

Edição XXIII

Ginecologia e Obstetrícia

Capítulo 31

INFECCÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEL NA ERA DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

RAFAELA ALONSO VICTOR¹
SABRINA MAURA DE LIMA DA SILVA¹

¹Discente - Medicina Universidade Municipal de São Caetano do Sul.

Palavras-chave: Infecções Sexualmente Transmissíveis; Resistência; Resistência Antimicrobiana.

INTRODUÇÃO

As infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) estão entre os problemas de saúde pública mais comum em todo o mundo e merece um olhar diferenciado. São causadas por vírus, bactérias ou outros microrganismos e transmitidas, principalmente, por meio de contato sexual (oral, vaginal ou anal) sem o uso de preservativo com um indivíduo que esteja infectado, ou por transmissão vertical, que pode acontecer durante a gestação, parto ou amamentação. (SANTOS *et al.*, 2015; BRASIL, 2023).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que aproximadamente 1 milhão de pessoas são infectadas diariamente por clamídia, gonorreia, sífilis e tricomoníase, mesmo diante da existência de opções terapêuticas e medidas preventivas eficazes. Cabe ressaltar que o tratamento inadequado dessas infecções, somado ao uso excessivo de antimicrobianos, pode resultar no desenvolvimento de resistência aos fármacos, o que limita a conduta terapêutica e aumenta a morbimortalidade (PINTO *et al.*, 2018; UNEMO, *et al.*, 2017).

Neste contexto o aumento crescente da resistência microbiana representa um desafio global significativo, pois reduz a eficácia das terapias convencionais e eleva os custos com tratamento para os sistemas de saúde (WHO, 2023). Esse cenário grave decorre do fato que diversas bactérias, antes vulneráveis, deixaram de responder aos esquemas terapêuticos habituais. Dentre as espécies que desenvolveram essa capacidade, destacam-se os agentes etiológicos da clamídia e da gonorreia, causadas pelas bactérias *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*, com especial atenção para a *N. gonorrhoeae*, que atualmente exibe resistência a praticamente todas as classes de antibióticos disponíveis (SOUZA *et al.*, 2014; PASCOAL *et al.*,

2021; UNEMO *et al.*, 2017; ASSIS *et al.*, 2021).

É evidente que o uso de fármacos antimicrobianos revolucionou o tratamento das doenças infecciosas. No entanto, impulsionadas por processos evolutivos, as bactérias expressam diversos mecanismos moleculares capazes de neutralizar a ação dos antibióticos, inviabilizando a eficácia das terapias convencionais (TAVARES, 2014; COSTA; SILVA JÚNIOR, 2017). Dentre os principais mecanismos, incluem-se o desenvolvimento de um alvo estruturalmente modificado, alterações na permeabilidade da membrana bacteriana, a produção de enzimas degradadoras e a atividade de bombas de efluxo, responsáveis por expulsar os agentes inibidores de dentro da célula bacteriana para impedir a ação da droga (RATTI *et al.*, 2009; BECEIRO *et al.*, 2013; KAPOOR *et al.*, 2017).

Apesar da criação dos antimicrobianos ser um dos maiores avanços da medicina moderna, enfermidades como a sífilis e outras infecções, podem voltar a apresentar altas taxas de letalidade, remetendo à era pré-antibiótica (SUTHERLAND, 2017a). Deste modo, a resistência antimicrobiana foi classificada pela OMS como uma das dez principais ameaças globais à saúde pública e diante da gravidade desse cenário, a própria OMS, em parceria com o Ministério da Saúde, instituiu a Semana Mundial de Conscientização sobre a Resistência aos Antimicrobianos, celebrada anualmente entre os dias 18 e 25 de novembro para engajar a sociedade e os profissionais de saúde no enfrentamento do problema (BRASIL, 2024).

EPIDEMIOLOGIA

A propagação das ISTs permanece como um desafio crítico de saúde pública, tanto no cenário brasileiro quanto no global. Tais patolo-

gias exercem impactos na saúde sexual e reprodutiva, manifestando-se por meio de complicações graves, como infertilidade, cancro e complicações na gravidez, além do estigma social associado a essas patologias. A Organização Mundial da Saúde, estimativa que em 2020 houve 374 milhões de novas infecções em indivíduos na faixa etária de 15 a 49 anos, considerando as ISTs curáveis: clamídia, gonorreia, sífilis e tricomoníase, com isso é possível observar a magnitude do problema (WHO, 2024).

Ao longo da série histórica de 2014 a 2024, a taxa de detecção de sífilis adquirida apresentou crescimento contínuo até 2019, alcançando a marca de 79,4 casos por 100 mil habitantes. Embora tenha ocorrido uma redução de 23,2% em 2020, reflexo direto das alterações no fluxo de assistência durante a pandemia de Covid-19, os anos subsequentes são marcados pela retomada da ascensão da infecção. Após um incremento expressivo de 35,7% entre 2020 e 2021, a curva de crescimento apresentou desaceleração, com variações de 12,5% e 3,2% nos períodos de 2022-2023 e 2023-2024, respectivamente (BRASIL, 2025). Diante desse cenário, há o aumento no uso de antibioticoterapia para tratamento, favorecendo o desenvolvimento da resistência bacteriana. Na Região das Américas, estima-se que uma em cada sete infecções já apresenta resistência aos antimicrobianos mesmo com medidas cientificamente comprovadas de prevenção as ISTs (OPAS, 2025).

A resistência antimicrobiana (RAM) configura-se, portanto, como uma ameaça sanitária emergente. Dados apontam que, entre 2018 e 2023, houve um aumento superior a 40% na resistência entre os fármacos monitorados, com uma taxa de crescimento anual situada entre 5% e 15%. Associa-se que o uso indiscriminado de azitromicina e outros antibióticos durante a pandemia da Covid-19 pode ter contribuído com a elevação dessas taxas. A gravidade da

RAM no Brasil é corroborada por números alarmantes: o país registra cerca de 34 mil óbitos anuais atribuíveis diretamente à resistência, além de 138 mil mortes associadas ao problema. Somam-se a isso cerca de 221 mil óbitos anuais decorrentes de infecções bacterianas e 400 mil casos de sepse, evidenciando a gravidade do problema e a urgência de estratégias eficazes de controle (BRASIL, 2024; BENZAKEN *et al.*, 2023).

MECANISMO DE RESISTÊNCIA DAS ISTs

A RAM é definida como a capacidade adquirida por microrganismos de sobreviver ou multiplicar-se na presença de concentrações de antimicrobianos previamente eficazes para sua eliminação. Esse fenômeno pode ocorrer por mutações espontâneas no material genético ou pela aquisição de genes de resistência por mecanismos de transferência horizontal, resultando na redução da eficácia terapêutica e no aumento da ocorrência de falhas no tratamento das infecções (WHO, 2024; GIACANI *et al.*, 2025).

O surgimento e a disseminação da resistência antimicrobiana estão fortemente relacionados à pressão seletiva exercida pelo uso inadequado dos antibióticos. A utilização indiscriminada desses medicamentos, incluindo prescrição inadequada, automedicação, interrupção precoce do tratamento e uso excessivo de antimicrobianos em diferentes contextos, favorece a sobrevivência e a propagação de cepas resistentes. Em ISTs, esse cenário é particularmente preocupante devido à elevada transmissibilidade dos agentes infecciosos e à frequente adoção de tratamento empírico antes da confirmação microbiológica (WHO, 2024; GIACANI *et al.*, 2025).

Atualmente, a resistência antimicrobiana é reconhecida como uma das maiores ameaças globais à saúde pública. Entre as ISTs bacterianas, a gonorreia representa o exemplo mais preocupante, uma vez que a bactéria *Neisseria gonorrhoeae* desenvolveu resistência sucessiva à maioria das classes de antibióticos utilizadas ao longo das últimas décadas, incluindo penicilinas, tetraciclina, macrolídeos e fluoroquinolonas (GIACANI *et al.*, 2025). A Organização Mundial da Saúde (OMS) alerta que a crescente disseminação de cepas resistentes compromete as opções terapêuticas disponíveis e aumenta o risco de infecções persistentes, complicações clínicas e continuidade da transmissão na comunidade (WHO, 2024). Dessa forma, o monitoramento contínuo dos perfis de resistência, associado ao uso racional de antimicrobianos e ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, constitui uma medida essencial para o controle das ISTs na atualidade (WHO, 2024; GIACANI *et al.*, 2025).

NEISSERIA GONORRHOEAE E A RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

A *Neisseria gonorrhoeae* representa um dos principais exemplos de resistência antimicrobiana entre as infecções sexualmente transmissíveis bacterianas. Esse patógeno possui elevada capacidade de adquirir material genético do meio externo, favorecendo a transferência horizontal de genes e a rápida adaptação diante da pressão seletiva exercida pelo uso de antibióticos. Como consequência, ao longo das últimas décadas, a bactéria desenvolveu resistência ou redução de sensibilidade a praticamente todas as classes antimicrobianas utilizadas no tratamento da gonorreia, incluindo penicilinas, tetraciclina, fluoroquinolonas, macrolídeos e, mais recentemente, cefalosporinas de espectro

estendido (GIACANI *et al.*, 2025; WHO, 2024c).

Entre os mecanismos clássicos de resistência, destaca-se a produção de β -lactamases, enzimas capazes de hidrolisar o anel β -lactâmico da penicilina, tornando esse antibiótico ineficaz. Além disso, mutações cromossômicas também contribuem para a resistência às penicilinas, especialmente por alterações nas proteínas ligadoras de penicilina. A proteína PBP2, codificada pelo gene *penA*, é particularmente importante, pois alterações nesse gene reduzem a afinidade da bactéria pelas cefalosporinas, incluindo cefixima e ceftriaxona. Alelos mosaico de *penA*, como o *penA* 60.001, foram associados a cepas com resistência ou sensibilidade reduzida à ceftriaxona, sendo um dos principais marcadores moleculares de preocupação na atualidade (FELÁNDEZ-GARCÍA *et al.*, 2022; GIACANI *et al.*, 2025).

Outro mecanismo relevante é a superexpressão de bombas de efluxo, principalmente relacionada a alterações no sistema regulado pelo gene *mtrR*. Essas bombas reduzem a concentração intracelular de diferentes antimicrobianos, contribuindo para menor suscetibilidade a penicilinas, macrolídeos e cefalosporinas. De forma complementar, alterações em porinas da membrana externa, especialmente associadas ao gene *porB*, dificultam a entrada de antibióticos na bactéria. A combinação entre redução da entrada do fármaco, aumento da expulsão por bombas de efluxo e alterações no alvo antimicrobiano favorece fenótipos de multirresistência (FELÁNDEZ-GARCÍA *et al.*, 2022).

A resistência às fluoroquinolonas, como o ciprofloxacino, ocorre principalmente por mutações nos genes *gyrA* e *parC*, que codificam, respectivamente, subunidades da DNA girase e da topoisomerase IV. Essas enzimas são alvos

das fluoroquinolonas, e suas alterações reduzem a capacidade do antibiótico de interferir na replicação bacteriana. Por esse motivo, o ciprofloxacino deixou de ser recomendado empiricamente em muitos países, embora possa ser utilizado em contextos específicos quando testes moleculares demonstram ausência de mutações associadas à resistência (FELÁNDEZ-GARCÍA *et al.*, 2022; CDC, 2024).

Os principais antibióticos afetados pela resistência da *N. gonorrhoeae* incluem penicilina, tetraciclina, ciprofloxacino, azitromicina, cefixima e ceftriaxona. A perda progressiva dessas opções terapêuticas tornou a ceftriaxona intramuscular a principal terapia de primeira linha para infecções gonocócicas não complicadas (CDC, 2024). No entanto, relatos de cepas com sensibilidade reduzida ou resistência à ceftriaxona, especialmente associadas a falhas terapêuticas em infecções faríngeas, reforçam a preocupação global com a possibilidade de gonorreia de difícil tratamento (WHO, 2024; GIACANI *et al.*, 2025). A faringe constitui um sítio particularmente relevante, tanto por apresentar menor penetração tecidual de alguns antimicrobianos quanto por favorecer trocas genéticas com espécies comensais de *Neisseria*, funcionando como reservatório potencial de genes de resistência (GIACANI *et al.*, 2025).

Dessa forma, a resistência antimicrobiana da *N. gonorrhoeae* resulta de múltiplos mecanismos combinados, envolvendo produção enzimática, modificação de alvos, redução da permeabilidade da membrana, aumento do efluxo bacteriano e mutações em genes essenciais à ação dos antibióticos (FELÁNDEZ-GARCÍA *et al.*, 2022). Esse perfil torna a gonorreia uma das ISTs bacterianas mais preocupantes na era da resistência microbiana e justifica a necessidade de vigilância epidemiológica contínua, testagem de suscetibilidade sempre que possí-

vel e desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas (WHO, 2024; CDC, 2024; GIACANI *et al.*, 2025).

TREPONEMA PALLIDUM E A RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Diferentemente da *Neisseria gonorrhoeae*, o *Treponema pallidum*, agente etiológico da sífilis, ainda não apresenta evidências consolidadas de resistência clínica significativa à penicilina. Por esse motivo, a penicilina G benzatina permanece como tratamento de primeira linha para a maioria dos casos de sífilis, sendo considerada altamente eficaz para a resolução clínica da infecção e prevenção de complicações tardias (WHO, 2016).

Apesar disso, a resistência aos macrolídeos, especialmente à azitromicina, tornou-se uma preocupação relevante. Esse fenômeno está relacionado principalmente a mutações pontuais no gene que codifica o RNA ribossomal 23S, em especial as mutações A2058G e A2059G. Essas alterações modificam o sítio de ligação dos macrolídeos no ribossomo bacteriano, reduzindo a ação da azitromicina e favorecendo falhas terapêuticas quando esse antibiótico é utilizado (LIEBERMAN *et al.*, 2024).

Estudos recentes demonstram elevada frequência dessas mutações em diferentes regiões, especialmente da mutação A2058G, atualmente considerada a alteração genética mais frequentemente associada à resistência aos macrolídeos em *T. pallidum* (LIEBERMAN *et al.*, 2024). Dessa forma, a azitromicina não deve ser considerada uma opção segura para o tratamento da sífilis em locais com alta prevalência de resistência aos macrolídeos. Assim, embora a sífilis não apresente o mesmo perfil de multirresistência observado na gonorreia, a disseminação de cepas resistentes à azitromicina reforça a necessidade de vigilância molecular, uso racional de

antimicrobianos e manutenção da penicilina como principal estratégia terapêutica (WHO, 2016; LIEBERMAN *et al.*, 2024).

CHLAMYDIA TRACHOMATIS E A RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

A *Chlamydia trachomatis* é uma das infecções sexualmente transmissíveis bacterianas mais prevalentes no mundo. Embora a resistência antimicrobiana represente uma preocupação crescente em diversas ISTs, o impacto clínico da resistência em *C. trachomatis* permanece significativamente menor quando comparado ao observado em *Neisseria gonorrhoeae* (GIACANI *et al.*, 2025; JENSEN *et al.*, 2024).

O amplo uso de azitromicina ao longo das últimas décadas tem gerado preocupação quanto à pressão seletiva exercida sobre a bactéria. A administração frequente desse antimicrobiano para tratamento de infecções sexualmente transmissíveis e outras condições infecciosas cria um ambiente favorável à seleção de variantes com menor suscetibilidade aos macrolídeos. Em teoria, esse processo pode contribuir para o surgimento e disseminação de mecanismos de resistência ao longo do tempo (GIACANI *et al.*, 2025).

Apesar dessa preocupação, relatos de resistência antimicrobiana em *C. trachomatis* permanecem esporádicos. Estudos experimentais demonstraram a possibilidade de seleção de cepas resistentes em laboratório, envolvendo alterações genéticas associadas à diminuição da suscetibilidade a macrolídeos, tetraciclina e fluoroquinolonas. Entretanto, a maioria dos casos de falha terapêutica observados na prática clínica está relacionada a fatores como reinfeção, baixa adesão ao tratamento, persistência bacteriana ou tratamento inadequado dos par-

ceiros sexuais, e não necessariamente à resistência antimicrobiana verdadeira (CDC, 2021; GIACANI *et al.*, 2025).

Embora atualmente não existam evidências robustas de disseminação global de cepas clinicamente resistentes, a vigilância epidemiológica permanece fundamental. O uso contínuo e disseminado de antibióticos, especialmente da azitromicina, pode favorecer o surgimento futuro de variantes resistentes, tornando necessária a monitorização constante dos perfis de suscetibilidade da bactéria (GIACANI *et al.*, 2025; JENSEN *et al.*, 2024).

Dessa forma, diferentemente do cenário observado na gonorreia, a resistência clínica relevante em *Chlamydia trachomatis* permanece incomum na atualidade (GIACANI *et al.*, 2025). No entanto, o potencial evolutivo do microrganismo e a pressão seletiva decorrente do uso extensivo de antimicrobianos justificam a manutenção de programas de vigilância e o incentivo ao uso racional de antibióticos como estratégias essenciais para prevenir a emergência de cepas resistentes (GIACANI *et al.*, 2025; JENSEN *et al.*, 2024).

ESTRATÉGIAS DE COMBATE À RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA NAS ISTs

O enfrentamento da resistência antimicrobiana nas infecções sexualmente transmissíveis exige uma abordagem integrada, baseada na prevenção da transmissão, diagnóstico precoce, tratamento adequado, vigilância epidemiológica e incentivo à pesquisa científica. Essa estratégia é particularmente relevante diante do aumento de cepas resistentes de *Neisseria gonorrhoeae*, da resistência aos macrolídeos em *Treponema pallidum* e da possibilidade futura de emergência de resistência clinicamente sig-

nificativa em *Chlamydia trachomatis* (GIACANI *et al.*, 2025). Assim, o controle da resistência não depende apenas da escolha do antimicrobiano, mas de um conjunto de medidas clínicas, laboratoriais, epidemiológicas e educacionais (WHO, 2024a; WHO, 2024b).

O diagnóstico precoce constitui uma das principais ferramentas para reduzir a disseminação das ISTs e, conseqüentemente, diminuir a necessidade de tratamentos repetidos. Infecções como clamídia, gonorreia e sífilis podem apresentar curso assintomático ou manifestações clínicas inespecíficas, favorecendo a transmissão silenciosa e o diagnóstico tardio (JENSEN *et al.*, 2024). Nesse contexto, os testes moleculares, especialmente os testes de amplificação de ácidos nucleicos, apresentam papel fundamental por permitirem maior sensibilidade na detecção de *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*, inclusive em sítios extragenitais, como faringe e reto (JENSEN *et al.*, 2024). A identificação precoce dos casos permite tratamento oportuno, interrupção da cadeia de transmissão e redução do uso inadequado de antibióticos em pacientes sem confirmação diagnóstica (WHO, 2024a).

Além do diagnóstico individual, o rastreamento e tratamento de parceiros sexuais são medidas essenciais para evitar reinfecções e falhas aparentes de tratamento. Muitos casos interpretados como falha terapêutica, especialmente em clamídia e gonorreia, podem corresponder, na realidade, à reinfecção por parceiro não tratado (JENSEN *et al.*, 2024; GIACANI *et al.*, 2025). Dessa forma, a abordagem dos contatos sexuais deve ser incorporada ao manejo clínico das ISTs, com orientação, testagem e tratamento quando indicado. Essa conduta reduz a circulação dos patógenos na comunidade e diminui a exposição repetida aos antimicrobianos (WHO, 2024a).

O tratamento adequado representa outro eixo central no combate à resistência. A prescrição deve seguir protocolos oficiais atualizados, considerando o agente etiológico, o sítio da infecção, a possibilidade de coinfeções, o perfil epidemiológico local e os padrões de resistência circulantes (JENSEN *et al.*, 2024). Na gonorreia, por exemplo, a escolha terapêutica precisa considerar a crescente redução de sensibilidade às cefalosporinas e a elevada resistência a antimicrobianos previamente utilizados, como penicilinas, tetraciclina, fluoroquinolonas e macrolídeos (GIACANI *et al.*, 2025). Na sífilis, a manutenção da penicilina como tratamento de primeira linha é essencial, especialmente diante da resistência aos macrolídeos. Já na clamídia, embora a resistência clínica relevante permaneça incomum, a escolha adequada do esquema terapêutico contribui para reduzir falhas, reinfecções e uso desnecessário de antibióticos (JENSEN *et al.*, 2024).

A automedicação e o uso empírico indiscriminado de antimicrobianos devem ser fortemente desencorajados. O uso inadequado de antibióticos, seja por dose incorreta, duração insuficiente, escolha inadequada da classe ou interrupção precoce do tratamento, exerce pressão seletiva sobre os microrganismos e favorece a sobrevivência de cepas menos suscetíveis (WHO, 2024b). Em ISTs, esse problema é agravado pela elevada transmissibilidade dos agentes e pela possibilidade de disseminação rápida em redes sexuais. Dessa forma, o uso racional de antimicrobianos deve ser compreendido como medida clínica e como intervenção de saúde pública (WHO, 2024a; WHO, 2024b).

A vigilância epidemiológica é indispensável para acompanhar a evolução dos perfis de resistência. O monitoramento das cepas circulantes permite identificar alterações na suscetibilidade antimicrobiana, detectar precocemente surtos por cepas resistentes e orientar atualizações nos

protocolos terapêuticos (WHO, 2024a). Esse ponto é especialmente importante para *Neisseria gonorrhoeae*, considerada um dos principais patógenos associados à resistência antimicrobiana entre as ISTs (GIACANI *et al.*, 2025). A identificação precoce de resistência gonocócica, incluindo redução de sensibilidade à ceftriaxona e resistência a múltiplas classes, permite a adoção de medidas rápidas, como investigação de falha terapêutica, cultura com teste de suscetibilidade, rastreamento de contatos e revisão de recomendações terapêuticas (WHO, 2024a; GIACANI *et al.*, 2025).

A educação em saúde também ocupa papel estratégico. A promoção do uso de preservativos, a orientação sobre testagem regular, o reconhecimento precoce de sinais e sintomas e a busca por atendimento qualificado reduzem a transmissão das ISTs e, indiretamente, diminuem a necessidade de tratamentos repetidos (WHO, 2024a). A educação deve enfatizar que muitas ISTs podem ser assintomáticas, mas ainda transmissíveis, e que o tratamento adequado dos parceiros é parte essencial do controle da infecção. Além disso, deve combater a automedicação e o uso de antibióticos sem prescrição, práticas que contribuem para o aumento da resistência antimicrobiana (WHO, 2024b).

A redução da transmissão é uma estratégia fundamental para conter a resistência. Quanto menor a circulação dos patógenos, menor a exposição populacional aos antimicrobianos e menor a chance de seleção de cepas resistentes. Portanto, medidas preventivas, diagnóstico ampliado, rastreamento de contatos, educação sexual e acesso facilitado aos serviços de saúde devem ser compreendidos como componentes complementares da política de combate à resistência microbiana (WHO, 2024a).

Por fim, a pesquisa científica é essencial para ampliar as alternativas terapêuticas e diag-

nósticas. O desenvolvimento de novos antimicrobianos, como gepotidacina e zoliflodacina para gonorreia, representa uma resposta importante à redução das opções disponíveis (GIACANI *et al.*, 2025). Além disso, são necessários estudos sobre testes rápidos capazes de detectar resistência no momento do atendimento, vacinas, estratégias de prevenção e terapias guiadas por perfil molecular de suscetibilidade (GIACANI *et al.*, 2025). No entanto, a introdução de novos fármacos deve ser acompanhada por vigilância rigorosa, acesso equitativo e uso racional, a fim de evitar que a resistência também se desenvolva rapidamente contra essas novas opções (WHO, 2024a).

Assim, o combate à resistência antimicrobiana nas ISTs exige uma atuação ampla e coordenada. Diagnóstico precoce, tratamento baseado em diretrizes, rastreamento de parceiros, vigilância microbiológica, educação em saúde e inovação científica formam os pilares fundamentais para preservar a eficácia dos antimicrobianos disponíveis e reduzir o impacto das ISTs resistentes na saúde pública (GIACANI *et al.*, 2025; WHO, 2024a).

NOVOS ANTIMICROBIANOS NO ENFRENTAMENTO DA GONORREIA RESISTENTE

A resistência antimicrobiana de *Neisseria gonorrhoeae* constitui atualmente um dos maiores desafios para o controle global das infecções sexualmente transmissíveis. Ao longo das últimas décadas, a bactéria adquiriu mecanismos de resistência contra praticamente todas as classes de antimicrobianos utilizadas em seu tratamento, incluindo sulfonamidas, penicilinas, tetraciclina, macrolídeos e fluoroquinolonas. Mais recentemente, o surgimento de cepas com sensibilidade reduzida ou resistência às cefalosporinas de terceira geração, particularmen-

te à cefixima e à ceftriaxona, passou a representar uma preocupação global (WHO, 2024; GIACANI *et al.*, 2025).

Atualmente, a ceftriaxona permanece como a principal opção terapêutica para gonorreia não complicada. Entretanto, relatos crescentes de falhas terapêuticas, principalmente em infecções faríngeas, associados ao aparecimento de cepas portadoras de alelos mosaico do gene *penA*, reforçam a necessidade de ampliar o arsenal terapêutico disponível. A limitação das opções de tratamento e a possibilidade de disseminação de cepas multirresistentes impulsionaram o desenvolvimento de novos antimicrobianos com mecanismos de ação distintos daqueles utilizados tradicionalmente (GIACANI *et al.*, 2025; FRANCO *et al.*, 2024).

A gepotidacina é um antimicrobiano pertencente à classe dos triazaacenaftilenos, considerada uma nova geração de inibidores da replicação bacteriana. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição simultânea da DNA girase e da topoisomerase IV, enzimas essenciais para a replicação, transcrição e reparo do DNA bacteriano (TAYLOR *et al.*, 2024).

Embora essas enzimas também sejam alvo das fluoroquinolonas, a gepotidacina se liga a sítios diferentes daqueles utilizados por essa classe de antibióticos. Essa característica permite que o fármaco mantenha atividade contra cepas resistentes ao ciprofloxacino e outras fluoroquinolonas, reduzindo a ocorrência de resistência cruzada (TAYLOR *et al.*, 2024; FRANCO *et al.*, 2024).

Estudos clínicos recentes demonstraram elevada eficácia da gepotidacina no tratamento da gonorreia urogenital não complicada. Em ensaio clínico de fase III, o medicamento mostrou-se não inferior ao tratamento padrão baseado em ceftriaxona associada à azitromicina, apresentando perfil de segurança favorável e boa tolerabilidade. Esses resultados colocam a

gepotidacina como uma das alternativas mais promissoras para o manejo futuro da gonorreia resistente (TAYLOR *et al.*, 2024).

A zoliflodacina pertence a uma nova classe de antimicrobianos denominada espiropirimidinetrionas. Assim como a gepotidacina, seu desenvolvimento foi direcionado especificamente para enfrentar o crescente problema da resistência gonocócica (FRANCO *et al.*, 2024).

Seu mecanismo de ação ocorre por meio da inibição da DNA girase bacteriana, porém em um sítio molecular distinto daquele explorado pelas fluoroquinolonas. Essa diferença estrutural permite atividade contra cepas resistentes aos antimicrobianos tradicionalmente utilizados no tratamento da gonorreia (FRANCO *et al.*, 2024).

Estudos *in vitro* demonstraram excelente atividade da zoliflodacina contra isolados de *Neisseria gonorrhoeae* multirresistentes, incluindo cepas com resistência a cefalosporinas, macrolídeos e fluoroquinolonas. Resultados de ensaios clínicos de fase III mostraram taxas elevadas de cura microbiológica, superiores a 90%, confirmando sua eficácia no tratamento de infecções gonocócicas não complicadas (BAH *et al.*, 2025).

Além da elevada atividade antimicrobiana, a possibilidade de administração oral representa uma vantagem importante, especialmente em locais com recursos limitados ou com dificuldades de acesso à terapia injetável (BAH *et al.*, 2025; FRANCO *et al.*, 2024).

PERPECTIVAS FUTURAS

A introdução de novos antimicrobianos representa um avanço significativo no enfrentamento da resistência da *Neisseria gonorrhoeae*. Tanto a gepotidacina quanto a zoliflodacina demonstraram resultados promissores em estudos

clínicos recentes e possuem potencial para futura incorporação aos protocolos terapêuticos internacionais (TAYLOR *et al.*, 2024; BAH *et al.*, 2025).

Entretanto, a disponibilidade de novos fármacos, por si só, não é suficiente para solucionar o problema da resistência antimicrobiana. A experiência observada com antibióticos anteriormente utilizados demonstra que o uso indiscriminado pode acelerar o surgimento de novas mutações e reduzir rapidamente a eficácia terapêutica dessas moléculas (WHO, 2024).

Dessa forma, a implementação de programas de vigilância microbiológica contínua permanece essencial para monitorar alterações nos

perfis de suscetibilidade da bactéria, detectar precocemente cepas emergentes e orientar atualizações das diretrizes clínicas. Paralelamente, estratégias de prevenção, diagnóstico precoce, rastreamento de parceiros e uso racional de antimicrobianos continuam sendo pilares fundamentais para retardar o desenvolvimento de novas resistências (WHO, 2024; GIACANI *et al.*, 2025).

Nesse contexto, a combinação entre inovação terapêutica, vigilância epidemiológica e medidas preventivas constitui a principal perspectiva para o controle sustentável da gonorreia na era da resistência microbiana (GIACANI *et al.*, 2025; WHO, 2024).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASSIS, L.V. *et al.* Chlamydia trachomatis e o risco de doença inflamatória pélvica evoluindo para quadro de infertilidade feminina: uma revisão bibliográfica. *Acervo Científico*, v. 19, e5669, 2021. doi: 10.25248/reac.e5669.2021.
- BECEIRO, A. *et al.* Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? *Clinical Microbiology Reviews*, v. 26, p. 185, 2013. doi: 10.1128/CMR.00059-12.
- BENZAKEN, A.S. *et al.* National surveillance of *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial susceptibility and epidemiological data of gonorrhoea patients across Brazil, 2018–20. *The Lancet Regional Health - Americas*, v. 23, p. 100523, 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Portal da Saúde, Brasília, 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Nesta semana, Saúde reforça a conscientização sobre resistência aos antimicrobianos. Portal do Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, Brasília, 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. RAM no Brasil. Portal Gov.br: Assuntos de Saúde de A a Z, Brasília, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/ram/ram-no-brasil>. Acesso em: 25/06/2026.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Boletim Epidemiológico da Sífilis - Número Especial. Portal do Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, Brasília, out. 2025.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. CDC official guidelines. Atlanta, 2021.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Drug-resistant gonorrhea. Gonorrhea Information for Healthcare Providers. Atlanta, 2024.
- COSTA, A.L.P.; SILVA JÚNIOR, A.C.S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Científica*, v. 7, p. 45, 2017. doi: 10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57.
- GIACANI, L. *et al.* Antimicrobial resistance in curable sexually transmitted infections. *Current HIV/AIDS Reports*, v. 22, p. 14, 2025. doi: 10.1007/s11904-025-00722-7.
- JENSEN, J.S.; UNEMO, M. Antimicrobial treatment and resistance in sexually transmitted bacterial infections. *Nature Reviews Microbiology*, v. 22, p. 435, 2024. doi: 10.1038/s41579-024-01023-3.
- LIEBERMAN, N.A.P. *et al.* Near-universal resistance to macrolides of *Treponema pallidum* in North America. *The New England Journal of Medicine*, v. 390, p. 2022, 2024. doi: 10.1056/NEJMc2314441.
- MLYNARCZYK-BONIKOWSKA, B. *et al.* Molecular mechanisms of drug resistance and epidemiology of multidrug-resistant variants of *Neisseria gonorrhoeae*. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, p. 10499, 2022. doi: 10.3390/ijms231810499.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. OMS adverte sobre resistência generalizada em todo o mundo a antibióticos de uso comum. Portal de Notícias da OPAS/OMS, Brasília, 2025.
- PASCOAL, I.L. *et al.* *Trichomonas vaginalis* como co-fator na propagação do HIV em mulheres: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, p. 52660, 2021. doi: 10.34117/bjdv.v7i5.30413.
- PINTO, V.M. *et al.* Fatores associados às infecções sexualmente transmissíveis: inquérito populacional no município de São Paulo, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 23, p. 2423, 2018. doi: 10.1590/1413-81232018237.20602016.
- RATTI, R.P.; SOUSA, C.P. *Staphylococcus aureus* metilicina resistente (MRSA) e infecções nosocomiais. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences*, v. 30, p. 115, 2009.
- SANTOS, L.A. *et al.* Avaliação do conhecimento de adultos e adolescentes sobre doenças sexualmente transmissíveis-DSTs. *Adolescência e Saúde*, v. 12, p. 23, 2015.
- SUTHERLAND, S.B.N. Debate Pack O'Neill: review into antibiotic resistance. London: House of Commons Library, 2017.
- TANG, W. *et al.* Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: global challenges and future directions. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 24, e710, 2024. doi: 10.1371/journal.pmed.1002344.
- TAVARES W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. Rio de Janeiro: Atheneu, 2014.
- UNEMO, M. *et al.* Global surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: updating the WHO global action plan. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 80, 2025. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00171-3.
- UNEMO, M. *et al.* Sexually transmitted infections: challenges ahead. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 17, p. 235, 2017. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30310-9.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). Geneva: World Health Organization, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Addressing antimicrobial resistance in STIs. Hepatitis and STIs Programmes, Geneva, 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Antimicrobial resistance. WHO Newsroom Fact Sheets, Geneva, 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Multi-drug-resistant gonorrhoea. WHO Newsroom Fact Sheets, Geneva, 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Sexually transmitted infections (STIs). WHO Newsroom, Geneva, 2024.