados de forma excessiva ou incorreta (ALMEIDA; MIRANDA, 2020). Nesse sentido, os antimicrobianos também podem impactar negativamente na saúde pública (DA COSTA; SILVA JUNIOR, 2017).

As infecções com patógenos resistentes a antimicrobianos aumentam os custos ao sistema de saúde, pois quando as opções terapêuticas de primeira e segunda linha não podem mais ser utilizadas, é necessário partir para tratamentos de terceira linha que frequentemente são mais caros. Mesmo quando os tratamentos são eficazes, pacientes infectados com bactérias que possuem resistência precisam de internações hospitalares significativamente mais longas, maior quantidade de consultas médicas e maior tempo de recuperação, impactando diretamente nos custos de saúde (VENTOLA, 2015).

As resistências observadas nas bactérias podem ser classificadas em dois grupos: intrínseca ou natural, e adquirida. A resistência intrínseca é um mecanismo de resistência natural da bactéria ou gênero. Já a adquirida, é decorrente de

alterações no material genético da bactéria podendo resultar de mutações ou aquisição de genes de resistência. As mutações podem ocorrer durante a replicação celular ou ser induzidas por agentes mutagênicos. (MAYERS *et al.*, 2009; BAPTISTA, 2013). Em geral, o tempo de duplicação das bactérias é muito curto, sendo capaz de desenvolver várias gerações em apenas algumas horas. Desta forma, são organismos propensos a mutações que eventualmente podem levar ao desenvolvimento de resistência a determinado fármaco (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

Além da resistência adquirida através de mutações criadas aleatoriamente pela replicação celular bacteriana, existem os mecanismos de transferência genética entre bactérias, através dos elementos genéticos móveis, em que ocorre a transmissão dos genes de resistência de uma bactéria a outras bactérias de forma horizontal, como exemplo desses elementos tem-se os plasmídeos e os transposons conjugativos (MAYERS *et al.*, 2009).

O uso de antimicrobianos, principalmente quando de forma incorreta e em uma concentração subterapêutica, aumenta a probabilidade de surgimento de alterações genéticas e mutações que produzem resistência aos medicamentos (MAYERS *et al.*, 2009; VENTOLA, 2015), sendo que as variantes resistentes são selecionadas, uma vez que as cepas susceptíveis morrem e sobrevivem apenas as não susceptíveis.

A resistência bacteriana é considerada uma ameaça crescente a saúde pública mundial e requer ações por parte de diferentes setores, tanto do governo, quanto da sociedade. A adoção do conceito de Saúde Única (*One Health*), que pressupõe a relação entre saúde humana, animal e ambiental e propõe uma integração entre diferentes áreas do conhecimento para solucionar problemas de saúde (SILVA *et al.*, 2020), tem sido amplamente aceita no que se refere a resistência antimicrobiana.

Estudos tem demonstrado a presença de antimicrobianos em diferentes matrizes ambientais, como excretos animais, lagoas de tratamento de resíduos de origem animal, solos e águas superficiais e subterrâneas, podendo exercer influência no aumento da resistência (KEMPER, 2008). Isso parece acontecer pois muitos antimicrobianos administrados em animais acabam não sendo plenamente metabolizados, sendo excretados na urina e nas fezes (HALLING-SØRENSEN *et al.*, 1998; SARMAH *et al.*, 2006; KEMPER, 2008).

Além disso, os ambientes hospitalares também têm grande impacto no contexto da resistência, pois o uso intensivo e prolongado de antimicrobianos, presença de pacientes imunocomprometidos e a ocorrência de infecções hospitalares por bactérias altamente resistentes acabam impactando na seleção e disseminação de bactérias resistentes (SOUZA; BARONI, ROESE, 2017).

Contudo, não é só a nível hospitalar que isso acontece. O consumo de medicamentos antimicrobianos a nível ambulatorial também tem sido relacionado ao aumento dessas taxas. Estudos vêm demonstrando que infecções adquiridas na comunidade estão sendo causadas por bactérias que possuem resistência a alguns antimicrobianos (GOOSSENS *et al.*, 2005; MEGRAUD *et al.*, 2012).

O aumento cada vez mais expressivo das diferentes bactérias com multirresistência tem se tornado preocupante, visto que, paralelamente, o desenvolvimento de novos antimicrobianos não tem acompanhado o mesmo ritmo dos mecanismos de resistência destes microrganismos (KIM *et al.*, 2018).

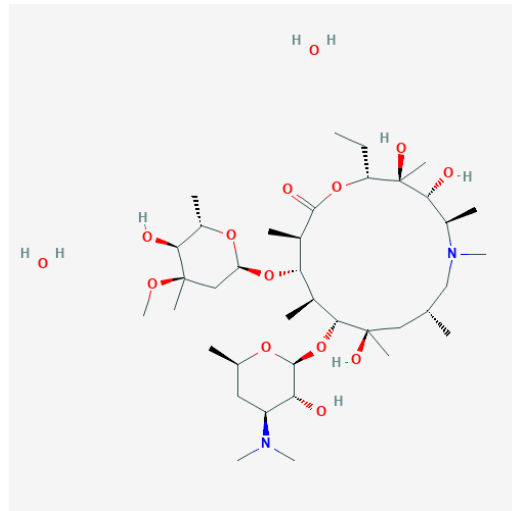
Neste contexto, ressalta-se o aumento do uso de antimicrobianos em decorrência da COVID-19, infecção respiratória causada por um novo tipo de coronavírus, designado SARS-CoV-2, desde o final do ano de 2019 e que se alastrou rapidamente por todo o mundo, a ponto de ser classificada como pandemia, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em março de 2020 (OPAS, 2020). A COVID-19 está provocando a maior crise sanitária deste século, com impacto em diversos setores da sociedade. Na busca de possíveis medidas de controle e tratamento para esta doença, a possibilidade do uso de antimicrobianos veio à tona, especialmente no manejo de coinfeções bacterianas, enfermidade frequente nas unidades de terapia intensiva (AURILIO *et al.*, 2021).

Apesar da COVID-19 ser uma doença de origem viral, a prescrição de tratamentos com antimicrobianos é comum (HUTTNER *et al.* 2020; LANGFORD *et al.*, 2021). Sintomas de tosse e febre, além do infiltrado radiológico bilateral, presentes na COVID-19, são também características de pneumonia bacteriana adquirida na comunidade, o que pode ter influenciado na decisão médica da prescrição destes medicamentos (HUTTNER *et al.*, 2020). Em adição, o uso de antimicrobianos no tratamento de pacientes com COVID-19 pode estar relacionado à experiência com superinfecção bacteriana na influenza, em que a maioria dos estudos relata coinfeção em pacientes hospitalizados, causados principalmente por *Streptococcus*

pneumoniae e *Staphylococcus aureus* (KLEIN *et al.*, 2016). Outro ponto que pode ser levado em consideração é a ansiedade e incerteza presentes durante a pandemia, principalmente com a ausência de tratamentos antivirais com eficácia comprovada, podendo ter contribuído para a prescrição generalizada de antimicrobianos (HUTTNER *et al.*, 2020).

No Brasil, devido a um contexto político-social particular, o uso de medicamentos durante a pandemia de COVID-19, como forma de profilaxia, redução dos danos e complicações da infecção, foi intensamente estimulado, mesmo sem eficácia comprovada para este fim (FLOSS *et. al.*, 2021). O chamado “tratamento precoce”, também denominado como “kit-covid”, continha um antimicrobiano, a azitromicina (Figura 1) (SANTOS-PINTO; MIRANDA; OSORIO-DE-CASTRO, 2021). É importante ressaltar que esse antimicrobiano é importante para o tratamento de gonorreia, cujo patógeno, *Neisseria gonorrhoeae*, vem apresentando resistência à muitos antimicrobianos, restando poucas opções terapêuticas alternativas (DERBIE *et al.*, 2020). Esse fato é uma preocupação mundial, a ponto da Organização Mundial da Saúde – OMS tê-la listado como um dos “patógenos prioritários” resistentes a antibióticos. No Brasil, a rede nacional de vigilância para monitorar a resistência antimicrobiana da *Neisseria gonorrhoeae*, Projeto SenGono, constatou alta resistência desse patógeno à penicilina, à tetraciclina e ao ciprofloxacino, o que determinou a recomendação de terapia dupla, baseada em ceftriaxona associada à azitromicina, no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para atenção integral às pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (BRASIL, 2020).

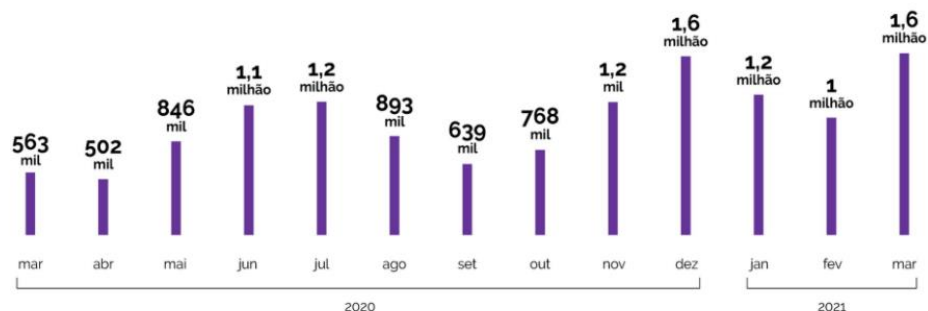
Figura 1: Estrutura química da Azitromicina Di-hidratada.



Fonte: PUBCHEM (2021)

Dados disponibilizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), demonstram que houve um crescimento de 51,7% nas vendas de azitromicina no ano de 2020, quando comparadas a 2019 (BRASIL, 2022). Os picos de venda (em número de comprimidos vendidos) se deram nos meses de dezembro de 2020 e março de 2021, conforme ilustrado na Figura 2.

Figura 2. Venda de comprimidos de azitromicina no Brasil, durante a pandemia de COVID-19



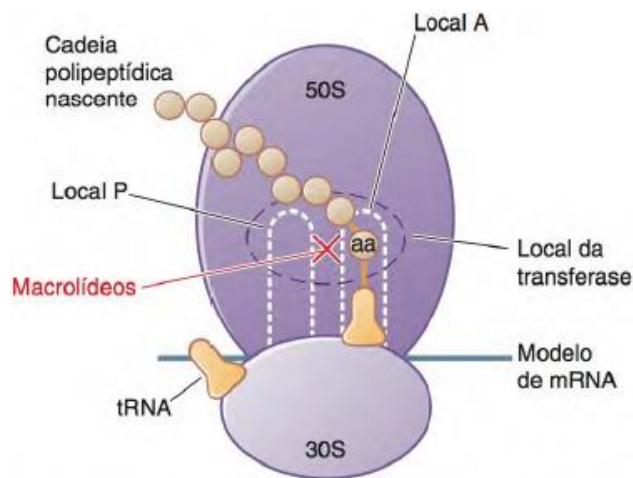
Fonte: Muniz (2021)

A azitromicina é um derivado da eritromicina, possuindo uma maior estabilidade em meio ácido e melhor penetração nos tecidos. Em comparação à

eritromicina, a azitromicina possui uma menor efetividade em bactérias Gram-positivas, porém, apresenta uma maior atividade em bactérias Gram-negativas como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, e algumas enterobactérias como *Escherichia coli* e espécies de *Salmonella* e *Shigella*. Também apresenta uma boa ação contra alguns outros bacilos clinicamente importantes como *Bordetella pertussis*, e gêneros *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Helicobacter* e *Legionella* (BAKHEIT; AL-HADIYA; ABD-ELGALIL, 2014; MAYERS *et al.*, 2009).

Seu mecanismo de ação (Figura 3) consiste na ligação reversível à subunidade ribossômica 50S das bactérias sensíveis, inibindo assim a síntese de proteínas, atuando como um agente bacteriostático (MORENO; SILVA; SALGADO, 2009). Os macrolídeos ligam-se ao local P nos ribossomos e causam uma alteração na conformação, causando uma interrupção na síntese de proteínas, inibindo o crescimento bacteriano (BRUNTON *et al.*, 2012).

Figura 3: Mecanismo de ação da Azitromicina.



Fonte: Goodman & Gilman (2012)

Além da atividade bacteriostática, discute-se uma possível atividade imunomodulatória, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas 6 (IL-6) e 8 (IL-8), e Fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), o que traria benefício terapêutico no tratamento de algumas doenças inflamatórias (LIN *et al.*, 2016; PANI *et al.*, 2020). Esse é outro argumento para o uso de azitromicina na COVID-19. Porém, segundo estudos, o uso da azitromicina não reduz o risco de internação hospitalar e morte em pacientes com diagnóstico de COVID-19 leve a

moderado (HINKS et al., 2021), nem melhora os resultados clínicos de pacientes com COVID-19 grave (FURTADO et al., 2020).

Em relação à farmacocinética, a azitromicina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, tem seu nível sérico máximo 2 a 3 horas após sua administração e possui meia-vida de 40 a 68 horas (MACHADO *et al.*, 2019). A azitromicina é pouco metabolizada por via hepática, sendo a maior parte do fármaco eliminado em sua forma inalterada. Sua principal via de excreção é a biliar, tendo apenas, cerca de 12% do fármaco eliminado na urina (MACHADO *et al.*, 2019).

De acordo com os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) elaborados pelo Ministério da Saúde, no Brasil, as indicações do uso da azitromicina como primeira escolha são para tratamento de algumas Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) como cancróide (*Haemophilus ducreyi*); clamídia (*Chlamydia trachomatis*); donovanose (*Klebsiella granulomatis*); uretrite e proctite e em terapia dupla para gonorreia e infecções gonocócicas que acometem a uretra, colo do útero, reto e faringe, bem como infecção gonocócica disseminada (*Neisseria gonorrhoeae*) (BRASIL, 2020). Uretrite e proctite são doenças inflamatórias que acometem a uretra e a mucosa do reto e ânus, respectivamente, e entre as causas está a infecção por microrganismos como *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Mycoplasma genitalium* (BRASIL, 2020).

Outras indicações, não como primeira escolha, são para o tratamento de linfogranuloma venéreo (*Chlamydia trachomatis*); criptosporidíase (*Cryptosporidium* sp.); coqueluche (*Bordetella pertussis*); cólera (*Vibrio cholerae*); tracoma (*Chlamydia trachomatis*); como na profilaxia e tratamento de doenças respiratórias e sistêmicas provocadas pelo Complexo *Mycobacterium avium* (associação de *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium intracellulare*) em pessoas que vivem com vírus da imunodeficiência humana/ Síndrome da Imunodeficiência Humana (do inglês, Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency syndrome - HIV/Aids) e como alternativa de tratamento para leptospirose (*Leptospira interrogans*) em pacientes com contraindicação de uso de amoxicilina e doxiciclina (BRASIL, 2010; BRASIL, 2018; BRASIL, 2019; BRASIL, 2020).

Ainda, conforme o Ministério da Saúde preconiza na monografia sobre azitromicina disponível no aplicativo “MedSUS”, o seu uso também é indicado como alternativa para o tratamento de infecção do trato respiratório, infecções de pele ou

tecidos moles, otite média, doença de Lyme, pneumonia adquirida na comunidade, para prevenção secundária por infecção invasiva por estreptococos do grupo A e tratamento de febre tifóide causada por microrganismos resistentes (DATASUS, 2019).

O uso disseminado de azitromicina, durante a pandemia de COVID-19, no Brasil, levanta o temor de que ocorra o desenvolvimento de resistência de microrganismos causadores de doenças com impacto sobre a saúde pública, em particular daquelas para as quais esse medicamento é a primeira escolha, como várias das ISTs. A resposta a essa questão só poderá ser verificada e respondida no decorrer dos próximos anos. No momento, o que se propõe é a revisão na literatura científica de estudos relacionados à resistência bacteriana à azitromicina.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar, na literatura científica, estudos que tratam da resistência bacteriana, particularmente no que diz respeito a ISTs que requerem à azitromicina como primeira escolha de tratamento.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ***Identificar os patógenos relacionados à ISTs para os quais há maior volume de estudos de resistência à azitromicina;***
- ***Analisar as taxas de resistência à azitromicina apresentadas por patógenos relacionados à ISTs;***
- ***Discutir os achados frente a incidência das respectivas ISTs no Brasil, considerando os possíveis impactos.***

3 METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido sob forma de uma revisão integrativa da literatura realizada nas bases de dados Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Science Direct, utilizando os descritores MeSH/DeCS “azithromycin”; “drug resistance, bacterial”; “sexually transmitted diseases, bacterial”, “urethritis” e “proctitis” na combinação: “azithromycin AND drug resistance, bacterial AND (sexually transmitted diseases, bacterial OR urethritis OR proctitis)”. Foram selecionados artigos publicados até outubro de 2021. Os artigos em duplicata foram retirados com o auxílio do gerenciador de referências Rayyan.

Nova seleção foi realizada, por meio da leitura dos títulos e resumos dos artigos, adotando como:

- ***critérios de inclusão: tratar-se de estudo primário que demonstra a taxa de resistência de microrganismos causadores de ISTs à azitromicina; ser pertinente ao objetivo da pesquisa e estar apresentado nas línguas inglesa, portuguesa ou espanhola;***
- ***critérios de exclusão: tratar-se de artigo sobre patógenos para os quais a azitromicina não é a primeira escolha de tratamento no Brasil; não ter como principal objetivo, a resistência à azitromicina; não se encontrar disponível gratuitamente com conteúdo completo; e não ter como população de estudo, seres humanos.***

Pela leitura na íntegra desses artigos foram definidas as publicações destinadas a análise mais detalhada, especialmente em relação à:

- ***Patógenos estudados***
- ***Ano de publicação e período avaliado;***
- ***País/continente onde estudo foi realizado;***
- ***Tipos de análise e Critérios interpretativos;***
- ***Resultados encontrados: Sexo dos participantes; número de amostras analisadas, percentuais de amostras com resistência e com alta resistência à azitromicina ou presença de genes de resistência.***

Essas informações foram extraídas e organizadas em planilhas e os resultados encontram-se relatados na forma descritiva e na forma de tabelas (apêndices A e B).

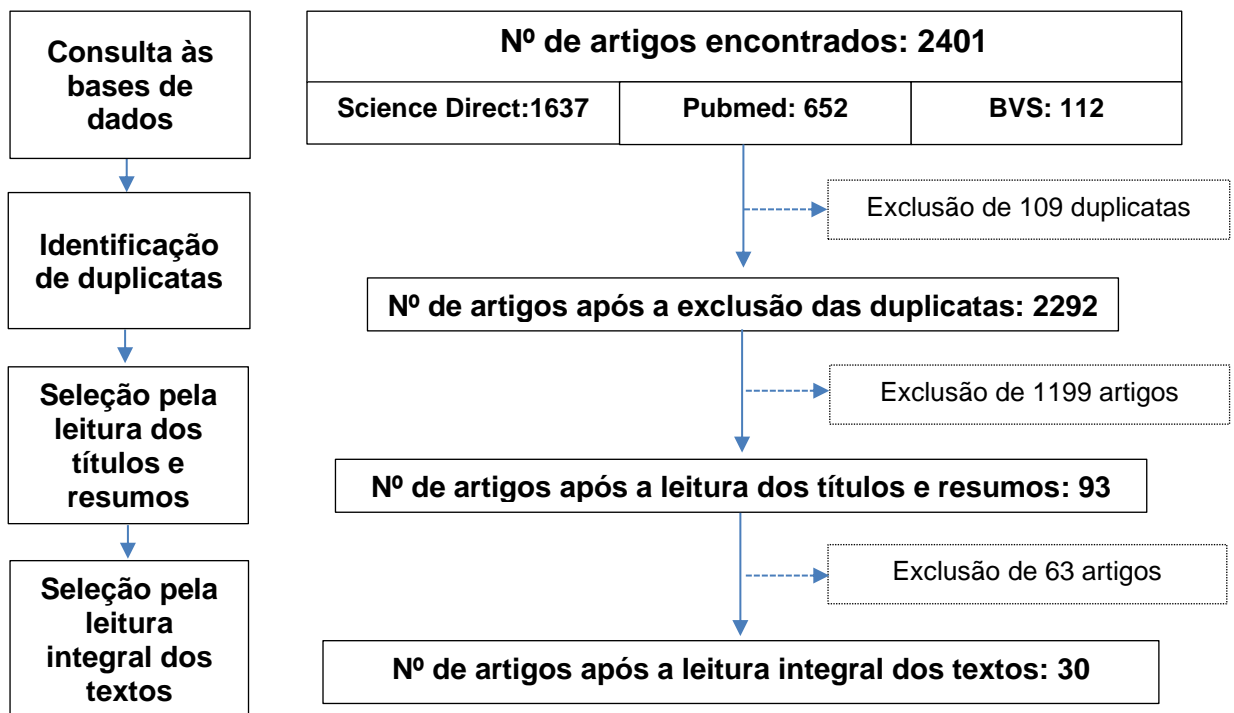
Por fim, foi discutida a prevalência das respectivas doenças no Brasil e os possíveis impactos que o aumento no uso de azitromicina, durante a COVID-19, pode trazer a essa população.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ARTIGOS SELECIONADOS

A busca inicial nas bases de dados resultou num total de 2401 artigos, sendo 1637 (Science Direct), 652 (Pubmed) e 112 (Biblioteca Virtual de Saúde), sendo identificadas 109 duplicatas, as quais foram excluídas. A seleção dos artigos, pela leitura dos títulos e resumos, considerando os critérios de inclusão e exclusão, resultou em 93 artigos para análise na íntegra. Após a leitura, foram selecionados 30 artigos para utilização nesta revisão (Figura 4).

Figura 4. Ilustração representativa do processo metodológico da revisão integrativa da literatura.



Fonte: Próprio autor (2022).

4.2 PATÓGENOS ESTUDADOS

Dos 30 artigos selecionados, sobre patógenos responsáveis por ISTs resistentes à azitromicina, vinte e três artigos estudaram *Neisseria gonorrhoeae* e sete, *Mycoplasma genitalium*.

O diplococo gram-negativo *Neisseria gonorrhoeae* é o causador de gonorreia, segunda infecção bacteriana sexualmente transmissível mais comum no mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimava, para o ano de 2012, 78 milhões de novos casos de gonorreia; para 2020, o número estimado subiu para 82,4 milhões de novos casos entre adolescentes e adultos de 15 a 49 anos em todo o mundo (WHO, 2016; WHO, 2021). No Brasil, estima-se que a prevalência da gonorreia na população dessa faixa etária seja de aproximadamente 1,4%, e que a incidência na população em geral esteja em torno de 500 mil novos casos por ano (BRASIL, 2016; BENZAKEN, 2017).

Tão ou mais preocupante do que o aumento no número de novos casos, é a progressiva resistência desenvolvida por *Neisseria gonorrhoeae* aos antimicrobianos, desde as sulfonamidas usadas inicialmente, às tetraciclinas, penicilinas, quinolonas e macrolídeos (inclusive azitromicina), sendo, por isso, considerado um microrganismo multirresistente. A emergência de cepas de suscetibilidade reduzida às cefalosporinas, consideradas a última linha das opções terapêuticas, originou o termo “supergonorreia” (BENZAKEN, 2017). Casos de supergonorreia já foram notificados no Reino Unido.

A infecção por *Mycoplasma genitalium*, tem sido associada à cervicite feminina, doença inflamatória pélvica, aborto espontâneo, parto prematuro e infertilidade (LIS; ROWHANI-RAHBAR; MANHART, 2015), enquanto em homens está associada à uretrite aguda e crônica (GNANADURAI; FIFER, 2020).

Os estudos sobre incidência e prevalência de *Mycoplasma genitalium* no Brasil e no mundo são poucos e os valores conhecidos são relativamente baixos. Rodrigues et al. observaram infecção apenas em 0,9% da população de dois municípios de Minas Gerais estudada (RODRIGUES et al., 2011) e Christofolini et al. observaram 0,94% de prevalência em estudo realizado em uma cidade no estado de São Paulo, entre mulheres sem queixas clínicas (CHRISTOFOLINI et al., 2012). Em estudos entre pacientes sintomáticos e assintomáticos, mas com suspeita dessa

infecção, os valores são mais elevados: 28,1% em um município do estado da Bahia (CAMPOS et al., 2015); 4,2%, em Pelotas, no Rio Grande do Sul (SILVEIRA et al., 2020) e 6,5% em um município do Amazonas, entre pacientes homens atendidos em um centro de referência para diagnóstico e tratamento de ISTs (SOUZA, et al., 2021).

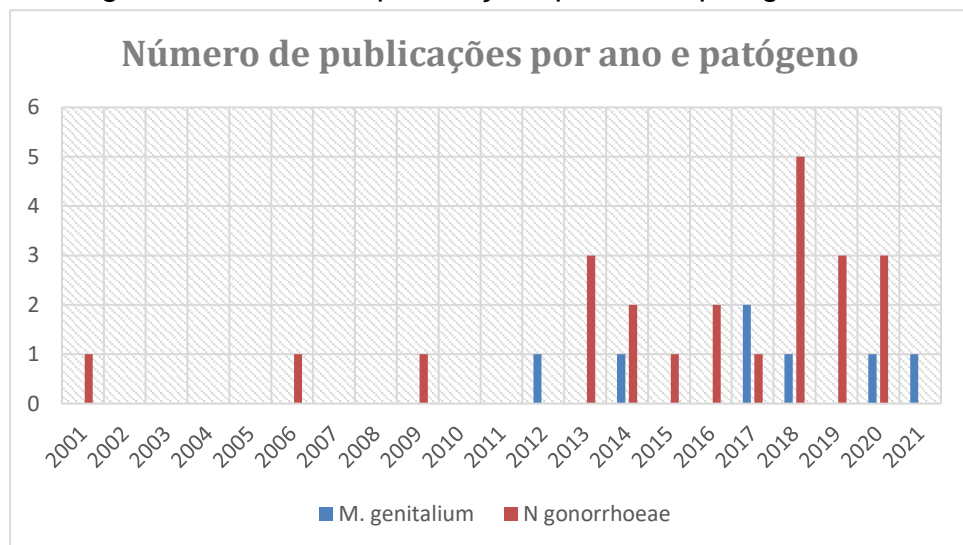
Em revisão sistemática que avalia a prevalência de *Mycoplasma genitalium* em diferentes grupos populacionais, no período compreendido entre 1991 a 2016, Baumann et al. (2018) concluem que, entre homens e mulheres com menos de 25 anos, não chega a 2%, sendo que em amostras da população geral, a prevalência média é de 1,3% em países de maior desenvolvimento e 3,9% em países de menor desenvolvimento. Esses autores, entretanto, consideram que a prevalência dessa bactéria tenha sido subestimada porque a sensibilidade dos NATs (testes de amplificação de ácidos nucleicos) é menor do que se acreditava anteriormente.

Neste sentido, cabe comentar que o *Mycoplasma genitalium* foi isolado pela primeira vez no início da década de 1980, mas as pesquisas populacionais só se tornaram possíveis com o desenvolvimento dos testes de amplificação de ácidos nucleicos (NATs), no início da década de 1990, devido às dificuldades em detectar o microrganismo por cultura. É possível que a necessidade desse tipo de recurso para a detecção do *Mycoplasma genitalium* também contribua ao seu subdiagnóstico na população, tendo em vista que laboratórios de rotina não dispõem desse exame, fato que também contribuiria para o aumento dos casos de ISTs por *Mycoplasma genitalium* resistente aos antibióticos macrolídeos: as deficiências no diagnóstico levam ao uso inadequado de antibióticos e, assim, contribuem para a seleção de cepas bacterianas (VASCONCELOS, 2021). Além disso, a bactéria *Mycoplasma genitalium* pode se apresentar de forma assintomática (SONNENBERG et al., 2015; BRIN et al., 2022). Se essas pessoas usarem inadequadamente azitromicina, que é a primeira linha de tratamento para uretrite causada por *Mycoplasma genitalium* (BRASIL, 2020), estarão expondo a bactéria ao fármaco, contribuindo para o desenvolvimento de mutações genéticas e propiciando a seleção de cepas resistentes (VENTOLA, 2015).

4.3 ANO DE PUBLICAÇÃO, PAÍS/CONTINENTE ONDE OS ESTUDOS FORAM REALIZADOS, PERÍODO ANALISADO E TAMANHO AMOSTRAL

Os 30 estudos selecionados foram publicados entre 2001 e 2021. Na Figura 5, encontram-se os números de publicações por ano e por patógeno. Observa-se que a maior parte dos trabalhos foram publicados a partir de 2013, provavelmente guardando relação com a crescente preocupação mundial com o desenvolvimento de resistência à azitromicina. Também chama a atenção que o artigo mais antigo foi desenvolvido no Brasil (DILLON et al., 2001). Os artigos sobre *Neisseria gonorrhoeae* tiveram como período de estudo os anos de 1998 a 2019, enquanto que os artigos sobre *Mycoplasma genitalium* tiveram como período de análise os anos de 2006 a 2019.

Figura 5. Número de publicações por ano e patógeno.



Fonte: Próprio autor (2022).

Os países onde os estudos se desenvolveram foram: Alemanha (1), África do Sul (1), Argentina (1), Austrália (2), Brasil (3), China (3), Dinamarca (1), Espanha (3), França (1), Groenlândia (1), Holanda (1), Hungria (1), Índia, Paquistão e Butão (1), Itália (1), Irlanda (1), Japão (1), Polônia (1), Rússia (2), Suécia (1), Vietnã (2) e um deles foi realizado em 25 países europeus (Áustria, Bélgica, Croácia, República Tcheca, Dinamarca, Estônia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Islândia, Irlanda, Itália, Letônia, Luxemburgo, Malta, Países Baixos, Noruega, Polônia, Portugal, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, Suécia e Reino Unido). Na Tabela 1 encontram-se

descritos os trabalhos publicados por país, sendo estes agrupados em seus respectivos continentes, tendo em vista que suas populações podem guardar certa semelhança. Numericamente, 14 trabalhos provieram da Europa (46,7%); 9 da Ásia (30,0%); 4 da América (13,3%), sendo 3 do Brasil (10,0%); 2 da Oceania (6,7%) e 1 da África (3,3%).

Todos os trabalhos oriundos dos continentes africano, americano e asiático tratam de *Neisseria gonorrhoeae*. Europa e Oceania tiveram, como objeto de estudo, tanto *Neisseria gonorrhoeae* (8 e 1, respectivamente), quanto *Mycoplasma genitalium* (6 e 1, respectivamente). Esses números, possivelmente, guardam relação com as preocupações sanitárias de cada região.

O número de amostras de cada estudo sobre *N. gonorrhoeae* foi bastante variável, tendo como média 915 amostras por estudo, sendo o menor de 65 amostras (SETHI et al., 2013) e o maior, de 7588 (WILLIAMSON et al., 2019). Foi possível observar que alguns estudos apresentaram uma amostragem muito pequena que pode não ser representativa da população do país ou região.

O número de amostras nos estudos sobre *M. genitalium* também variou, apresentando uma média de 221 amostras por estudo, sendo o menor de 25 amostras (TREVINO et al., 2021) e o maior de 1008 amostras (SALADO-RASMUSSEN; JENSEN, 2014).

Tabela 1. Dados gerais dos artigos agrupados por continente.

| Continente | País (população estudada) | Ano de Publicação | Período Estudado | Número de amostras analisadas | Microorganismo | Autores, ano |
|------------|---------------------------|-------------------|------------------|-------------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| ÁFRICA | África do Sul | 2019 | 2013 a 2014 | 319 | <i>N. gonorrhoeae</i> | RAMBARAN et al., 2019 |
| AMÉRICA | Argentina | 2019 | 2011 a 2016 | 158 | <i>N. gonorrhoeae</i> | GIANECINI et al., 2019 |
| | Brasil | 2001 | 1998 | 81 | <i>N. gonorrhoeae</i> | DILLON et al., 2001 |
| | Brasil | 2013 | 2011 a 2012 | 201 | <i>N. gonorrhoeae</i> | COSTA et al., 2013 |
| | Brasil | 2018 | 2015 a 2016 | 550 | <i>N. gonorrhoeae</i> | BAZZO et al., 2018 |
| ÁSIA | China | 2017 | 2014 a 2015 | 126 | <i>N. gonorrhoeae</i> | JIANG et al., 2017 |
| | China | 2018 | 2015 a 2017 | 379 | <i>N. gonorrhoeae</i> | YAN et al., 2018 |
| | China | 2020 | 2010 a 2017 | 830 | <i>N. gonorrhoeae</i> | WANG et al., 2020 |
| | Índia, Paquistão e Butão | 2013 | 2007 a 2011 | 65 | <i>N. gonorrhoeae</i> | SETHI et al., 2013 |
| | Japão | 2015 | 2010 a 2013 | 677 | <i>N. gonorrhoeae</i> | TANAKA et al., 2015 |
| | Rússia | 2006 | 2004 | 76 | <i>N. gonorrhoeae</i> | VOROBIEVA et al., 2006 |
| | Rússia | 2014 | 2009 a 2012 | 2136 | <i>N. gonorrhoeae</i> | KUBANOVA et al., 2014 |
| | Vietnã | 2013 | 2011 | 108 | <i>N. gonorrhoeae</i> | OLSEN et al., 2013 |
| | Vietnã | 2020 | 2017 a 2019 | 409 | <i>N. gonorrhoeae</i> | ADAMSON et al., 2020 |
| EUROPA | Alemanha | 2018 | 2014 a 2015 | 537 | <i>N. gonorrhoeae</i> | BUDER et al., 2018 |
| | Dinamarca | 2014 | 2006 a 2010 | 1008 | <i>M. genitalium</i> | SALADO-RASMUSSEN; JENSEN, 2014 |
| | Espanha | 2020 | 2013 a 2017 | 2036 | <i>N. gonorrhoeae</i> | SALMERÓN et al., 2020 |
| | Espanha | 2017 | 2013 a 2014 | 74 | <i>M. genitalium</i> | BARBERÁ et al., 2017 |
| | Espanha | 2021 | 2019 | 25 | <i>M. genitalium</i> | TREVIÑO et al., 2021 |
| | Groenlândia | 2012 | 2008 a 2009 | 26 | <i>M. genitalium</i> | GESINK et al., 2012 |
| | França | 2016 | 2013 a 2014 | 970 | <i>N. gonorrhoeae</i> | BELKACEM et al., 2016 |
| | Holanda | 2020 | 2018 a 2019 | 106 | <i>M. genitalium</i> | NUHUIS et al., 2020 |
| | Hungria | 2016 | 2014 | 192 | <i>N. gonorrhoeae</i> | BRUNNER et al., 2016 |
| | Itália | 2009 | 2007 a 2008 | 219 | <i>N. gonorrhoeae</i> | STARNINO; STEFANELLI, 2009 |
| | Irlanda | 2018 | 2014 a 2016 | 609 | <i>N. gonorrhoeae</i> | RYAN et al., 2018 |
| | Polónia | 2014 | 2010 a 2012 | 228 | <i>N. gonorrhoeae</i> | MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2014 |
| | Suécia | 2017 | 2015 a 2015 | 239 | <i>M. genitalium</i> | FORSLUND et al., 2017 |
| | 25 países Europeus | 2018 | 2016 | 2659 | <i>N. gonorrhoeae</i> | DAY et al., 2018 |
| OCEANIA | Austrália | 2018 | 2017 a 2017 | 68 | <i>M. genitalium</i> | COULDWELL et al., 2018 |
| | Australia | 2019 | 2007 a 2018 | 7588 | <i>N. gonorrhoeae</i> | WILLIAMSON et al., 2019 |

Fonte: Próprio autor (2022).

4.4 TIPOS DE ANÁLISE E CRITÉRIOS INTERPRETATIVOS

4.4.1 *Neisseria gonorrhoeae*

Nos estudos sobre a *Neisseria gonorrhoeae* os tipos de análise (Tabela 2) foram o método de diluição em ágar; Etest®, MIC Test Strip® e disco-difusão, todos classificados como Testes de Suscetibilidade aos Antimicrobianos (TSA). Para realização dos Testes de Suscetibilidade aos Antimicrobianos (TSA) de forma

confiável é necessário seguir critérios padronizados para o controle de todo o processo. Como os diferentes tipos de análise nos estudos podem interferir no resultado encontrado, devido à diferença de sensibilidade entre eles, a comparação direta entre resultados de diferentes estudos fica prejudicada.

Tabela 2. Tipos de análise empregados nos artigos sobre *Neisseria gonorrhoeae*.

| Tipo de análise | Autores, ano |
|------------------|--|
| Diluição em ágar | DILLON et al., 2001 KUBANOVA et al., 2014 TANAKA et al., 2015 BRUNNER et al., 2016 JIANG et al., 2017 BAZZO et al., 2018 DAY et al., 2018 YAN et al., 2018 RAMBARAN et al., 2019 GIANECINI et al., 2019 WILLIAMSON et al., 2019 WANG et al., 2020 |
| Etest® | VOROBIEVA et al., 2006 STARNINO; STEFANELLI, 2009 COSTA et al., 2013 SETHI et al., 2013 OLSEN et al., 2013 MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2014 BELKASEN et al. 2016 BUDER et al., 2018 BAZZO et al., 2018 SALMERÓN et al., 2020 |
| MIC Test Strip® | RYAN et al., 2018 |
| Disco-difusão | ADAMSON et al., 2020 |

Fonte: Próprio autor (2022).

Nestes testes, com exceção do teste de disco-difusão, é realizada a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM). A CIM é determinada como a concentração do antimicrobiano que não permite o crescimento macroscópico bacteriano (BRASIL, 2008).

Para a interpretação dos resultados, as bactérias são categorizadas, de acordo com a resposta (crescimento ou não) frente às diferentes concentrações do antimicrobiano. A descrição das categorias sofreu uma breve alteração, como pode ser observado na Tabela 3.

Tabela 3. Descrição das categorias de bactérias, em diferentes referências:

| BRASIL, 2008 | EUCAST, 2019 |
|---|--|
| Sensíveis (S): bactérias que podem ser adequadamente tratadas com a dosagem recomendada para aquele tipo de infecção e para aquela espécie bacteriana. | Sensível, dose padrão (S): quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico utilizando o regime de dosagem padrão do agente. |
| Intermediárias (I): bactérias cujas CIMs são próximas à concentração sérica máxima obtida por aquele antimicrobiano, podendo o uso desse antimicrobiano não exercer o efeito adequado no tratamento da infecção causada por essa bactéria. | Sensível, aumentando exposição (I): quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico porque a exposição foi aumentada ajustando-se o regime de dosagem ou sua concentração no local de infecção; |
| Resistentes (R): bactérias que não são inibidas pelas concentrações do antimicrobiano alcançadas pelas doses habituais. | Resistente (R): quando há alta probabilidade de falha terapêutica mesmo quando há um aumento de exposição. |

Fonte: Próprio autor (2022).

Os diferentes enunciados para cada categoria, entretanto, guardam relação entre si e, por isso, foram considerados equivalentes.

Por outro lado, observou-se que os estudos adotaram diretrizes de comitês distintos, os quais não adotam os mesmos critérios interpretativos na categorização dos resultados conforme pode ser observado na Tabela 4, sendo essa a maior dificuldade para a análise comparativa entre os artigos.

Tabela 4. Critérios interpretativos para classificação de bactérias.

| Classificação | EUCAST (v. 8.0 e anteriores); NCCLS | SRGA; ESSTI; CDC; EUCAST (a partir da v. 8.1) | AGSP; China GASP | CDC |
|---|--|--|------------------------|--------------------------------------|
| Sensível, dose padrão/Sensível (S) | ≤0,25mg/L | ≤0,5 mg/L | - | Diâmetro de inibição de zona > 30 mm |
| Sensível, aumentando exposição/Resistência Intermediária (I) | 0,25>≤0,5mg/L | 0,5>≤1,0 mg/L | - | - |
| Resistente (R) | >0,5mg/L | >1,0mg/L | ≥1,0mg/L | Diâmetro de inibição de zona ≤ 30 mm |

AGSP - Programa Australiano de Vigilância Gonocócica

CDC - Centro de Controle de Doenças

EUCAST - Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana

ESSTI - Vigilância Europeia de Infecções Sexualmente Transmissíveis

NCCLS - Comitê Nacional de Padrões de Laboratório Clínico

SRGA - Grupo de Referência Sueco para Antibióticos

Fonte: Próprio autor (2022).

Ainda há amostras consideradas com alta resistência, que possuem uma CIM $\geq 256\text{mg/L}$, e, apesar dessa concentração não ter sido estabelecida por comitês científicos, estudos passaram a adotá-la mundialmente (CHISHOLM; DAVE; ISON, 2010).

4.4.2 *Mycoplasma genitalium*

Os estudos sobre *Mycoplasma genitalium* utilizaram como tipo de análise o sequenciamento de DNA ou técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) para detecção de genes de resistência à azitromicina. As técnicas de PCR ResistancePlus® e PCR Allplex™ permitem a detecção do microrganismo, além de possibilitarem a detecção de 5 e 6 mutações referentes à resistência à azitromicina, respectivamente. As variações decorrentes de possíveis diferenças de sensibilidade e reprodutibilidade de cada teste não foram consideradas nesse trabalho.

4.5 RESULTADOS ENCONTRADOS

4.5.1 Sexo dos participantes

A maioria dos estudos que apresentavam dados sobre sexo dos participantes demonstraram uma prevalência de amostras do sexo masculino, com porcentagens entre 76% (BARBERÁ et al., 2017) e 100% (COULDWELL et al., 2018; BAZZO et al., 2018), com exceção de um, que apresentou 63% de amostras de pacientes do sexo feminino (GESINK et al., 2012). Isto pode se dar devido a maior probabilidade de manifestações clínicas passarem despercebidas em mulheres, pois a infecção comumente não ocorre na uretra, e não causa o desconforto na micção causado nos pacientes masculinos (QUILLIN; SEIFERT, 2018). Em adição, a infecção gonorreica em mulheres apresenta sintomas mais inespecíficos e podem ser confundidos com

outras infecções como vaginose bacteriana, infecção por fungo, ou ainda, com secreções vaginais fisiológicas (QUILLIN; SEIFERT, 2018).

4.5.2 Percentual de amostras com Resistência Intermediária (I) e Resistentes (R) em estudos com *Neisseria gonorrhoeae*

Em relação à resistência à azitromicina, segundo a OMS, a recomendação de tratamento empírico para ISTs com determinado antimicrobiano deve ser apenas quando a taxa de resistência a ele for menor que 5% (WHO, 2012).

Nas Tabelas 5 e 6 os artigos foram agrupados em função do critério interpretativo adotado.

Tabela 5. Artigos com ponto de corte CIM R>0,5mg/L.

| Autores, ano | País de Origem do Estudo | Período Estudado | Tipo de análise | Nº de amostras analisadas | Critério interpretativo | Amostras com resistência intermediária (I) à azitromicina (%) | Amostras com resistência (R) à azitromicina (%) |
|--|--------------------------|------------------|--|---------------------------|-----------------------------------|---|---|
| DILLON et al., 2001 | Brasil | 1998 | Diluição em Ágar | 81 | CIM 0,25>≤0,5mg/L R> 0,5mg/L* | 28,40% | 0 |
| SETHI et al., 2013 | Índia, Paquistão e Butão | 2007 a 2011 | Etest | 65 | CIM 0,25>≤0,5mg/L R> 0,5mg/L** | 15,40% | 7,70% |
| OLSEN et al., 2013 | Vietnã | 2011 | Etest | 108 | CIM 0,25>≤0,5mg/L R> 0,5mg/L** | 27% | 11% |
| MLYNARCZYK- BONIKOWSKA et al., 2014 | Polônia | 2010 a 2012 | Etest | 228 | CIM 0,25>≤0,5mg/L R> 0,5mg/L** | 2010: 7,1% 2011: 28,3% 2012: 31,5% | 2010:10,7% 2011: 6,5% 2012: 10,2% |
| KUBANOVA et al., 2014 | Rússia | 2009 a 2012 | Diluição em Ágar | 2136 | CIM R> 0,5mg/L** | * | 2009: 2,3% 2010: 4,9% 2011: 16% 2012:17% |
| TANAKA et al., 2015 | Japão | 2010 a 2013 | Diluição em Ágar | 677 | CIM R> 0,5mg/L** | * | 2010: 1,8% 2013: 22,6% Taxa geral: 7% |
| BELKACEM et al., 2016 | França | 2013 a 2014 | Etest | 970 | CIM 0,25>≤0,5mg/L R> 0,5mg/L** | 4,60% | 1% |
| BRUNNER et al., 2016 | Hungria | 2014 | Diluição em Ágar | 192 | CIM 0,25>≤0,5mg/L R> 0,5mg/L** | 21,90% | 30% |
| BUDER et al., 2018 | Alemanha | 2014 a 2015 | Etest | 537 | CIM 0,25>≤0,5mg/L R> 0,5mg/L** | 30,90% | 10,80% |
| DAY et al., 2018 | 25 países Europeus | 2016 | Diluição em Ágar | 2659 | CIM R> 0,5mg/L** | * | 2015: 7,1% 2016: 7,5% |
| RYAN et al., 2018 | Irlanda | 2014 a 2016 | MIC Test Strips (Tiras para teste de CIM) | 609 | CIM 0,25>≤0,5mg/L R> 0,5mg/L** | 25,50% | 17,40% |
| YAN et al., 2018 | China | 2015 a 2017 | Diluição em Ágar | 379 | CIM R> 0,5mg/L** | * | 2015:14% 2016:17% 2017:35% |
| RAMBARAN et al., 2019 | África do Sul | 2013 a 2014 | Diluição em Ágar | 319 | CIM R> 0,5mg/L** | * | 68% |
| GIANECINI et al., 2019 | Argentina | 2011 a 2016 | Diluição em Ágar | 158 | CIM R> 0,5mg/L** | * | 37,30% |

NCCLS*
EUCAST**

Fonte: Próprio autor (2022).

As porcentagens de resistência intermediária à azitromicina encontradas em estudos que consideraram a CIM de 0,25mg/L a 0,5mg/L (Tabela 5), variaram entre 4,6% (BELKACEM, 2016) e 31,5% (MLYNARCZYK-BONIKOWSKA, 2014). As diferenças observadas entre os resultados podem, em parte, decorrer dos tipos de análise empregados, e, mais provavelmente, em função das características de cada população ou grupo populacional estudado.

Neste grupo de estudos (Tabela 5), encontram-se aqueles que apresentaram a maior e a menor taxa de resistência, a saber, 68% (RAMBARAN et al., 2019) e 1% (BELKACEM, 2016), realizados na África do Sul (n=319; período 2013 e 2014) e França (n=970; período 2013 e 2014), respectivamente. A comparação entre os resultados é possível, já que ambos utilizaram o mesmo critério interpretativo e os mesmos períodos de tempo. Os resultados ilustram como os resultados de diferentes localizações/populações distam entre si. Os motivos para isso são variados, como por exemplo, pelos níveis de exposição da população ao fármaco e exposição à agentes mutagênicos. Além disso, quanto maior a circulação de cepas resistentes, maior a probabilidade de transferência de genes de resistência entre as bactérias.

Por outro lado, os resultados provenientes de uma mesma população, submetidos a uma mesma metodologia, mas em anos diferentes, servem para ilustrar o aumento anual nas taxas de resistência intermediária e de resistência à azitromicina ao longo do período de análise (MLYNARCZYK-BONIKOWSKA, 2014; KUBANOVA, 2014; TANAKA, 2015; DAY, 2018; YAN, 2018).

No estudo de Day e colaboradores (2018), realizado em 25 países europeus, foi possível observar um aumento geral de resistência de 7,1% em 2015 para 7,5% em 2016. Os níveis mais altos de resistência à azitromicina em 2015, foram detectados em Portugal (34,5%), Noruega (16,2%) e Islândia (14,3%), e, em 2016, na Grécia (22,0%) e na Irlanda (18,2%).

Neste grupo de estudos, os maiores percentuais de resistência foram encontrados em amostras da África do Sul (68%) (RAMBARAN et al., 2019); Argentina (37,30%) (GIANECINI et al., 2019); China (35%) (YAN et al., 2018); Hungria (30%) (BRUNNER et al., 2016) e Japão (22,6%) (TANAKA et al., 2015).

Tabela 6. Artigos com ponto de corte CIM R>1mg/L ou CIM R≥1mg/L.

| Autores, ano | País de Origem do Estudo | Período Estudado | Tipo de análise | Nº de amostras analisadas | Critério interpretativo | Amostras com resistência intermediária (I) à azitromicina (%) | Amostras com resistência (R) à azitromicina (%) |
|----------------------------------|--------------------------|------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|---|---|
| VOROBIEVA et al., 2006 | Rússia | 2004 | Etest | 76 | CIM 0,5>≤1,0 R> 1,0mg/L* | 14% | 0 |
| STARNINO; STEFANELLI, 2009 | Itália | 2007 a 2008 | Etest | 219 | CIM≥1mg/L** | * | 10% |
| COSTA et al., 2013 | Brasil | 2011 a 2012 | Etest | 201 | CIM≥1mg/L*** | 17,90% | 4,5% |
| JIANG et al., 2017 | China | 2014 a 2015 | Diluição em Ágar | 126 | CIM 0,25>≤1,0 R> 1,0mg/L**** | 33,30% | 28,6% |
| BAZZO et al., 2018 | Brasil | 2015 a 2016 | Diluição em Ágar e Etest | 550 | CIM 0,5>≤1,0 R> 1,0mg/L**** | 8,90% | 6,9% |
| WILLIAMSON et al., 2019 | Austrália | 2007 a 2018 | Diluição em Ágar | 7588 | CIM R ≥1 mg/L***** | * | 2012: 2,5% 2017: 16,1% 2018: 8,2% |
| SALMERÓN et al., 2020 | Espanha | 2013 a 2017 | Etest | 2036 | CIM R> 1mg/L**** | * | 2014: 1,5% 2017: 3,0% Taxa geral 2,6% |
| WANG et al., 2020 | China | 2010 a 2017 | Diluição em Ágar | 830 | CIM R ≥1,0 mg/L***** | * | 17,3% |

SRGA *
ESSTI **
CDC***
EUCAST****
AGSP*****
China-GASP*****

Fonte: Próprio autor (2022).

As porcentagens de resistência intermediária à azitromicina encontradas em estudos que consideraram a CIM de 0,5mg/L a 1mg/L como intermediário e CIM>1,0mg/L ou CIM≥1mg/L resistente (Tabela 6), as taxas variaram de 8,9% (BAZZO et al., 2018) e 33,3% (JIANG et al., 2017) e 2,6% (SALMERÓN et al., 2020) a 28,6% (JIANG et al., 2017), respectivamente, podendo-se interpretar essas diferenças da mesma forma que feito anteriormente, com os resultados apresentados na Tabela 5. Neste grupo de estudos, os maiores percentuais de resistência foram encontrados em amostras da China, com 28,6% (JIANG, 2017) e 17,3% (WANG, 2020), o que pode indicar uma prevalência da resistência da *N. gonorrhoeae* à azitromicina nesse país.

No que diz respeito especificamente aos estudos conduzidos no Brasil, cabem algumas considerações. O primeiro estudo (DILLON et al., 2001), empregou 81 amostras provenientes de Manaus, coletadas no período de 1988 e utilizou como critério de resistência intermediária a faixa de CIM de 0,25mg/L a ≤0,5mg/L e resistência CIM>0,5mg/L, tendo apresentado como resultados 28,4% de amostras com resistência intermediária e nenhuma com resistência.

O segundo estudo (COSTA et al., 2013), empregou 201 amostras isoladas em apenas um centro de referência em Belo Horizonte, coletadas no período de 2011

a 2012 e utilizou como critério para classificação de resistência CIM >1mg/L, tendo apresentado como resultado 4,5% de amostras com resistência. Comparando-se com os resultados do trabalho anterior e considerando os critérios interpretativos, conclui-se que esta população, nesta faixa de tempo, apresenta resistência muito maior.

O estudo mais recente, realizado por Bazzo e colaboradores (2018), empregou 550 amostras coletadas em sete localizações de cinco regiões brasileiras, no período de 2015 a 2016 e utilizou como critério para classificação de resistência CIM >1mg/L, tendo como 6,9% de amostras com resistência. Tendo em vista a abrangência e o tamanho da amostra, esse trabalho é mais representativo em relação à população brasileira, no qual se encontra descrita a primeira vigilância nacional de RAM gonocócica no Brasil, com garantia de qualidade de acordo com os padrões da OMS. Nele também foi possível observar altas taxas de resistência à outros antimicrobianos como tetraciclina, ciprofloxacina e benzilpenicilina e devido a esse aumento de resistência observado no estudo, no Brasil passou a ser adotada a terapia combinada de azitromicina e ceftriaxona em infecções gonocócicas (BRASIL, 2020).

O estudo realizado na Rússia por Kubanova et al. (2014) apresentou uma taxa de resistência por ano de 2,3% (2009), 4,9% (2010), 16% (2011) e 17% (2012), e Yan et al. (2019) na China, verificou que entre o período estudado as porcentagens de resistência à azitromicina foram de 14% (2015), 17% (2016) e 35% (2017). Ambos demonstrando um aumento anual progressivo nas taxas de resistência à azitromicina.

Todos os cinco artigos citados utilizaram critérios que consideraram a bactéria resistente quando apresentou CIM > 0,5mg/L. Os demais dois artigos utilizaram como critério CIM > 1mg/L ou CIM ≥ 1mg/L

Na análise feita por Williamson et al. (2019) na Austrália, foi possível observar que em 2012 a porcentagem de resistência era de 2,5%, aumentando consideravelmente em 2017 com 16,1% e caindo para 8,2% em 2018.

Na Espanha, o estudo de Salmerón et al. (2020), evidenciou que em 2014 a porcentagem de resistência foi de 1,5%, aumentando para 3% em 2017.

Oito artigos relataram a ocorrência de bactérias com alta resistência à azitromicina, sendo os dois com porcentagens mais altas de 10,3% (JIANG et al., 2017) e 7,4% (YAN et al., 2018), da China. Os demais tiveram porcentagens entre 0,13% e 1,8%. Cepas altamente resistentes à azitromicina indicam que este composto

é completamente ineficaz para o tratamento dessas bactérias. Isso pode se tornar um problema pois a terapia dupla foi introduzida justamente para retardar o surgimento de resistência aos poucos antimicrobianos eficazes contra a *Neisseria gonorrhoeae* (CHISHOLM et al., 2015).

Alguns estudos, além de analisarem a resistência da *Neisseria gonorrhoeae* à azitromicina, também puderam verificar a resistência a outros antimicrobianos. Mlynarczyk-Bonikowska et al. (2014), Tanaka et al. (2015), Belkacem et al. (2016), Bazzo et al., (2018), Day et al., (2018), Yan et al., (2019), Gianecini et al., (2019), Wang et al., (2020), demonstram em suas análises que algumas amostras apresentaram resistência à outros antimicrobianos, como tetraciclina, ciprofloxacina, penicilina, e, inclusive, resistência combinada de azitromicina e ceftriaxona (YAN et al., 2018; DAY et al., 2018; GIANECINI et al., 2019; WANG et al., 2020).

Além das considerações já feitas, vale salientar que *Neisseria gonorrhoeae* também pode se apresentar de forma assintomática, (SKALETZ-ROROWSKI et al., 2020; MARTÍN-SÁNCHEZ et al., 2020) e acabar desenvolvendo mecanismos de resistência quando expostas à azitromicina, principalmente quando esta for utilizada de forma irracional, como no contexto pandêmico atual. Porém, além disso, os seres humanos apresentam várias bactérias do gênero *Neisseria* spp. como parte da microbiota própria, podendo essas desenvolverem mecanismos de resistência à antimicrobianos, se tornando um potencial reservatório para genes de resistência (QUILLIN; SEIFERT, 2018), e posteriormente, em caso de infecção com uma forma patogênica, como a *Neisseria gonorrhoeae*, acabar transferindo esses genes (MANOHARAN-BASIL et al., 2021; KARCH; VOGEL; CLAUS, 2015). Um exemplo de gene de resistência é o gene *mef*, que está localizado em plasmídeos e codifica uma bomba de efluxo. Também pode ser citada a resistência mediada por genes *ern*, que codificam enzimas que induzem a metilação de uma adenina presente no 23S rRNA, bloqueando a ligação do macrolídeo ao seu alvo ribossomal. Ambos mecanismos podem ser adquiridos pela bactéria *Neisseria gonorrhoeae* e induzem à resistência à azitromicina (BRASIL, 2020; COSTA-LOURENÇO et al., 2017).

A utilização prévia de azitromicina nos 12 meses anteriores à coleta das amostras foi associada à resistência a esse fármaco (BARBERÁ et al., 2017) e COULDWELL et al., 2018). Seguindo a mesma linha, Treviño e colaboradores (2021) comentam, em seu estudo, que em todos os casos com resistência ao antimicrobiano,

os pacientes tinham feito o seu uso anteriormente. Embora Starnino (2009) e Salado-Rasmussen (2014) não tenham dados sobre utilização anterior de azitromicina, comentam que pode ter acontecido, já que a maioria da população estudada foi considerada de risco (atendidos em clínica de infecções sexualmente transmissíveis e com comportamento sexual de risco), sendo propensa a terem sido contaminadas, e posteriormente tratadas, por alguma dessas infecções. Isso pode mostrar que a exposição à droga tem relevância no desenvolvimento de resistência.

4.5.3 Percentual de amostras com genes de resistência em estudos com *Mycoplasma genitalium*

Além do pequeno número de estudos (sete), 71,4% deles (cinco) foram desenvolvidos com cerca de 100 ou menos indivíduos, o que dificulta conclusões mais gerais. As porcentagens de amostras com genes de resistência variaram de 13%, entre a população do sudeste da Suécia (FORSLUND et al., 2017), a 100%, na Groenlândia (GESINK et al., 2012). Em relação a este último, cabe salientar que, além de ser o mais antigo, também foi o que empregou o menor número de amostras (apenas 26). O estudo com a segunda maior taxa de amostras com genes de resistência, 79,4%, foi desenvolvido entre uma população específica (homens que fazem sexo com homens), em Sidnei, na Austrália, não representando, portanto, a população em geral (COULDWELL et al., 2018).

5 CONCLUSÃO

Conforme o observado, a resistência à azitromicina em bactérias relacionadas à ISTs já é detectada em diversas partes do mundo, existindo mecanismos de resistência identificados que podem ser transferidos entre as bactérias e evidências de que a exposição à droga contribui para o desenvolvimento da resistência. Dessa forma, o uso indiscriminado da azitromicina em terapias para COVID-19 pode causar um aumento nas taxas de resistência de microrganismos como a *Neisseria gonorrhoeae* e o *Mycoplasma genitalium* refletindo em um impacto na saúde pública. Entretanto, esses dados somente poderão ser observados no futuro, quando novos levantamentos de resistência nessas populações forem realizados.

Estudos avaliando a resistência de *Mycoplasma genitalium* pelo mundo demonstraram altas taxas de resistência à azitromicina, porém, no Brasil, mais estudos são necessários para verificar a prevalência de infecção por *Mycoplasma genitalium* e resistência deste microrganismo à azitromicina.

A incidência geral estimada de gonorreia no Brasil é bastante relevante. Por isso, a continuidade de projetos como o SenGono é de grande importância nacional, especialmente para verificar a prevalência da resistência da *Neisseria gonorrhoeae* à azitromicina, entre aqueles submetidos ao “tratamento precoce” da COVID-19 e, portanto, mais propensos ao desenvolvimento de mutações que proporcionem resistência a essas drogas, além de propiciar a seleção de cepas resistentes.

Dessa forma, é fundamental estimular a vigilância, verificar as tendências epidemiológicas desses microrganismos, identificar corretamente os microrganismos causadores de infecções para garantir um tratamento adequado e estimular o uso racional de antimicrobianos para reduzir as chances de desenvolvimento de bactérias resistentes.

REFERENCIAS

ADAMSON, P. C. et al. Trends in antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Hanoi, Vietnam, 2017–2019. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, 5 nov. 2020.

ALIROL, E. et al. Multidrug-resistant gonorrhea: A research and development roadmap to discover new medicines. *PLOS Medicine*, v. 14, n. 7, p. e1002366, 26 jul. 2017.

ALMEIDA, R. da C.; MIRANDA, C. V. de. A IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO NA DISPENSAÇÃO E CONTROLE DE MEDICAMENTOS CLASSIFICADOS COMO ANTIMICROBIANOS. 2020. Disponível em: <<https://fampfaculdade.com.br/wp-content/uploads/2020/08/Artigo-13-A-IMPORT%C3%82NCIA-DO-FARMAC%C3%84UTICO-NA-DISPENSA%C3%87%C3%83O-E-CONTROLE-DE-MEDICAMENTOS-CLASSIFICADOS-COMO.pdf>>. Acesso em: 01 ago. 2021.

ALVES, D. M. DOS S.; EDELWEISS, M. K.; BOTELHO, L. J. Infecções comunitárias do trato urinário: prevalência e susceptibilidade aos antimicrobianos na cidade de Florianópolis. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 11, n. 38, p. 1–12, 19 set. 2016.

AURILIO, C. et al. Multidrug Resistance Prevalence in COVID Area. *Life*, v. 11, n. 7, p. 601, 23 jun. 2021.

BAKHEIT, A. H. H.; AL-HADIYA, B. M. H.; ABD-ELGALIL, A. A. Azithromycin. **Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology**, p. 1–40, 2014.

BAPTISTA, M. G. F. M. (2013). Mecanismos de Resistência aos Antibióticos, monografia (Dissertação de Mestrado) Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa. 42.

BAUMANN, L. et al. Prevalência de *Mycoplasma genitalium* em diferentes grupos populacionais: revisão sistemática e metanálise. *Infecções Sexualmente Transmissíveis* 2018; 94: 255-262. Disponível em <https://sti.bmj.com/content/94/4/255>. Acesso em 16 fev. 2022.

BARBERÁ, M.-J. et al. Mycoplasma genitalium Macrolide and Fluoroquinolone Resistance: Prevalence and Risk Factors Among a 2013–2014 Cohort of Patients in Barcelona, Spain. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 44, n. 8, p. 457–462, ago. 2017.

BAZZO, M. L. et al. First nationwide antimicrobial susceptibility surveillance for Neisseria gonorrhoeae in Brazil, 2015–16. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 7, p. 1854–1861, 4 abr. 2018.

BELKACEM, A. et al. Molecular epidemiology and mechanisms of resistance of azithromycin-resistant Neisseria gonorrhoeae isolated in France during 2013–14. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n. 9, p. 2471–2478, 14 jun. 2016.

BENZAKEN, A.S. Gonorreia no Brasil. Associação Paulista de Medicina. 2017. Disponível em <<https://www.associacaopaulistamedicina.org.br/index.php?/noticia/gonorreia-no-brasil>>. Acesso em 16/02/2022.

BUDER, S. et al. Antimicrobial resistance of Neisseria gonorrhoeae in Germany: low levels of cephalosporin resistance, but high azithromycin resistance. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, 17 jan. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Microbiologia Clínica para o controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 10 – Detecção dos Principais Mecanismos de Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos pelo Laboratório de Microbiologia Clínica/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília: Anvisa, 2020. 160p.: il.10 volumes

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Uso Racional de Antimicrobianos e Resistência Microbiana. Disponível em: <https://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo2/realizacao_testes2.htm>. Acesso em: 16 fev. 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Venda de Medicamentos Industrializados. Disponível em: <<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiMjU0ZmY3YTktMzMwNy00MDRkLTk4>>

MGItMWFjYzM0MzMwNDMwliwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9>. Acesso em: 11 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Pesquisa brasileira sobre resistência do gonococo a medicamentos corrobora dados da OMS e sugere alternativas para o tratamento. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/noticias/pesquisa-brasileira-sobre-resistencia-do-gonococo-medicamentos-corrobora-dados-da-oms-e#:~:text=A%20gonorreia%2C%20causada%20pela%20bact%C3%A9ria,mil%20novos%20casos%20por%20ano.>>. Acesso em: 16 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/i/infecoes-sexualmente-transmissiveis-ist-1/infecoes-sexualmente-transmissiveis-ist>>. Acesso em: 13 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Consenso Sobre o Uso Racional de Antimicrobianos. Brasília, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doenças Infecciosas e Parasitárias. Brasília, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Brasília, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Brasília, 2019.

BRASIL, 2021. Pesquisa Nacional de Saúde. Cerca de 1 milhão de pessoas contraíram infecções sexualmente transmissíveis no Brasil em 2019. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/cerca-de-1-milhao-de-pessoas->

contrairam-infeccoes-sexualmente-transmissiveis-no-brasil-em-2019> Acesso em 12 fev. 2022.

BRIN, C. et al. Clinical, epidemiological and therapeutic characteristics of *Mycoplasma genitalium* infection in a French STI center. *Infectious Diseases Now*, v. 52, n. 1, p. 13–17, fev. 2022.

BRUNNER, A. et al. Emerging azithromycin-resistance among the *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated in Hungary. ***Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials***, v. 15, n. 1, 20 set. 2016.

BRUNTON, L. L. *et. al.* Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

CAMPOS, G. B. et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma hominis* in urogenital tract of Brazilian women. *BMC Infectious Diseases*, v. 15, n. 1, 14 fev. 2015.

CHISHOLM, S. A.; DAVE, J.; ISON, C. A. High-Level Azithromycin Resistance Occurs in *Neisseria gonorrhoeae* as a Result of a Single Point Mutation in the 23S rRNA Genes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 54, n. 9, p. 3812–3816, set. 2010.

CHRISTOFOLINI, D. M. et al. Prevalence of cases of *Mycoplasma hominis* , *Mycoplasma genitalium* , *Ureaplasma urealyticum* and *Chlamydia trachomatis* in women with no gynecologic complaints. *Reproductive Medicine and Biology*, v. 11, n. 4, p. 201–205, 11 jul. 2012.

COULDWELL, D. L. et al. *Mycoplasma genitalium*: high prevalence of resistance to macrolides and frequent anorectal infection in men who have sex with men in western Sydney. ***Sexually Transmitted Infections***, v. 94, n. 6, p. 406–410, 22 mar. 2018.

COSTA, L. M. B. et al. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from patients attending a public referral center for sexually transmitted diseases in Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. ***Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical***, v. 46, n. 3, p. 304–309, jun. 2013.

DA COSTA, A. L. P.; SILVA JUNIOR, A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, p. 45, 23 ago. 2017.

DATASUS, Departamento de Informática do SUS. 2019. MedSUS (Versão 2.1.5) [Aplicativo para dispositivos móveis].

DAY, M. J. et al. Stably high azithromycin resistance and decreasing ceftriaxone susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 25 European countries, 2016. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, dez. 2018.

DERBIE, A. et al. Azithromycin resistant gonococci: a literature review. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 9, n. 1, 18 ago. 2020.

DILLON, J.-A. R. et al. Reduced Susceptibility to Azithromycin and High Percentages of Penicillin and Tetracycline Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* Isolates from Manaus, Brazil, 1998. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 28, n. 9, p. 521–526, set. 2001.

EUCAST: New S, I and R definitions. Disponível em: <<https://www.eucast.org/newsiandr/>>. Acesso em: 16 fev. 2022.

EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. <http://www.eucast.org>.

EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.1, 2018. <http://www.eucast.org>.

FLOSS, M.; DE CAMARGO, T. S.; TOLOTTI, G.; SALDIVA, P. H. N. Cronologia do “tratamento precoce” para COVID-19 no Brasil: desinformação e comunicação do Ministério da Saúde. Disponível em: <<https://mediarxiv.org/kgm65/>>. Acesso em: 13 set 2021.

FORSLUND, O. et al. Mycoplasma genitalium and Macrolide Resistance-associated Mutations in the Skåne Region of Southern Sweden 2015. **Acta Dermato Venereologica**, v. 97, n. 10, p. 1235–1238, 2017.

FURTADO, R. H. M. et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. **The Lancet**, v. 396, n. 10256, p. 959–967, out. 2020.

GESINK, D. C. et al. Mycoplasma genitalium presence, resistance and epidemiology in Greenland. **International Journal of Circumpolar Health**, v. 71, n. 1, p. 18203, 31 jan. 2012.

GIANECINI, R. A. et al. Genome-based epidemiology and antimicrobial resistance determinants of Neisseria gonorrhoeae isolates with decreased susceptibility and resistance to extended-spectrum cephalosporins in Argentina in 2011–16. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 74, n. 6, p. 1551–1559, 28 fev. 2019.

GNANADURAI, R.; FIFER, H. Mycoplasma genitalium: A Review. *Microbiology*, v. 166, n. 1, p. 21–29, 1 jan. 2020.

GOOSSENS, H. et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. **The Lancet**, v. 365, n. 9459, p. 579–587, fev. 2005.

HALLING-SØRENSEN, B. et al. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment- A review. **Chemosphere**, v. 36, n. 2, p. 357–393, jan. 1998.

HINKS, T. S. C. et al. Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomised trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, jul. 2021.

HUTTNER, B. D. et al. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 7, p. 808–810, jul. 2020.

JIANG, F.-X. et al. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Hefei (2014–2015): genetic characteristics of antimicrobial resistance. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, 25 maio 2017.

KAHLER, C. M. Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: future therapeutic options. *Future Microbiology*, v. 13, n. 5, p. 499–501, abr. 2018.

KARCH, A.; VOGEL, U.; CLAUS, H. Role of penA polymorphisms for penicillin susceptibility in *Neisseria lactamica* and *Neisseria meningitidis*. *International Journal of Medical Microbiology*, v. 305, n. 7, p. 729–735, out. 2015.

KEMPER, N. Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecol. Indic*, 8:1-13, 2008.

KIM, Y. A. et al. Changes in Antimicrobial Usage Patterns in Korea: 12-Year Analysis Based on Database of the National Health Insurance Service-National Sample Cohort. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 15 ago. 2018.

KLEIN, E. Y. et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 15, p. E3463–E3470, 26 mar. 2018.

KLEIN, E. Y. et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. **Influenza and Other Respiratory Viruses**, v. 10, n. 5, p. 394–403, 24 jun. 2016.

KUBANOVA, A. et al. Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP) – resistance in *Neisseria gonorrhoeae* during 2009–2012 and NG-MAST genotypes in 2011 and 2012. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, 19 jun. 2014.

LANGFORD, B. J. et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 27, n. 4, p. 520–531, abr. 2021.

LIN, S.-J. et al. Azithromycin modulates immune response of human monocyte-derived dendritic cells and CD4 + T cells. **International Immunopharmacology**, v. 40, p. 318–326, nov. 2016.

LIS, R.; ROWHANI-RAHBAR, A.; MANHART, L. E. Mycoplasma genitalium Infection and Female Reproductive Tract Disease: A Meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. 3, p. 418–426, 21 abr. 2015.

MACHADO, O. V. O. *et al.* (org.). **ANTIMICROBIANOS: revisão geral para graduandos e generalistas**. Fortaleza: Unichristus, 2019. 452 p. Disponível em: <<https://unichristus.edu.br/wp-content/uploads/2020/10/Antimicrobianos-Revis%C3%A3o-Geral-para-Graduandos-e-Generalistas.pdf>>. Acesso em: 11 set. 2021.

MANOHARAN-BASIL, S. S. et al. Evidence of Horizontal Gene Transfer of 50S Ribosomal Genes rplB, rplD, and rplY in *Neisseria gonorrhoeae*. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, 10 jun. 2021.

MAYERS, D. L. *et al.* **Antimicrobial Drug Resistance: mechanisms of drug resistance**, vol. 1. Detroit: Humana Press, 2009. 673 p.

MARTÍN-SÁNCHEZ, M. et al. Clinical presentation of asymptomatic and symptomatic women who tested positive for genital gonorrhoea at a sexual health service in Melbourne, Australia. **Epidemiology and Infection**, v. 148, 2020.

MEGRAUD, F. et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. **Gut**, v. 62, n. 1, p. 34–42, 12 maio 2012.

MLYNARCZYK-BONIKOWSKA, B. et al. Antimicrobial susceptibility/resistance and genetic characteristics of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Poland, 2010–2012. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, 6 fev. 2014.

MORENO, A. DE H.; SILVA, M. F. C. DA; SALGADO, H. R. N. Stability study of azithromycin in ophthalmic preparations. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 2, p. 219–226, jun. 2009.

MUNIZ, B. Farmácias venderam mais de 52 milhões de comprimidos do “kit covid” na pandemia. El Pais.Brasil. 2021. Disponível em: <<https://brasil.elpais.com/brasil/2021-04-21/farmacias-venderam-mais-de-52-milhoes-de-comprimidos-do-kit-covid-na-pandemia.html>>. Acessado em 14/02/2022.

NIJHUIS, R. H. T. et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium and Trichomonas vaginalis including relevant resistance-associated mutations in a single center in the Netherlands. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 40, n. 3, p. 591–595, 7 out. 2020.

OLIVEIRA et al, 2014. Mecanismos de resistência bacteriana a antibióticos na infecção urinária. **Uningá Review**, v. 20, n. 3, pp. 65-71, dez. 2014.

OLSEN, B. et al. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of Neisseria gonorrhoeae isolates from Vietnam, 2011. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, 25 jan. 2013.

OPAS. Histórico da pandemia de COVID-19 - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>>. Acesso em: 01 ago. 2021.

PANI, A. et al. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 2, p. 106053, ago. 2020.

PUBCHEM. **Azithromycin dihydrate**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Azithromycin-dihydrate#section=2D-Structure>>. Acesso em: 01 ago. 2021.

QUILLIN, S. J.; SEIFERT, H. S. Neisseria gonorrhoeae host adaptation and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, v. 16, n. 4, p. 226–240, 12 fev. 2018.

RAMBARAN, S. et al. Resistance Profile of Neisseria gonorrhoeae in KwaZulu-Natal, South Africa Questioning the Effect of the Currently Advocated Dual Therapy. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 46, n. 4, p. 266–270, abr. 2019.

RODRIGUES, M. M. et al. Frequency of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* species in cervical samples. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, v. 31, n. 3, p. 237–241, 18 mar. 2011.

RYAN, L. et al. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology using whole-genome sequencing of *Neisseria gonorrhoeae* in Ireland, 2014–2016: focus on extended-spectrum cephalosporins and azithromycin. ***European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases***, v. 37, n. 9, p. 1661–1672, 7 jun. 2018.

SALADO-RASMUSSEN, K.; JENSEN, J. S. *Mycoplasma genitalium* Testing Pattern and Macrolide Resistance: A Danish Nationwide Retrospective Survey. ***Clinical Infectious Diseases***, v. 59, n. 1, p. 24–30, 11 abr. 2014.

SALMERÓN, P. et al. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Barcelona during a five-year period, 2013 to 2017. ***Eurosurveillance***, v. 25, n. 42, 22 out. 2020.

SANTOS-PINTO, C. D. B.; MIRANDA, E. S.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. O “kit-covid” e o Programa Farmácia Popular do Brasil. ***Cadernos de Saúde Pública***, v. 37, n. 2, 2021.

SARMAH, A.K.; MEYER, M.T. & BOXALL, A.B.A. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (Vas) in the environment. *Chemosphere*, 65:725-759, 2006.

SETHI, S. et al. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from India, Pakistan and Bhutan in 2007–2011. ***BMC Infectious Diseases***, v. 13, n. 1, 24 jan. 2013.

SILVA, R. A. DA et al. Resistência a Antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global. ***Saúde em Debate***, v. 44, n. 126, p. 607–623, set. 2020.

SILVEIRA, M. et al. Prevalence and risk factors associated with *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Mycoplasma genitalium* among women in

Pelotas, Southern Brazil. *International Journal of STD & AIDS*, v. 31, n. 5, p. 432–439, 19 mar. 2020.

SKALETZ-ROROWSKI, A. et al. Sexual behaviour, STI knowledge and Chlamydia trachomatis (CT) and Neisseria gonorrhoeae (NG) prevalence in an asymptomatic cohort in Ruhr-area, Germany: PreYoungGo study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 35, n. 1, p. 241–246, 29 out. 2020.

SONNENBERG, P. et al. Epidemiology of Mycoplasma genitalium in British men and women aged 16–44 years: evidence from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *International Journal of Epidemiology*, v. 44, n. 6, p. 1982–1994, 3 nov. 2015.

SOUZA, F. C. D.; BARONI, M. M. F.; ROESE, F. M. Profile of Antimicrobial Use in the Intensive Care Unit of a Public Hospital. **Revista Brasileira De Farmácia Hospitalar E Serviços De Saúde**, v. 8, no. 4, 04. 2017.

SOUZA, et al. Principais agentes etiológicos identificados em 170 homens com uretrite atendidos na Fundação Alfredo da Matta, Manaus, Amazonas, Brasil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 96, n. 2, p. 176–183, mar. 2021.

STARNINO, S.; STEFANELLI, P. Azithromycin-resistant Neisseria gonorrhoeae strains recently isolated in Italy. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 63, n. 6, p. 1200–1204, 8 abr. 2009.

TACCONELLI, E. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 18, n. 3, p. 318–327, mar. 2018.

TANAKA, M. et al. High Prevalence of Azithromycin-Resistant Neisseria gonorrhoeae Isolates With a Multidrug Resistance Phenotype in Fukuoka, Japan. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 42, n. 6, p. 337–341, jun. 2015.

TREVIÑO, M. et al. Mycoplasma genitalium in Primary Care: Prevalence and azithromycin resistance in Santiago de Compostela Health Care Area. **Revista Española de Quimioterapia**, v. 34, n. 5, p. 496–499, 21 jul. 2021.

VASCONCELOS, R. Chegou a hora de abandonarmos o tratamento sintomáticos para as ISTs, afirma Ricardo Vasconcelos. Agência de Notícias da AIDs. 2021. Disponível em: <<https://agenciaaids.com.br/noticia/chegou-a-hora-de-abandonarmos-o-tratamento-sindromicos-para-as-ists/>>. Acesso em 16/02/2022.

VENTOLA, C. L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. **P & T: a peer-reviewed journal for formulary management**, v. 40, n. 4, p. 277–83, 2015.

VOROBIEVA, V. et al. Antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Arkhangel'sk, Russia. **Sexually Transmitted Infections**, v. 83, n. 2, p. 133–135, 13 set. 2006.

WANG, F. et al. Surveillance and molecular epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Shenzhen, China, 2010–2017. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 23, p. 269–274, dez. 2020.

WHO. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44863/9789241503501_eng.pdf;jsessionid=10654951E0DA4513FF68B8B000B6B7D5?sequence=1>. Acesso em 12 fev. 2022.

WHO. WHO Guidelines for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*. 2016. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246114/9789241549691-eng.pdf>>. Acesso em 16 fev. 2022.

WHO. Multi-drug resistant gonorrhoea. 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/multi-drug-resistant-gonorrhoea>>. Acesso em 16 fev. 2022.

WILLIAMSON, D. A. et al. Trends and Risk Factors for Antimicrobial-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Melbourne, Australia, 2007 to 2018. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 10, out. 2019.

YAN, J. et al. Increasing prevalence of *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to ceftriaxone and resistance to azithromycin in Hangzhou, China (2015–17). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 16 out. 2018.

APÊNDICES

Apêndice A – Características dos estudos sobre *Neisseria gonorrhoeae* incluídos na pesquisa.

| Autores, ano | Título | País de Origem do Estudo | Período Estudado | Tipo de análise | Nº de amostras analisadas | Critério interpretativo | Nº de amostras com resistência intermediária à azitromicina (%) | Nº de amostras com resistência (R) à azitromicina (%) | Nº de amostras com alta resistência - CIM \geq 256 mg/L (%) | Sexo prevalente |
|----------------------------|---|--------------------------|-------------------|------------------------------------|---------------------------|--|---|---|---|-----------------|
| DILLON et al., 2001 | Reduced susceptibility to azithromycin and high percentages of penicillin and tetracycline resistance in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates from Manaus, Brazil, 1998 | Brasil | 05/1998 - 09/1998 | Método de Diluição em Ágar | 81 | National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) - CIM S \leq 0,25mg/L 0,25>I \leq 0,5mg/L R> 0,5mg/L | 23 (28,4%) | * | * | * |
| VOROBIEVA et al., 2006 | Antibiotic susceptibility of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in Arkhangelsk, Russia | Rússia | 06/2004 - 11/2004 | Teste de Suscetibilidade por Etest | 76 | Grupo de Referência Sueco para Antibióticos (SRGA) - CIM S \leq 0,5mg/L 0,5>I \leq 1,0mg/L R> 1,0mg/L | 11 (14%) | * | * | 89% masculino |
| STARNINO; STEFANELLI, 2009 | Azithromycin-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> strains recently isolated in Italy. | Itália | 01/2007 - 06/2008 | Teste de Suscetibilidade por Etest | 219 | European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI) - CIM \geq 1mg/L | * | 22 (10%) | 4 (1,8%) | 90% masculino |
| COSTA et al., 2013 | Antimicrobial susceptibility of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates from patients attending a public referral center for sexually transmitted diseases in Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil | Brasil | 03/2011 - 02/2012 | Teste de Suscetibilidade por Etest | 201 | Centers for Disease Control (CDC) - CIM 0,5>I<1mg/L R \geq 1mg/L | 36 (17,9%) | 9 (4,5%) | * | 95% masculino |
| SETHI et al., 2013 | Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates from India, Pakistan and Bhutan in 2007-2011. | Índia, Paquistão e Butão | 2007-2011 | Teste de Suscetibilidade por Etest | 65 | Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) - CIM S \leq 0,25mg/L 0,25>I \leq 0,5mg/L R> 0,5mg/L | 10 (15,4%) | 5 (7,7%) | * | 92,3% masculino |
| OLSEN et al., 2013 | Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates from Vietnam, 2011 | Vietnã | 01/2011 - 09/2011 | Teste de Suscetibilidade por Etest | 108 | Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) - CIM S \leq 0,25mg/L 0,25>I \leq 0,5 R> 0,5mg/L | 29 (27%) | 12 (11%) | * | 78,7% masculino |

| Autores, ano | Título | País de Origem do Estudo | Período Estudado | Tipo de análise | Nº de amostras analisadas | Critério interpretativo | Nº de amostras com resistência intermediária à azitromicina (%) | Nº de amostras com resistência (R) à azitromicina (%) | Nº de amostras com alta resistência - CIM ≥ 256 mg/L (%) | Sexo prevalente |
|---|---|--------------------------|-------------------|------------------------------------|---------------------------|--|---|---|--|-----------------|
| MLYNARCZY K- BONIKOWSKA et al., 2014 | Antimicrobial susceptibility/resistance and genetic characteristics of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates from Poland, 2010-2012. | Polônia | 10/2010 - 12/2012 | Teste de Suscetibilidade por Etest | 228 | Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) - CIM S≤0,25mg/L 0,25>I≤0,5 R> 0,5mg/L | 2010: 7,1% 2011: 28,3% 2012: 31,5% | 2010:10,7% 2011: 6,5% 2012: 10,2% | * | 85,1% masculino |
| KUBANOVA et al., 2014 | Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP)--resistance in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> during 2009-2012 and NG-MAST genotypes in 2011 and 2012 | Rússia | 01/2009 - 12/2012 | Método de Diluição em Ágar | 2136 | Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) - CIM S≤0,25mg/L 0,25>I≤0,5mg/L R> 0,5mg/L | * | 2009: 2,3% 2010: 4,9% 2011: 16% 2012:17% | * | 77% masculino |
| TANAKA et al., 2015 | High Prevalence of Azithromycin-Resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Isolates With a Multidrug Resistance Phenotype in Fukuoka, Japan. | Japão | 01/2010- 12/2013 | Método de Diluição em Ágar | 677 | Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) - CIM S≤0,25mg/L 0,25>I≤0,5mg/L R> 0,5mg/L | * | 2010: 1,8% 2013: 22,6% Taxa geral: 7% | * | * |
| BELKACEM et al., 2016 | Molecular epidemiology and mechanisms of resistance of azithromycin-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolated in France during 2013-14. | França | 04/2013 - 03/2014 | Teste de Suscetibilidade por Etest | 970 | Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) - CIM S≤0,25mg/L 0,25>I≤0,5mg/L R> 0,5mg/L | 45 (4,6%) | 9 (1%) | * | * |
| BRUNNER et al., 2016 | Emerging azithromycin-resistance among the <i>Neisseria gonorrhoeae</i> strains isolated in Hungary. | Hungria | 2014 | Método de Diluição em Ágar | 192 | Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) - CIM S≤0,25mg/L 0,25>I≤0,5mg/L R> 0,5mg/L | 42 (21,9%) | 58 (30%) | * | 85% masculino |
| JIANG et al., 2017 | Antimicrobial susceptibility of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates from Hefei (2014-2015): genetic characteristics of antimicrobial resistance. | China | 01/2014 - 11/2015 | Método de Diluição em Ágar | 126 | Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) - CIM S≤0,25mg/L 0,25>I<1mg/L R≥ 1mg/L | 42 (33,3%) | 36 (28,6%) | 13 (10,3%) | * |

| Autores, ano | Título | País de Origem do Estudo | Período Estudado | Tipo de análise | Nº de amostras analisadas | Critério interpretativo | Nº de amostras com resistência intermediária à azitromicina (%) | Nº de amostras com resistência (R) à azitromicina (%) | Nº de amostras com alta resistência - CIM ≥ 256 mg/L (%) | Sexo prevalente |
|-----------------------|--|--------------------------|-------------------|---|---------------------------|--|---|---|---|-----------------|
| BUDER et al., 2018 | Antimicrobial resistance of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in Germany: low levels of cephalosporin resistance, but high azithromycin resistance. | Alemanha | 04/2014 - 12/2015 | Teste de Suscetibilidade por Etest | 537 | Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) - CIM $S \leq 0,25$ mg/L $0,25 > I \leq 0,5$ mg/L $R > 0,5$ mg/L | 166 (30,9%) | 58 (10,8%) | 1 (0,19%) | 90,0% masculino |
| BAZZO et al., 2018 | First nationwide antimicrobial susceptibility surveillance for <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in Brazil, 2015-16. | Brasil | 10/2015 - 12/2016 | Método de Diluição em Ágar e Teste de Susceptibilidad e por Etest | 550 | Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) - CIM $S \leq 0,25$ mg/L $0,25 > I < 1$ mg/L $R \geq 1$ mg/L | 49 (8,9%) | 38 (6,9%) | * | 100% masculino |
| DAY et al., 2018 | Stably high azithromycin resistance and decreasing ceftriaxone susceptibility in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in 25 European countries, 2016. | 25 países Europeus | 2016 | Método de Diluição em Ágar | 2659 | Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) - CIM $S \leq 0,25$ mg/L $R > 0,5$ mg/L | * | 2015: 7,1% 2016: 7,5% | 2015: 5 (0,2%) 2016: 7 (0,3%) | 85,1% masculino |
| RYAN et al., 2018 | Antimicrobial resistance and molecular epidemiology using whole-genome sequencing of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in Ireland, 2014-2016: focus on extended-spectrum cephalosporins and azithromycin. | Irlanda | 2014 - 2016 | MIC Test Strips (Tiras para teste de CIM) | 609 | Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) - CIM $S \leq 0,25$ mg/L $0,25 > I \leq 0,5$ $R > 0,5$ mg/L | 155 (25,5%) | 106 (17,4%) | 7 (1,1%) | 90% masculino. |
| YAN et al., 2018 | Increasing prevalence of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> with decreased susceptibility to ceftriaxone and resistance to azithromycin in Hangzhou, China (2015-17). | China | 01/2015 - 12/2017 | Método de Diluição em Ágar | 379 | Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) - CIM $S \leq 0,25$ mg/L $R > 0,5$ mg/L | * | 2015:14% 2016:17% 2017:35% | 28 (7,4%) | * |
| RAMBARAN et al., 2019 | Resistance Profile of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in KwaZulu-Natal, South Africa Questioning the Effect of the Currently Advocated Dual Therapy. | África do Sul | 09/2013 - 12/2014 | Método de Diluição em Ágar | 319 | Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) - CIM $S \leq 0,25$ mg/L $R > 0,5$ mg/L | * | 217 (68%) | * | 77,7% masculino |

| Autores, ano | Título | País de Origem do Estudo | Período Estudado | Tipo de análise | Nº de amostras analisadas | Critério interpretativo | Nº de amostras com resistência intermediária à azitromicina (%) | Nº de amostras com resistência (R) à azitromicina (%) | Nº de amostras com alta resistência - CIM ≥ 256 mg/L (%) | Sexo prevalente |
|-------------------------|--|--------------------------|-------------------|------------------------------------|---------------------------|---|---|---|---|-----------------|
| GIANECINI et al., 2019 | Genome-based epidemiology and antimicrobial resistance determinants of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates with decreased susceptibility and resistance to extended-spectrum cephalosporins in Argentina in 2011-16. | Argentina | 2011 - 2016 | Método de Diluição em Ágar | 158 | Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) - CIM S \leq 0,25mg/L R $>$ 0,5mg/L | * | 59 (37,3%) | * | 87,3% masculino |
| WILLIAMSON et al., 2019 | Trends and Risk Factors for Antimicrobial-Resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , Melbourne, Australia, 2007 to 2018. | Australia | 01/2007 - 12/2018 | Método de Diluição em Ágar | 7588 | Australian Gonococcal Surveillance Program (AGSP) - CIM R \geq 1 mg/L | * | 2012: 2,5% 2017: 16,1% 2018: 8,2% | 10 (0,13%) | 91,8% masculino |
| SALMERÓN et al., 2020 | Antimicrobial susceptibility of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in Barcelona during a five-year period, 2013 to 2017. | Espanha | 2013 - 2017 | Teste de Suscetibilidade por Etest | 2036 | Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) - CIM S \leq 0,25 R $>$ 1mg/L | * | 2014: 1,5% 2017: 3,0% Taxa geral 2,6% | 16 (0,78%) | 95,4% masculino |
| ADAMSON et al., 2020 | Trends in antimicrobial resistance in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in Hanoi, Vietnam, 2017-2019 | Vietnã | 2017 - 2019 | Método de Disco Difusão | 409 | Centers for Disease Control (CDC) (Diâmetro de inibição de zona \leq 30 mm = R) | * | 122 (30%) | * | 88% masculino |
| WANG et al., 2020 | Surveillance and molecular epidemiology of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates in Shenzhen, China, 2010-2017. | China | 2010 - 2017 | Método de Diluição em Ágar | 830 | Programa de Vigilância de Suscetibilidade Antimicrobiana Gonocócica da China (China-GASP) - CIM R \geq 1,0 mg/L | * | 17,30% | * | 93,8% masculino |

* dados não relatados no estudo

Apêndice B – Características dos estudos sobre *Mycoplasma genitalium* incluídos na pesquisa.

| Autores, ano | Título | País de origem do estudo | Período Estudado | Tipo de análise | Nº de amostras analisadas | Nº de amostras com genes de resistência (%) | Sexo |
|--------------------------------|--|---------------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------------|--|----------------|
| GESINK et al., 2012 | <i>Mycoplasma genitalium</i> presence, resistance and epidemiology in Greenland. | Groenlândia | 07/2008 - 11/2009 | Sequenciamento de DNA | 26 | 26 (100%) | 63% feminino |
| SALADO-RASMUSSEN; JENSEN, 2014 | <i>Mycoplasma genitalium</i> testing pattern and macrolide resistance: a Danish nationwide retrospective survey. | Dinamarca | 01/2006 - 12/2010 | Sequenciamento de DNA | 1008 | 385 (38%) | * |
| FORSLUND et al., 2017 | <i>Mycoplasma genitalium</i> and Macrolide Resistance-associated Mutations in the Skåne Region of Southern Sweden 2015. | Suécia | 10/2015 - 12/2015 | Sequenciamento de DNA | 239 | 31 (13%) | * |
| BARBERÁ et al., 2017 | <i>Mycoplasma genitalium</i> Macrolide and Fluoroquinolone Resistance: Prevalence and Risk Factors Among a 2013-2014 Cohort of Patients in Barcelona, Spain. | Espanha | 02/2013 - 03/2014 | Sequenciamento de DNA | 74 | 26 (35%) | 76% masculino |
| COULDWELL et al., 2018 | <i>Mycoplasma genitalium</i> : high prevalence of resistance to macrolides and frequent anorectal infection in men who have sex with men in western Sydney | Austrália | 02/2017 - 05/2017 | PCR ResistancePlus® | 68 | 54 (79,4%) | 100% masculino |
| NIJHUIS et al., 2020 | Prevalence of <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> and <i>Trichomonas vaginalis</i> including relevant resistance-associated mutations in a single center in the Netherlands | Holanda | 12/2018 - 05/2019 | Sequenciamento de DNA | 106 | 43 (40,6%) | * |
| TREVIÑO et al., 2021 | <i>Mycoplasma genitalium</i> in Primary Care: Prevalence and azithromycin resistance in Santiago de Compostela Health Care Area | Espanha | 2019 | PCR Allplex™ | 25 | 5 (20%) | * |

* dados não relatados no estudo

