

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

THÁSSIA ALMEIDA DE OLIVEIRA

Mycoplasma genitalium E A RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA NO
CENÁRIO DE PANDEMIA DE COVID-19

Brasília
2024

THÁSSIA ALMEIDA DE OLIVEIRA

Mycoplasma genitalium E A RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA NO
CENÁRIO DE PANDEMIA DE COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Departamento de Farmácia
da Faculdade de Ciências da Saúde, da
Universidade de Brasília, como parte dos
requisitos necessários para a obtenção do
Grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a Dra^a Tanise Vendruscolo Dalmolin
Co-orientadora: Rebeca Siqueira Rubens

Brasília
2024

AGRADECIMENTOS

Chegamos ao fim de uma longa e intensa jornada, marcada por desafios, aprendizados e conquistas inestimáveis. Hoje, ao concluir este trabalho de conclusão de curso, não posso deixar de expressar minha profunda gratidão a todos que tornaram possível este momento tão significativo em minha vida.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer a minha família, Mamis, Papito e Zézinho, que me apoiam desde muito antes dessa trajetória ser uma realidade.

Também à família Borges Noletto Borgonove Herrero Lírio, que me acolheu como filha, sobrinha e parte do todo desde o início da faculdade.

As minhas amadas melhores amigas, Michelle e Thais, que foram suporte, independentemente da distância física que nos separa e das quais tenho orgulho em dividir a profissão e a vida.

Todos vocês foram fundamentais para meu equilíbrio emocional e apoio incondicional. Sem o amor, compreensão e paciência de vocês, não teria superado os desafios que surgiram ao longo dessa caminhada. Cada gesto de encorajamento e cada palavra de incentivo foram a luz que iluminou meu caminho nos momentos mais difíceis.

Aos meus colegas de faculdade, verdadeiros companheiros de jornada, agradeço por compartilharem comigo não apenas risadas e momentos de descontração, mas também por estenderem a mão quando precisei de apoio acadêmico e emocional. Juntos, celebramos as vitórias e encontramos força nos momentos de desafios. Em especial à minha co-orientadora Rebeca Rubens, a quem posso também chamar de amiga e que foi suporte inestimável nos últimos 3 anos.

Aos meus estimados professores, meu sincero agradecimento. Suas orientações sábias e críticas construtivas foram fundamentais para meu crescimento acadêmico e profissional, eu não seria farmacêutica sem cada momento compartilhado. Por fim, mas não menos importante, à Tanise, por não ter soltado a minha mão.

Neste momento de celebração, também gostaria de destacar a importância e relevância do trabalho das mulheres nas Ciências da Saúde. A valorização e o reconhecimento do papel feminino são essenciais para o avanço científico e para a construção de uma sociedade mais justa e igualitária. Que cada conquista nossa sirva

de inspiração para as futuras gerações de mulheres cientistas, mostrando que somos capazes de transformar o conhecimento em benefício para toda a humanidade.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para minha formação e para o alcance deste objetivo. Este trabalho não é apenas meu, mas de todos vocês que estiveram ao meu lado, apoiando-me e acreditando no meu potencial quando nem mesmo eu era capaz de acreditar.

RESUMO

Em 2020, a Organização Mundial da Saúde relatou aumento do número de Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs). O uso inadequado e a prescrição excessiva de antimicrobianos para várias ISTs contribuíram significativamente para o aumento da resistência antimicrobiana, particularmente de *Mycoplasma genitalium*. Esta bactéria tem mostrado crescente resistência a múltiplos antimicrobianos, incluindo macrolídeos e fluorquinolonas, representando um sério desafio global à saúde. Diante disso, este estudo teve como objetivo avaliar a resistência aos antimicrobianos no tratamento de infecções causadas por *M. genitalium* no cenário de pandemia de COVID-19. O estudo consiste em uma revisão da literatura utilizando o modelo PRISMA e após os critérios de exclusão foram utilizados 10 estudos para a leitura completa. A prevalência de amostras positivas para *M. genitalium* alterou significativamente entre diferentes populações e regiões geográficas variando de 1,5% a 26%. A resistência de *M. genitalium* frente aos macrolídeos variou de 7,9% a 92%; e para as fluorquinolonas os valores variaram de 8,1% a 37,5%. Estudos que pesquisaram a resistência dupla (macrolídeos e fluorquinolonas) foram escassos. Diante do cenário, a resistência antimicrobiana em *M. genitalium* destaca a gravidade da situação e a necessidade urgente de ações coordenadas entre profissionais de saúde, pesquisadores e formuladores de políticas públicas para desenvolver estratégias sustentáveis e mitigar seus impactos. Revisão das diretrizes e protocolos de tratamento, implementação da pesquisa de resistência, desenvolvimento de novas substâncias antimicrobianas e prescrição prudente de antimicrobianos são passos cruciais para melhorar o manejo clínico das ISTs causadas por *M. genitalium*, além da educação sexual e prevenção primária.

Palavras-Chaves: *Mycoplasma genitalium*. Resistência Bacteriana a Antibióticos. Macrolídeos. Quinolonas.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma da seleção e inclusão dos artigos na pesquisa baseado no método PRISMA.....	16
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição dos artigos utilizados para o estudo e síntese dos resultados de resistência de <i>M. genitalium</i> aos antimicrobianos testados.....	17
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DIP: Doenças Inflamatórias Pélvicas

HSH: Homens que fazem Sexo com Homens

ISTs: Infecções Sexualmente Transmissíveis

OMS: Organização Mundial da Saúde

PCR: Reação em Cadeia da Polimerase

RAM: Resistência Antimicrobiana

SUS: Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
1.1 Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs)	9
1.2 <i>Mycoplasma genitalium</i>	9
1.2.1 Características gerais da bactéria e a doença	9
1.2.2 Epidemiologia	10
1.2.3 Diagnóstico	11
1.2.4 Tratamento	12
1.3 Resistência antimicrobiana do <i>M. genitalium</i>	13
2. METODOLOGIA	15
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
4. CONCLUSÃO	22
5. REFERÊNCIAS	23

1. INTRODUÇÃO

1.1 Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs)

Em um relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) publicado em 2022, mais de 1 milhão de Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) são adquiridas diariamente em todo o mundo sendo a maioria assintomáticas. A cada ano, há uma estimativa de 374 milhões de novas infecções por uma das quatro ISTs tratáveis: clamídia (129 milhões), gonorreia (82 milhões), sífilis (7 milhões) e tricomoníase (156 milhões), causadas por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* e *Trichomonas vaginalis*, respectivamente. As ISTs têm um impacto direto na saúde sexual e reprodutiva, causando estigmatização, infertilidade, cânceres e complicações na gravidez (OMS, 2022).

Estas ISTs podem causar problemas agudos ou até a longo prazo como cervicite, uretrite, vaginite e surgimento de ulceração vaginal. A clamídia e gonorreia pode causar Doença Inflamatória Pélvica (DIP), gravidez ectópica, podendo evoluir para infertilidade e serem transmitidas durante a gravidez ou parto ao bebê. Enquanto a sífilis pode causar danos neurológicos e dermatológicos e até mesmo cardiovasculares, e em gestantes pode ocasionar morte neonatal, natimorto ou ainda parto prematuro (Rowley et al., 2019). Tricomoníase varia entre assintomática ou com sintomas de vulvovaginite, que causam corrimento vaginal anormal acompanhado de odor fétido (Bahadory et al., 2021).

1.2 *Mycoplasma genitalium*

1.2.1 Características gerais da bactéria e a doença

M. genitalium foi descoberta pela primeira vez em 1981, quando foi isolado do exsudato uretral de dois homens com uretrite não gonocócica (Tully et al., 1981). Trata-se de uma bactéria Gram-positiva pertencente à classe Mollicutes, exigente e de crescimento lento, sendo o menor procarioto capaz de replicação independente, com um genoma de apenas 580 kb e codificando menos de 500 genes (Le Roux, 2010; Taylor-Robinson et al., 2011). *M. genitalium* se distingue das demais espécies patogênicas desse gênero pela sua morfologia em formato de frasco com um terminal ligeiramente curvado (Hillier et al., 2021).

Múltiplos fatores ajudam na patogênese, incluindo a capacidade de adesão, motilidade deslizante e invasão celular (Gnanadurai et al., 2020). A bactéria causa inflamação no trato urogenital ao aderir às células epiteliais do hospedeiro, desencadeando sinais inflamatórios agudos, incluindo quimiocinas potentes, via sensores imunológicos inatos altamente expressos, resultando no recrutamento de leucócitos para o local da infecção (Hillier et al., 2021).

M. genitalium é uma IST que pode ser assintomática ou causar uretrite não gonocócica em homens (Bjornelius et al., 2008; Gdoura et al., 2007; Stein et al., 2006; Yokoi et al., 2007) e cervicite, endometrite e DIP em mulheres (Falk et al., 2005; Haggerty, 2008; Manhart et al., 2003; Pepin et al., 2005). Estes sinais e sintomas têm sido mostrados como independentes de coinfeção com *C. trachomatis* ou *N. gonorrhoeae* (Haggerty, 2008; Pepin et al., 2005; Manhart et al., 2007).

M. genitalium está provavelmente associado a danos nas tubas uterinas. Mulheres com infertilidade tubária têm maior probabilidade de possuir anticorpos contra *M. genitalium* (Clausen et al., 2001), e a presença de *M. genitalium* em homens tem sido associada a baixa concentração de esperma e morfologia espermática anormal (Gdoura et al., 2007).

A coinfeção por *C. trachomatis* e *M. genitalium* frequentemente passam despercebidas devido a natureza assintomática ou inespecífica de seus sintomas. Ademais, *Mycoplasma* pode infectar *T. vaginalis*, o que dificulta a detecção e o diagnóstico (Butler et al., 2010). Em homens, ambas as infecções podem causar uretrite, com sintomas de disúria e secreção uretral. No entanto, a secreção associada à *C. trachomatis* tende a ser mucoide (Hillier et al., 2021). Nas mulheres, *C. trachomatis* pode levar a cervicite, dor abdominal inferior e DIP, com um risco estimado de 15% de desenvolver DIP se não tratada (Haggerty et al., 2010). Ambas as infecções podem apresentar sintomas locais adicionais dependendo do comportamento sexual, como infecções faríngeas, retais e conjuntivais (McGowin et al., 2017; Taylor-Robinson et al., 2011).

1.2.2 Epidemiologia

A subnotificação de *M. genitalium* limita o conhecimento de sua epidemiologia, enquanto melhorias nas técnicas diagnósticas, como a incorporação de múltiplos alvos em testes de amplificação de ácidos nucleicos, têm influenciado a detecção e o

entendimento da prevalência dessa infecção (Jensen, 2004). Estudos recentes indicam que *M. genitalium* contribui com 10-35% dos casos de uretrite não clamidial e não gonocócica em homens, com uma prevalência crescente em grupos de alto risco, como Homens que fazem Sexo com Homens (HSH), especialmente aqueles com HIV (Dionne-odom et al., 2018).

Dados epidemiológicos variam de acordo com o contexto geográfico e a população estudada. Nos Estados Unidos, estudos demonstraram prevalências de *M. genitalium* de 10,8% na uretra e 6,4% no reto em homens infectados por HIV (Dionne-odom et al., 2018). Estudos de base populacional, porém escassos, reportam taxas de detecção de 1-3% na população geral, mas alertam para a possibilidade de subestimação devido à frequência de infecções assintomáticas, mais comuns entre pacientes com ISTs (Jensen, 2004). Na Espanha, estudos baseados em séries de casos revelaram prevalências significativas em centros de ISTs e departamentos de emergência, com 9% e 13% em homens e mulheres em Barcelona, respectivamente, e taxas de incidência de 0,96-6,6 em Madri (Asenjo et al., 2018).

Estudos locais, como os realizados em Donostia (Espanha), destacam taxas de incidência específicas, como a de 3,9% entre amostras de 2014 a 2017, enquanto um estudo piloto em Barcelona revelou uma prevalência notável de 7,4% entre indivíduos assintomáticos atendidos em centros de IST em 2017. Esses dados, embora limitados por metodologias específicas de coleta, evidenciam o impacto potencial de *M. genitalium* na saúde pública (Pineiro et al., 2019).

1.2.3 Diagnóstico

A detecção de *M. genitalium* é desafiadora devido à dificuldade de cultivo dessa espécie, que em meio de cultura pode demorar até seis meses para seu crescimento (Pond et al., 2014). Devido a isso, são utilizadas técnicas como Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), hibridização e sequenciamento de DNA, devido à sua alta sensibilidade e especificidade para identificar o patógeno em amostras clínicas (Jensen, 2004). No entanto, o alto custo e as despesas associadas à realização desses testes representam barreiras significativas para sua ampla adoção e cobertura pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Os testes moleculares, como *Real Time*-PCR (RT-PCR), são padrão-ouro para detecção de ISTs, em que por vezes é recomendado a realização em paralelo para

detecção de múltiplos patógenos, como *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* (Ministério da Saúde, 2022). Para a sua realização, em mulheres é necessária coleta de material de raspado vaginal ou endocervical, que será utilizada para o PCR, em que ocorre amplificação específica de parte do DNA, permitindo uma detecção qualitativa e de reconhecimento de várias sequências moleculares (Maciel et al., 2022).

1.2.4 Tratamento

As bactérias Gram-positivas são comumente tratadas com antimicrobianos que atacam a síntese da parede celular, como os beta-lactâmicos, que incluem penicilinas e cefalosporinas (Cazanave et al., 2012; Gnanadurai et al., 2020). Esses antimicrobianos são eficazes porque interferem na formação da parede celular bacteriana, levando à morte celular (McGowin et al., 2017). Outros grupos de antimicrobianos utilizados contra Gram-positivas são as sulfonamidas, que inibem a síntese de ácido fólico, essencial para o crescimento bacteriano (Clausen et al., 2001), e os glicopeptídeos, como a vancomicina, que também atuam na parede celular (Taylor-Robinson et al., 2011).

M. genitalium apresenta uma particularidade que o torna resistente a muitos desses tratamentos convencionais. Diferente das bactérias Gram-positivas, *M. genitalium* não possui uma parede celular, sendo intrinsecamente resistente aos beta-lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas), sulfonamidas, assim como glicopeptídeos, que dependem da presença da parede celular para exercerem seu efeito bactericida (Le Roux, 2010; Taylor-Robinson et al., 2011). Essa característica única de *M. genitalium* complica seu tratamento e requer a utilização de antimicrobianos que atuem em outros alvos celulares.

Os macrolídeos, especialmente a azitromicina em dose única, são recomendados para o tratamento de *M. genitalium* no Brasil (Ministério da Saúde, 2022; Cazanave et al., 2012). O mecanismo de ação dos macrolídeos se dá inibindo a síntese proteica bacteriana, o que impede a replicação do patógeno, sendo, portanto, considerados bacteriostáticos (van der Schalk et al., 2020). A azitromicina foi introduzida como terapia de dose única para infecções por clamídia, demonstrando capacidade de eliminar também *M. genitalium* do trato urogenital sem progressão para doença. Porém, o surgimento de cepas resistentes tem sido documentado, necessitando de uma vigilância rigorosa e de novas estratégias terapêuticas (Gnanadurai et al., 2020; McGowin et al., 2017; Ministério da Saúde, 2022).

No exterior, o regime de tratamento recomendado em *guidelines* é a doxiciclina 100mg, 2 vezes ao dia, durante 7 dias por apresentar alta efetividade no desfecho clínico (Workowski et al., 2021). Outra opção de tratamento para *M. genitalium* seriam as fluorquinolonas, as quais agem impedindo a síntese bacteriana ao se ligar na topoisomerase IV, impedindo assim a replicação e reparo das fitas de DNA causando morte celular, sendo assim, bactericidas (de Sousa et al., 2023). Embora o moxifloxacino, uma fluorquinolona, permaneça altamente ativa contra a maioria dos *M. genitalium* resistentes, esta opção terapêutica não está disponível no SUS para este tipo de infecção.

1.3 Resistência antimicrobiana do *M. genitalium*

Resistência antimicrobiana (RAM) é um problema crescente mundialmente, decorrente de quando um patógeno deixa de responder a um determinado medicamento, impedindo a eficácia terapêutica do tratamento de doenças causadas por fungos, bactérias, vírus ou parasitas. Em decorrência disso, há uma falha terapêutica e pode ocasionar diversas consequências. Estima-se que RAM pode ocasionar cerca de 1,3 milhões de mortes diretamente e até 5 milhões de mortes indiretamente por ano no mundo todo, sendo que este número pode chegar a 10 milhões de mortes por ano até 2050 (Rayan, 2023).

Existem vários tipos de resistência bacteriana aos antimicrobianos, que podem ser classificados de acordo com os mecanismos pelos quais as bactérias desenvolvem essa resistência: (i) Resistência por mutação genética: bactérias desenvolvem resistência aos antimicrobianos por meio de mutações genéticas aleatórias que afetam a eficácia do antimicrobiano, ocorrendo espontaneamente ou pela exposição ao antimicrobiano; (ii) Produção de enzimas que inativam o antimicrobianos: bactérias produzem enzimas que inativam antimicrobianos, tornando-os ineficazes; e (iii): diminuição da permeabilidade da membrana celular: as bactérias podem reduzir a entrada do antimicrobiano na célula, impedindo que ele atinja as estruturas alvo (Gnanadurai et al., 2020).

A resistência aos tratamentos de primeira e segunda linha (macrolídeos e fluorquinolonas) para *M. genitalium* está aumentando globalmente, criando desafios significativos para o tratamento (Gnanadurai et al., 2020).

A resistência bacteriana aos macrolídeos pode ser através da alteração genética na estrutura ribossomal, onde os macrolídeos perdem a capacidade de se ligar ao ribossomo, resultando em ineficácia terapêutica. Além disso, outras modificações bacterianas que aumentam a resistência aos macrolídeos incluem a presença de bombas de efluxo, que expõem o antimicrobiano da célula, e a alteração na permeabilidade da membrana, que reduz a entrada do fármaco (van der Schalk et al., 2020).

Para as fluorquinolonas, os principais mecanismos de resistência estão associados a alteração na enzima topoisomerase, especialmente com substituições de aminoácidos na região determinante de resistência a quinolonas (região QRDR do gene *parC* que codifica a topoisomerase IV) nos resíduos S83 e D87; e mutações no gene *gyrA* que codifica a subunidade A da DNA girase (Couldwell et al., 2013; Deguchi et al., 2018; Unemo et al., 2017). Além disso, pode ocorrer a expulsão do antimicrobiano através de sistemas de efluxo ativo e a resistência mediada por plasmídeos que contêm genes *qnr* (van der Schalk et al., 2020).

No entanto, polimorfismos de nucleotídeo único nos genes *gyrA* e *parC* não estão bem correlacionados com resistência à moxifloxacino e sitafloxacino devido à falta de dados de isolados clínicos (Hamasuna et al., 2018). A relação de outras mutações nesses genes com a sensibilidade antimicrobiana e resultados clínicos ainda é incerta (Gnanadurai et al., 2020).

O uso contínuo e inadequado de antimicrobianos provavelmente resultará em infecções intratáveis no futuro. *M. genitalium* representa um desafio emergente que requer vigilância rigorosa e investigações contínuas para desenvolver novas opções de diagnóstico e tratamento eficazes (Ministério da Saúde, 2022).

Durante o período pandêmico, uma concepção errônea foi amplamente difundida entre a população de que antimicrobianos, principalmente azitromicina e amoxicilina, seriam eficazes no tratamento da COVID-19 (Rehman, 2023). A prescrição e uso inadequado de antimicrobianos leva à aceleração do processo evolutivo bacteriano o que promove a expressão de mecanismos de resistência e consequente ineficácia dos tratamentos. Os níveis rapidamente crescentes de RAM, juntamente com opções limitadas de tratamento alternativo, podem fazer com que os pacientes entrem em ciclos de regimes antimicrobianos complexos que podem causar mais danos do que a própria infecção (Sweeney et al., 2022).

Como consequência do uso empírico e indiscriminado de antimicrobianos, houve aumento de RAM em diversas espécies bacterianas, como *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* sp., *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* (Barberato-Filho et al., 2020).

Diante disso, este estudo tem como objetivo avaliar a resistência aos antimicrobianos no tratamento de infecções causadas por *M. genitalium* no cenário de pandemia de COVID-19.

2. METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão da literatura utilizando o modelo PRISMA. A pesquisa foi feita na base de dados Pubmed, utilizando termos MeSH: "Mycoplasma" com o acréscimo do operador booleano AND e o termo MeSH "*Drug Resistance, bacterial*", obtendo como estratégia de busca a combinação: ("Mycoplasma"[Title/Abstract] OR "Mycoplasma"[MeSH Terms]) AND "drug resistance, bacterial"[MeSH Terms].

Foram incluídos na pesquisa publicações a partir de 2020 no idioma inglês e que estavam relacionadas ao tema da pesquisa. Foram excluídas da análise, publicações em outros idiomas, exceto inglês, bem como publicações que não abordavam a prevalência da resistência bacteriana para *M. genitalium*.

Em 2020, a OMS declarou a pandemia de COVID-19. Diante disso, o período de 2020 a 2024 foi escolhido para avaliar o impacto do uso irracional de antimicrobianos na resistência ao *M. genitalium* durante a pandemia de COVID-19.

A busca na base de dados retornou 50 artigos. Após os critérios de exclusão serem utilizados, foram elegíveis 10 estudos para a leitura completa. A Figura 1 sintetiza os dados de acordo com o modelo PRISMA.

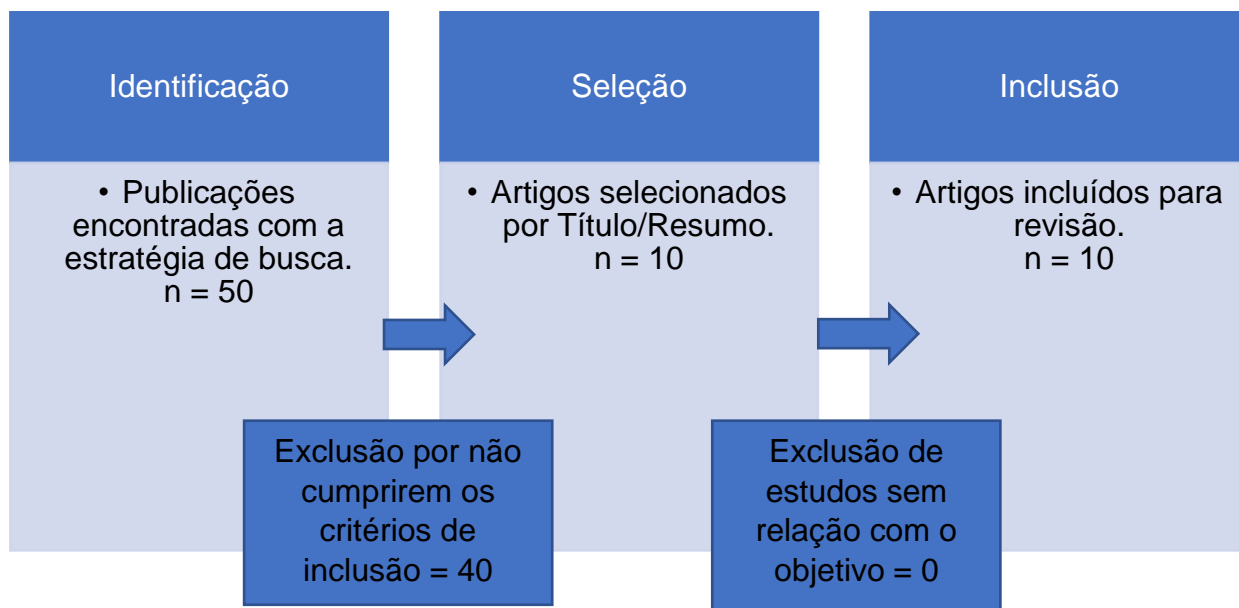


Figura 1: Fluxograma da seleção e inclusão dos artigos na pesquisa baseado no método PRISMA.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para que o presente estudo fosse desenvolvido foram selecionados 10 artigos, entre os anos 2020 e 2024. A descrição de tipo de estudo, país de origem dos dados e principais resultados são detalhados na Tabela 1.

Tabela 1 – Descrição dos artigos utilizados para o estudo e síntese dos resultados de resistência de *M. genitalium* aos antimicrobianos testados.

Tipo de estudo	País de origem	Total de amostras do estudo	Amostras positivas para <i>M. genitalium</i>	<i>M. genitalium</i> resistente			Referência
				Macrolídeos	Fluorquinolona	Ambos	
Artigo original	Austrália	1318* *15 tiveram teste inválido para <i>M. genitalium</i> , restando 1303.	83* (6,4%) *Não foi avaliada a resistência aos macrolídeos em uma amostra.	39 (47,6%)	-	-	Latimer et al., 2022
Artigo original	Holanda	13143	202 (1,5%)	149 (73,8%)	20 (9,9%)	5 (2,5%)	Yusuf et al., 2023
Artigo original	EUA	1743	290* (16,6%) *286 tiveram resultados válidos para pesquisa de resistência aos macrolídeos.	169 (59,1%)	-	-	Manhart et al., 2023
Artigo original	Singapura	472* *369 amostras selecionadas (184 positivas para <i>Chlamydia</i> e <i>Neisseria</i> + 185 negativas).	16 (4,3%)	4 (25%)	6 (37,5%)	-	Hart et al., 2020
Artigo original	Holanda	2592	106* (4,1%) *Foi analisada apenas 86 amostras positivas para <i>M. genitalium</i> para pesquisa de resistência.	43 (50%) Azitromicina	7 (8,1%)	1 (1,2%)	Nijhuis et al., 2021
Artigo original	Espanha	3540	132* (3,7%)	14 (12,6%)	-	-	Nemirosky et al., 2021

			*Apenas 111 estavam disponíveis para detecção molecular de resistência a macrolídeos.				
Artigo original	China	493	38 (7,7%)	3 (7,9%)	6 (15,8%)	14 (36,8%)	Lee et al., 2022
Artigo original	Dinamarca	50	13 (26%)	12 (92,3%)	-	-	Khosropour et al., 2020
Artigo original	Austrália	184	14* (7,6%)	5 (50%)	-	-	Richardson et al., 2021
			*Somente 10 amostras tiveram resultados para resistência.				
Artigo original	EUA	121	16 (13,2%)	8 (50%)	-	-	Toh et al., 2022

Com base nos resultados descritos na tabela, a prevalência de amostras positivas para *M. genitalium* altera significativamente entre diferentes populações e regiões geográficas variando de 1,5% a 26%. O estudo com a maior prevalência foi realizado na Dinamarca, onde 26% das amostras testadas foram positivas para *M. genitalium* (Khosropour et al., 2020). Outros estudos apresentaram prevalências significativamente menores, como na Holanda, onde apenas 1,5% das amostras foram positivas (Yusuf et al., 2023).

A resistência de *M. genitalium* frente aos antimicrobianos também variou amplamente entre os estudos. A resistência aos macrolídeos variou de 7,9% na China (Lee et al., 2022) até 92% na Dinamarca (Khosropour et al., 2020). Para a resistência às fluorquinolonas, os valores variaram de 8,1% na Holanda (Nijhuis et al., 2021) até 37,5% em Singapura (Hart et al., 2020).

Estudos que pesquisaram a resistência dupla (macrolídeos e fluorquinolonas) foram raros, como o estudo realizado na China, onde 36,8% das amostras mostraram resistência a ambos os antimicrobianos (Lee et al., 2022) e estudos realizados na Holanda onde foi encontrada 2,5% e 1,2% de resistência dupla (Nijhuis et al., 2021; Yusuf et al., 2023).

A necessidade de testes diagnósticos em pacientes que se expõe ao risco reforça a importância de estratégias de diagnóstico preciso e tratamento eficaz. Pesquisa realizada no *Melbourne Sexual Health Centre* evidenciou a alta prevalência

de *M. genitalium* entre as mulheres estudadas, comparável à de *C. trachomatis*. Apesar da associação com cervicite mucopurulenta, a prevalência de *M. genitalium* foi similar em mulheres sintomáticas e assintomáticas, além de que não mostrou correlação com outros sintomas genitais comuns. A resistência à macrolídeos em quase metade dos casos de *M. genitalium* reforça a importância da terapia guiada por resultados de pesquisa de resistência aos antimicrobianos (Latimer et al. 2022).

Coinfecções envolvendo *M. genitalium* e outras bactérias, como *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*, são preocupantes devido ao aumento da complexidade no diagnóstico e tratamento das ISTs. Pacientes infectados por *M. genitalium* frequentemente apresentam coinfecção com outras ISTs (Hart et al., 2020; Manhart et al., 2023). A coinfecção com *C. trachomatis* é comum, complicando o quadro clínico e aumentando a dificuldade de se determinar um tratamento eficaz, dado que ambas as bactérias podem apresentar resistência antimicrobiana (Latimer et al. 2022).

Amostras anogenitais, uretrais e de garganta de pacientes (n=2592) demonstraram que *C. trachomatis* foi a infecção mais comum, com prevalência de 10,2%, seguida por *M. genitalium* (4,1%), *N. gonorrhoeae* (1,6%) e *Trichomonas vaginalis* (0,4%) (Nijhuis et al. 2021). Entre as amostras positivas para *M. genitalium*, outras ISTs foram encontradas em 21,3% em uma área próxima a Barcelona, sendo *C. trachomatis* a mais prevalente (Nemirosky et al., 2021).

M. genitalium foi fortemente associado com infecção por *C. trachomatis* (8,1%) e presente somente em 2,4% em amostras negativas para *C. trachomatis*. Curiosamente, a resistência aos antimicrobianos foram encontradas exclusivamente naqueles isolados que também foram positivos para *C. trachomatis* (Hart et al., 2020).

O tratamento combinado de *C. trachomatis* associada a *M. genitalium* em homens com uretrite apresenta desafios para cura clínica (Richardson et al. 2021). O tratamento com azitromicina nem sempre reflete na cura microbiológica, ressaltando a importância da testagem molecular específica, usando técnicas como NAAT (do inglês *nucleic acid amplification test*) para orientar o manejo adequado da infecção (Richardson et al. 2021; Toh et al., 2022).

A presença de *M. genitalium* resistente à azitromicina em pacientes coinfectados com *N. gonorrhoeae* pode levar a um tratamento inadequado, resultando em persistência da infecção e transmissão contínua (Hart et al. 2020). Além disso, a resistência cruzada observada entre *M. genitalium* e *N. gonorrhoeae* para antimicrobianos como ciprofloxacino e azitromicina ressalta a necessidade de

protocolos de tratamento mais robustos e vigilância contínua (Hart et al., 2020; Nijhuis et al., 2021).

A alta prevalência de coinfeções destaca a necessidade de estratégias diagnósticas abrangentes como testes de diagnóstico *multiplex* para ISTs, permitindo a detecção simultânea de *M. genitalium*, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* e outras infecções prevalentes. Tal abordagem pode melhorar a eficácia do tratamento e reduzir a propagação de resistência antimicrobiana, ao permitir a escolha de terapias mais direcionadas e eficazes. Em suma, o manejo eficaz das ISTs requer uma compreensão aprofundada das dinâmicas de coinfeção e resistência, bem como a implementação de métodos de diagnóstico avançados e vigilância contínua (Nijhuis et al., 2021; Yusuf et al., 2023).

A resistência aos antimicrobianos pode levar ao uso de terapias mais agressivas e de amplo espectro, aumentando o risco de efeitos adversos no paciente e aumento dos custos de tratamento (Manhart et al., 2023). A resistência aos macrolídeos não só compromete a eficácia dos tratamentos de primeira linha, os quais são convenientes pela dose única e eficácia inicial, mas também está associada a um aumento na duração dos sintomas e nas taxas de recorrência da infecção (Gnanadurai et al., 2020). A resistência aos macrolídeos em *M. genitalium* é majoritariamente atribuída a mutações pontuais no gene 23S rRNA (Lee et al., 2022; McGowin et al., 2017; Unemo et al., 2017). Nos estudos analisados, as mutações mais comuns associadas à resistência incluem *A2058G*, *A2059G* e *C2611T* (Latimer et al., 2022; Lee et al., 2022; Yusuf et al., 2023). Estas mutações alteram o sítio de ligação dos macrolídeos, reduzindo a afinidade do antimicrobiano pelo ribossomo bacteriano e, conseqüentemente, sua eficácia (Manhart et al., 2023; Richardson et al., 2021).

Moxifloxacino, uma fluorquinolona, é uma opção eficaz para tratar cepas de *M. genitalium* resistentes aos macrolídeos. No entanto, o uso de moxifloxacino deve ser cauteloso devido ao risco de desenvolver resistência também a este antimicrobiano (Manhart et al., 2023; Yusuf et al., 2023). Ademais, moxifloxacino não está disponível no SUS para tratamento das infecções por *M. genitalium* (Brasil, 2022). Antimicrobianos como o sitafloxacino, uma fluorquinolona de última geração que não está disponível no Brasil, mostram potencial em casos de resistência múltipla, embora mais pesquisas sejam necessárias para confirmar sua eficácia e segurança a longo prazo (Gnanadurai et al., 2020).

Uma alternativa seria a utilização de doxiciclina, uma tetraciclina, que pode reduzir a carga bacteriana, mas raramente erradica completamente a infecção, destacando a necessidade de um regime de tratamento combinado. Embora menos eficaz que a azitromicina na erradicação de *M. genitalium*, a doxiciclina ainda desempenha um papel importante no manejo inicial de ISTs, especialmente em casos suspeitos ou confirmados de resistência aos macrolídeos (Richardson et al., 2021).

Entender os fatores que contribuem para a alta prevalência de resistência em populações específicas é crucial para desenvolver estratégias de tratamento direcionadas. Populações que possuem perfil de práticas sexuais específicas e a frequente troca de parceiros podem facilitar a disseminação de cepas resistentes (Yusuf et al., 2023). Além disso, a prescrição indiscriminada de antimicrobianos e a falta de adesão aos regimes de tratamento entre essas populações também contribuem para o aumento da resistência (Manhart et al., 2023).

Para enfrentar o desafio da resistência antimicrobiana em *M. genitalium*, é crucial a identificação da resistência antes de iniciar o tratamento. Isso permite uma abordagem mais personalizada e eficaz, evitando o uso inadequado de antimicrobianos e reduzindo o risco de desenvolvimento de outros mecanismos de resistência. A vigilância contínua e o monitoramento das taxas de resistência são essenciais para adaptar as diretrizes de tratamento (Manhart et al., 2023; Yusuf et al., 2023).

4. CONCLUSÃO

As ISTs representam um desafio significativo para a saúde pública global, especialmente devido a crescente resistência aos antimicrobianos tradicionais. *M. genitalium*, *N. gonorrhoeae*, e *C. trachomatis* são algumas das bactérias que têm mostrado resistência preocupante, impactando a eficácia dos tratamentos tidos como padrão e complicando o manejo clínico empírico dessas infecções. A integração de dados epidemiológicos e clínicos é crucial para desenvolver estratégias de tratamento eficazes e sustentáveis, garantindo a saúde e o bem-estar das populações afetadas.

A prevalência de resistência de *M. genitalium* frente aos macrolídeos varia significativamente entre diferentes populações e regiões geográficas, com taxas que podem alcançar até 92% em algumas áreas, refletindo tanto o uso indiscriminado de antimicrobianos quanto a capacidade de disseminação de cepas resistentes. Essa resistência é majoritariamente atribuída a mutações pontuais no gene 23S do RNA ribossômico, resultando em falhas terapêuticas frequentes.

Terapias alternativas, como o uso de moxifloxacino, se mostram necessárias, embora já existam cepas resistentes ao tratamento com fluorquinolonas, o que acarreta uma tomada de decisão cautelosa no momento da prescrição e uso racional de antimicrobianos durante o tratamento. Além disso, já existem isolados que possuem mecanismos de resistência tanto para macrolídeos quanto para fluorquinolonas.

Diante disso, a resistência antimicrobiana em *M. genitalium* destaca a gravidade da situação e a necessidade urgente de ações coordenadas para mitigar seus impactos. Revisão das diretrizes e protocolos de tratamento, implementação pesquisa de resistência e o desenvolvimento de novas substâncias antimicrobianas são passos cruciais para melhorar o manejo clínico das ISTs causadas por *M. genitalium*. Além disso, a prescrição prudente de antimicrobianos e programas de educação em saúde são essenciais para prevenir a disseminação de cepas resistentes.

5. REFERÊNCIAS

Asenjo A, Kusters JG, Severs TT, Alós JI. *Mycoplasma genitalium* in Spain: prevalence of genital infection and frequency of resistance to macrolides. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; 36 (3): 169-171.

Bahadory S, Aminizadeh S, Taghipour A, Bokharaei-Salim F, Khanaliha K, Razizadeh MH, Soleimani A, Beikzadeh L, Khatami A. A systematic review and meta-analysis on the global status of *Trichomonas vaginalis* virus in *Trichomonas vaginalis*. *Microb Pathog*. 2021; 158: 105058.

Barberato-Filho S, Bergamaschi CC, Del Fiol FS, Antoniazzi FB, Stievano JM, Justo AC, Souza CP, Silva MT. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina nas Américas: revisão sistemática e metanálise da prevalência na pecuária. *Rev Panam Salud Publica*. 2020; 44: e48.

Björnelius E, Anagrius C, Bojs G, Carlberg H, Johannisson G, Johansson E, Moi H, Jensen JS, Lidbrink P. Antibiotic treatment of symptomatic *Mycoplasma genitalium* infection in Scandinavia: a controlled clinical trial. *Sex Transm Infect*. 2008 Feb;84(1):72-6.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis – IST. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 211 p.: il. ISBN 978-65-5993-276-4.

Butler SE, Augostini P, Secor WE. *Mycoplasma hominis* infection of *Trichomonas vaginalis* is not associated with metronidazole-resistant trichomoniasis in clinical isolates from the United States. *Parasitol Res*. 2010 Sep;107(4):1023-7.

Cazanave C, Manhart LE, Bébéar C. *Mycoplasma genitalium*, an emerging sexually transmitted pathogen. *Med Mal Infect*. 2012 Sep;42(9):381-92.

Clausen HF, Fedder J, Drasbek M, Nielsen PK, Toft B, Ingerslev HJ, Birkelund S, Christiansen G. Serological investigation of *Mycoplasma genitalium* in infertile women. *Hum Reprod*. 2001; 16 (9): 1866-74.

Couldwell DL, Tagg KA, Jeffreys NJ, Gilbert GL. Failure of moxifloxacin treatment in *Mycoplasma genitalium* infections due to macrolide and fluoroquinolone resistance. *Int J STD AIDS*. 2013 Oct;24(10):822-8.

Deguchi T, Ito S, Yasuda M, Sato Y, Uchida C, Sawamura M, Manda K, Takanashi M, Kiyota H. Surveillance of the prevalence of macrolide and/or fluoroquinolone resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium* in Japan. *J Infect Chemother*. 2018 Nov;24(11):861-867.

Dionne-Odom J, Geisler WM, Aaron KJ, Waites KB, Westfall AO, Van Der Pol B, Xiao L. High Prevalence of Multidrug-Resistant *Mycoplasma genitalium* in Human

Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men in Alabama. *Clin Infect Dis*. 2018; 66 (5): 796-798.

Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Signs and symptoms of urethritis and cervicitis among women with or without *Mycoplasma genitalium* or *Chlamydia trachomatis* infection. *Sex Transm Infect*. 2005 Feb;81(1):73-8.

Gdoura R, Kchaou W, Chaari C, Znazen A, Keskes L, Rebai T, Hammami A. *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* infections and semen quality of infertile men. *BMC Infect Dis*. 2007 Nov 8;7:129.

Gnanadurai R, Fifer H. *Mycoplasma genitalium*: A Review. *Microbiology (Reading)*. 2020 Jan;166(1):21-29.

Haggerty CL. Evidence for a role of *Mycoplasma genitalium* in pelvic inflammatory disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2008 Feb;21(1):65-9.

Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, Low N, Xu F, Ness RB. Risk of sequelae after *Chlamydia trachomatis* genital infection in women. *J Infect Dis*. 2010 Jun 15;201 Suppl 2:S134-55.

Hamasuna R, Le PT, Kutsuna S, Furubayashi K, Matsumoto M, Ohmagari N, Fujimoto N, Matsumoto T, Jensen JS. Mutations in ParC and GyrA of moxifloxacin-resistant and susceptible *Mycoplasma genitalium* strains. *PLoS One*. 2018 Jun 8;13(6):e0198355.

Hart T, Tang WY, Mansoor SAB, Chio MTW, Barkham T. *Mycoplasma genitalium* in Singapore is associated with *Chlamydia trachomatis* infection and displays high macrolide and Fluoroquinolone resistance rates. *BMC Infect Dis*. 2020 Apr 28;20(1):314.

Hillier SL, Bernstein KT, Aral S. A Review of the Challenges and Complexities in the Diagnosis, Etiology, Epidemiology, and Pathogenesis of Pelvic Inflammatory Disease. *J Infect Dis*. 2021 Aug 16;224(12 Suppl 2):S23-S28.

Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: the etiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004 Jan;18(1):1-11.

Khosropour CM, Jensen JS, Soge OO, Leipertz G, Unutzer A, Pascual R, Barbee LA, Dombrowski JC, Golden MR, Manhart LE. High Prevalence of Vaginal and Rectal *Mycoplasma genitalium* Macrolide Resistance Among Female Sexually Transmitted Disease Clinic Patients in Seattle, Washington. *Sex Transm Dis*. 2020 May;47(5):321-325.

Latimer RL, Vodstrcil LA, Plummer EL, Doyle M, Murray GL, Fairley CK, Bodiya K, Read TRH, Kaiser M, Mokany E, Guy R, Chow EPF, Bradshaw C. The clinical indications for testing women for *Mycoplasma genitalium*. *Sex Transm Infect*. 2022 Jun;98(4):277-285.

Lee SS, Cheng KF, Wong NS, Kwan CK, Lau OC, Cheng HF, Ngan W, Ma SP, Kam KM, Ho KM, Chung PH, Chan DPC. Emergence of antibiotic-resistant *Mycoplasma*

genitalium as the cause of non-gonococcal urethritis in male patients at a sexually transmitted infection clinic. *Int J Antimicrob Agents*. 2022 Feb;59(2):106510.

Le Roux MC, Hoosen AA. *Mycoplasma genitalium*: a brief review. *Southern African Journal of Epidemiology and Infection*. 2010; 25 (4): 7-10.

Maciel GAR, Silva ISDCG, Granato C, Lázari CS, Dáher PC, Sampaio JLM, Chuery ACS. Diagnóstico molecular de infecções sexualmente transmissíveis. *FEMINA* 2022; 50 (3): 157-62.

Manhart LE, Critchlow CW, Holmes KK, Dutro SM, Eschenbach DA, Stevens CE, Totten PA. Mucopurulent cervicitis and *Mycoplasma genitalium*. *J Infect Dis*. 2003 Feb 15;187(4):650-7. doi: 10.1086/367992. Epub 2003 Jan 29. Erratum in: *J Infect Dis*. 2004 Aug 15;190(4):866.

Manhart LE, Holmes KK, Hughes JP, Houston LS, Totten PA. *Mycoplasma genitalium* among young adults in the United States: an emerging sexually transmitted infection. *Am J Public Health*. 2007 Jun;97(6):1118-25.

Manhart LE, Leipertz G, Soge OO, Jordan SJ, McNeil C, Pathela P, Reno H, Wendel K, Parker A, Geisler WM, Getman D, Golden MR; MyGeniUS Study Team. *Mycoplasma genitalium* in the US (MyGeniUS): Surveillance Data From Sexual Health Clinics in 4 US Regions. *Clin Infect Dis*. 2023 Nov 17;77(10):1449-1459.

McGowin CL, Totten PA. The Unique Microbiology and Molecular Pathogenesis of *Mycoplasma genitalium*. *J Infect Dis*. 2017 Jul 15;216(suppl_2):S382-S388.

Nemirosky JL, Espelt R, López Grado E, Sobrino J, Acera A, Pérez J, Jensen JS, Sánchez-Reus F, Prim N. Macrolide resistance in *Mycoplasma genitalium* in Catalonia, Spain: a 1 year prospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Sep 15;76(10):2702-2707.

Nijhuis RHT, Duinsbergen RG, Pol A, Godschalk PCR. Prevalence of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium* and *Trichomonas vaginalis* including relevant resistance-associated mutations in a single center in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Mar;40(3):591-595.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections. Geneva: WHO, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>.

Pepin J, Labbé AC, Khonde N, Deslandes S, Alary M, Dzokoto A, Asamoah-Adu C, Méda H, Frost E. *Mycoplasma genitalium*: an organism commonly associated with cervicitis among west African sex workers. *Sex Transm Infect*. 2005 Feb;81(1):67-72.

Piñeiro L, Idigoras P, de la Caba I, López-Olaizola M, Cilla G. Guided antibiotic therapy for *Mycoplasma genitalium* infections: Analysis of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019; 37 (6): 394-397.

Pond MJ, Nori AV, Witney AA, Lopeman RC, Butcher PD, Sadiq ST. High prevalence of antibiotic-resistant *Mycoplasma genitalium* in nongonococcal urethritis: the need for routine testing and the inadequacy of current treatment options. Clin Infect Dis. 2014; 58 (5): 631-7.

Rayan RA. Flare of the silent pandemic in the era of the COVID-19 pandemic: Obstacles and opportunities. World J Clin Cases. 2023; 11 (6): 1267-1274.

Rehman S. A parallel and silent emerging pandemic: Antimicrobial resistance (AMR) amid COVID-19 pandemic. J Infect Public Health. 2023; 16 (4): 611-617.

Richardson D, Lewis DA, Jeffreys NJ, Couldwell DL. *Mycoplasma genitalium* coinfection in men with symptomatic gonococcal urethritis. Sex Transm Infect. 2021 Aug;97(5):363-367.doi: 10.1136/sextrans-2020-054529. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32912933.

Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, Chico RM, Smolak A, Newman L, Gottlieb S, Thwin SS, Broutet N, Taylor MM. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ. 2019; 97 (8): 548-562.

Sousa VP, Camargo B. Farmacovigilância no uso indiscriminado de quinolonas e fluoroquinolonas. Repositório Institucional 2023; 2 (2).

Stein MA, Baseman JB. The evolving saga of *Mycoplasma genitalium*. Clin Microbiol Newslett. 2006;28:41-48.

Sweeney EL, Whiley DM, Murray GL, Bradshaw CS. *Mycoplasma genitalium*: enhanced management using expanded resistance-guided treatment strategies. Sex Health. 2022 Aug;19(4):248-254.

Taylor-Robinson D, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to multicolored butterfly. Clin Microbiol Rev. 2011 Jul;24(3):498-514.

Toh E, Gao X, Williams JA, Batteiger TA, Coss LA, LaPradd M, Ren J, Geisler WM, Xing Y, Dong Q, Nelson DE, Jordan SJ. Evaluation of Clinical, Gram Stain, and Microbiological Cure Outcomes in Men Receiving Azithromycin for Acute Nongonococcal Urethritis: Discordant Cures Are Associated With *Mycoplasma genitalium* Infection. Sex Transm Dis. 2022 Jan 1;49(1):67-75.

Tully JG, Taylor-Robinson D, Cole RM, Rose DL. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. Lancet. 1981 Jun 13;1(8233):1288-91.

Unemo M, Jensen JS. Antimicrobial-resistant sexually transmitted infections: gonorrhoea and *Mycoplasma genitalium*. Nat Rev Urol. 2017 Mar;14(3):139-152.
van der Schalk TE, Braam JF, Kusters JG. Molecular basis of antimicrobial resistance in *Mycoplasma genitalium*. Int J Antimicrob Agents. 2020; 55 (4): 105911.

Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021 Jul 23;70(4):1-187.

Yokoi S, Maeda S, Kubota Y, Tamaki M, Mizutani K, Yasuda M, Ito S, Nakano M, Ehara H, Deguchi T. The role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* biovar 2 in postgonococcal urethritis. Clin Infect Dis. 2007; 45 (7): 866-71.

Yusuf E, Mertens K, van Lisdonk N, Houwen C, Thai KTD. Epidemiology of *Mycoplasma genitalium* and *Trichomonas vaginalis* in the primary health care setting in the Netherlands. Epidemiol Infect. 2023 May 5;151:e79.