



Giovanna Wione Basilio

Análise retrospectiva da frequência de *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. em Infecções Sexualmente Transmissíveis na cidade de São Paulo e revisão da literatura sobre o impacto desses patógenos no sistema reprodutivo e na gestação

Comissão de Estágio Supervisionado
Curso de Ciências Biológicas



Giovanna Wione Basilio

Análise retrospectiva da frequência de *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. em Infecções Sexualmente Transmissíveis na cidade de São Paulo e revisão da literatura sobre o impacto desses patógenos no sistema reprodutivo e na gestação

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas (ICAQF) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - Campus Diadema.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Cayô da Silva

Coorientadora: Raíssa Fidelis Baêta Neves

Diadema - 2022

Dados Internacionais da Catalogação na Publicação (CIP)

Basilio, Giovanna Wione

Análise retrospectiva da frequência de Mycoplasma spp. e Ureaplasma spp. em Infecções Sexualmente Transmissíveis na cidade de São Paulo e revisão da literatura sobre o impacto desses patógenos no sistema reprodutivo e na gestação / Giovanna Wione Basilio. -- Diadema, 2022.

70 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências) -
Universidade Federal de São Paulo - Campus Diadema, 2022.

Orientador: Rodrigo Cayô da Silva

Coorientadora: Raíssa Fidelis Baêta Neves

1. Mycoplasma spp.. 2. Infecção Sexualmente Transmissível (IST). 3. M. genitalium. 4. U. urealyticum. 5. Trato geniturinário. I. Título.



Coordenador do Curso de Ciências Biológicas:

Prof. Dr. Marcelo Nogueira Rossi

Coordenadora do Núcleo Docente Estruturante:

Prof^a. Dr^a. Carla Poselli Bruniera

Coordenador da UC Estágio Supervisionado II:

Prof. Dr. Marcelo Afonso Vallim



Giovanna Wione Basilio

Análise retrospectiva da frequência de *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. em Infecções Sexualmente Transmissíveis na cidade de São Paulo e revisão da literatura sobre o impacto desses patógenos no sistema reprodutivo e na gestação

BANCA EXAMINADORA:

Titulares

- **Prof^a. Dr^a. Ana Cristina Gales**
Professora Associada D1 da Disciplina de Infectologia, Departamento de Medicina, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - *Campus* São Paulo.
- **Prof^a. Dr^a. Marinês Dalla Valle Martino**
Professora da Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein e Médica-Coordenadora do Setor de Microbiologia da Medicina Diagnóstica da Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein (SBIBHAE).
- **Prof. Dr. Rodrigo Cayô da Silva (Presidente)**
Professor Adjunto C1 do Setor de Biologia Molecular, Microbiologia e Imunologia do Departamento de Ciências Biológicas (DCB) do Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas (ICAQF), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - *Campus* Diadema.

Suplentes

- **Prof. Dr. Marcelo Afonso Vallim**
Professor Associado D4 do Setor de Biologia Molecular, Microbiologia e Imunologia do Departamento de Ciências Biológicas (DCB) do Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas (ICAQF), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - *Campus* Diadema.
- **Prof^a. Dr^a. Renata Castiglioni Pascon**
Professora Associada D2 do Setor de Biologia Molecular, Microbiologia e Imunologia do Departamento de Ciências Biológicas (DCB) do Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas (ICAQF), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - *Campus* Diadema.

Ao meu avô, **Paulo Wione**, por ser a semente dos frutos que colho hoje.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao meu orientador **Prof. Dr. Rodrigo Cayô da Silva**, por ser uma inspiração para mim desde o meu primeiro contato com a microbiologia no início do curso, e à minha coorientadora **Raíssa Fidelis Baêta Neves**, por todo o incentivo desde o início do nosso projeto. A paciência e a confiança de vocês no meu trabalho foi essencial para a realização deste último passo na minha graduação.

Às minhas principais referências durante os meus 11 anos de educação básica em escolas públicas, meus amados professores **José Donizete, Eunice, Gilda, Maria José e Érika**. Vocês foram fundamentais para que aquela Giovanna acreditasse que poderia chegar ao tão sonhado ensino superior público, mesmo com tantas adversidades. A vocês, a minha eterna gratidão.

Agradeço aos meus queridos amigos da Diagnósticos da América S.A. (DASA): aos colegas da Imunologia Automação Offline, **Julia, Vinicius Leonardo, Isabelle, Eli, Thaís, Carol, Bruna e Luís**, obrigada pelos ensinamentos, risadas e por tornarem meu dia mais leve. À toda Imunologia Manual Infecciosos e Autoimunidade, especialmente a minha amada equipe do Liaison, **Fernanda e Laís**, pelo rápido acolhimento e empenho em me ajudar a crescer como profissional, sou fã de todos vocês!

À **Empresa Júnior**, que me trouxe de novo o brilho de cursar a UNIFESP, e aos meus colegas que compartilharam comigo a **Gestão 2019/2020 da Diretoria Executiva da BUDjr**. Em particular, agradeço à minha amiga **Bruna Barros** por todos os momentos que vivemos durante e após o período como juniores. Você é uma das partes que levarei com muito carinho para além da nossa graduação.

Meu sentimento de gratidão mais genuíno vai para a **minha família**, que me aguentou um ano todo nos churrascos de família com as apostilas de cursinho e que comemorou a minha aprovação na universidade antes mesmo de mim. Aos meus avós, tios, primos, cunhado, irmã e sobrinhos, vocês são a minha fortaleza.

Ao meu avô, **Paulo Wione**, por ser sempre minha melhor companhia e exemplo de amor à vida, que me manteve forte durante a pandemia.

Ao **Matheus**, por estar ao meu lado desde o início desta etapa da minha vida, por acreditar em mim e nunca me deixar desistir nos dias ruins.

Ao meu admirado pai, **Célio**, que acordou cedo todos os dias nos últimos cinco anos junto comigo e que me ensinou que não há vitórias sem sacrifício. Você me ensina diariamente a ser uma pessoa melhor.

Agradeço, pôr fim, a minha querida mãe **Ana Paula**, pelo carinho, pelas noites mal dormidas, por me completar e me distrair nos piores dias, estando sempre ao meu lado, aconteça o que acontecer.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE ABREVIATURA E SIGLAS.....	x
LISTA DE UNIDADES.....	xi
ÍNDICE DE TABELAS.....	xii
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	xiii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xiv
RESUMO.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
1. INTRODUÇÃO.....	17
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	22
2.1 Agente Etiológico: Micoplasmas.....	22
2.1.1 <i>Mycoplasma genitalium</i>	24
2.1.2 <i>Mycoplasma hominis</i>	27
2.1.3 <i>Ureaplasma urealyticum</i>	28
2.1.4 <i>Ureaplasma parvum</i>	29
2.2 Tipos de Infecções Sexualmente Transmissíveis Causadas por Micoplasmas.....	30
2.3 Diretrizes Terapêuticas para ISTs Causadas por Micoplasmas.....	32
3. OBJETIVOS.....	36
4. METODOLOGIA.....	37
4.1 Revisão da Literatura.....	37
4.1.1. Triagem e análise dos artigos.....	39
4.2. Análise da Frequência de <i>Mycoplasma</i> spp. e <i>Ureaplasma</i> spp. em ISTs na cidade de São Paulo.....	40
4.2.1. Tratamento Estatístico e Análise dos Dados Microbiológicos Coletados....	41
5. RESULTADOS.....	42
5.1. Revisão da Literatura.....	42
5.1.1. Impacto das ISTs causadas por Micoplasmas no Sistema Reprodutivo Feminino e Masculino e na Gestação.....	46
5.1.2. Distribuição Mundial de Cepas e Micoplasmas Resistentes aos Antimicrobianos.....	50
5.2. Frequência de ISTs por Micoplasmas na Cidade de São Paulo.....	55
6. DISCUSSÃO.....	56
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AIDS** - Síndrome da Imunodeficiência Humana
- ATP** - Trifosfato de Adenosina
- BIREME** - Biblioteca Regional de Medicina
- BVS** - Biblioteca Virtual em Saúde
- DIP** - Doença Inflamatória Pélvica
- DNA** - Ácido Desoxirribonucleico
- IST** - Infecção Sexualmente Transmissível
- HIV** - Vírus da Imunodeficiência Humana
- LILACS** - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
- MDR** - Multirresistente
- ME** - Microscopia Eletrônica
- NLM** - *US National Library of Medicine's*
- OMS** - Organização Mundial da Saúde
- PCR** - Reação em Cadeia da Polimerase
- PrEP** - Profilaxia Pré-Exposição
- RAM** - Resistência Antimicrobiana
- RJ** - Rio de Janeiro
- SciELO** - *Scientific Electronic Library Online*
- SDRA** - Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
- SUS** - Sistema Único de Saúde
- UNG** - Uretrite Não-Gonocócica

LISTA DE UNIDADES

g - Grama

nm - Nanômetro

mg - Miligrama

% - Porcento

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Artigos incluídos para revisão dos impactos das ISTs causadas por micoplasmas no trato geniturinário de homens e mulheres e na gestação.....	44
Tabela 2. Artigos científicos incluídos na revisão de isolados resistentes de micoplasmas pelo mundo.....	52

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Representação gráfica do aumento de publicações de artigos reportando isolados resistentes de micoplasmas nas últimas oito décadas na base de dados PubMed.....	51
---	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. (A) O formato da colônia de <i>Mycoplasma</i> spp. demonstrando o uso do termo “ovo frito” para sua descrição, devido a semelhança apresentada; (B) Colônias de <i>Mycoplasma</i> spp. desenvolvendo-se como contaminantes em cultivo de células <i>in vitro</i>	24
Figura 2. Fotos de ME de <i>M. genitalium</i> (A) demonstrando bactérias aos pares (bar: 500 nm) e (B) uma célula isolada, evidenciando a estrutura da organela em formato de balão (bar: 200 nm).....	25
Figura 3. Fluxograma PRISMA com o esquema de triagem de artigos científicos para a análise de frequência de cepas MDR de micoplamas e do impacto das ISTs causados por esses microrganismos no trato geniturinário masculino e feminino e na gestão.....	43
Figura 4. Mapa-múndi com destaque para os 26 países que registraram isolados resistentes de micoplamas entre 1950 e 2022.....	57

RESUMO

As taxas de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) vêm aumentando consideravelmente em todo o mundo devido à ausência do uso de preservativos e, principalmente, pela emergência do desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos (RAM) entre as principais espécies causadoras desse tipo de infecção. Dentro deste contexto, embora *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. sejam menos frequentes entre os patógenos causadores de ISTs e haja lacunas no conhecimento do funcionamento de seus mecanismos, já foi demonstrado que tais microrganismos apresentam um importante papel em distúrbios reprodutivos e infecções geniturinárias tanto em homens como em mulheres. Além disso, estes micoplasmas vêm ganhando destaque mundialmente por conta do aumento das taxas de RAM em determinadas regiões geográficas, como Oceania, Europa e Ásia, mas com informações ainda escassas sobre esses índices na América Latina. Sendo assim, o presente estudo avaliou a frequência de isolados de *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. recuperados de amostras de secreções vaginais e/ou uretrais de pacientes atendidos em um dos principais laboratórios particulares de microbiologia clínica na cidade de São Paulo e realizou uma revisão da literatura referente às ISTs causadas por tais microrganismos e às sequelas de tais infecções no Brasil e no mundo. A análise dos artigos permitiu relacionar a presença de micoplasmas com sequelas nos sexos feminino e masculino como a infecção do cérvix uterino, uretrite e infertilidade, bem como a distribuição de isolados resistentes mundialmente, presentes em pelo menos 27 países. Os dados coletados em um laboratório privado na cidade de São Paulo embora tenham demonstrado uma baixa frequência de micoplasmas (2,2%), foi possível observar uma maior frequência de *M. genitalium* entre as amostras positivas. Concluiu-se que a presença de *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. está associada a presença de possíveis sequelas, necessitando de maior investigação acerca de seus mecanismos de ação, além de demonstrar a escassez de dados microbiológicos e epidemiológicos no Brasil.

ABSTRACT

Rates of sexually transmitted infections (STIs) have been increasing considerably worldwide due to the lack of use of condoms and, mainly, due to the emergence of antimicrobial resistance (AMR) among the main species that cause this type of infections. Within this context, although *Mycoplasma* spp. and *Ureaplasma* spp. are less frequent among the pathogens that cause STIs and there are gaps in the knowledge of the functioning of their mechanisms, it has already been demonstrated that such microorganisms play an important role in reproductive disorders and genitourinary infections in both men and women. Besides, these mycoplasmas have been gaining prominence worldwide due to the increase in AMR rates in certain geographic regions, such as Oceania, Europe, and Asia. In opposite, there is scarce information about these rates in Latin America. Therefore, the present study evaluated the frequency of *Mycoplasma* spp. and *Ureaplasma* spp. recovered from samples of vaginal and/or urethral secretions from patients treated at the main clinical microbiology laboratories in the city of São Paulo and carried out a literature review regarding STIs caused by such microorganisms and the consequences of such infections in Brazil and worldwide. The analysis of the articles allowed relating the presence of mycoplasmas with sequelae in females and males such as infection of the uterine cervix, urethritis, and infertility, as well as the distribution of resistant strains worldwide, present in at least twenty-seven countries. Although the data collected in a laboratory in the city of São Paulo during 2022 showed a low frequency of mycoplasmas (2.2%), it was possible to observe a higher frequency of *M. genitalium* among the positive results. It was concluded that the presence of *Mycoplasma* spp. and *Ureaplasma* spp. is associated with the presence of possible sequelae, requiring further investigation into its mechanisms of action. Additionally, it was demonstrated the scarcity of microbiological and epidemiological data of mycoplasmas causing STIs in Brazil.

1. INTRODUÇÃO

As infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) possuem frequência e dinâmica relevantes dentro do contexto de saúde pública mundial. Apesar da maioria destas ser considerada tratável, as ISTs são, muitas vezes, desprovidas de sintomas, tornando-se infecções silenciosas que podem durar meses ou anos até sua detecção (Waites *et al.*, 2005; Donders *et al.*, 2017). A dificuldade na identificação dessas infecções favorece sua transmissão e pode levar ao desenvolvimento de sequelas associadas à infertilidade, riscos na gravidez para mãe e feto, oportunizar a contaminação por outros patógenos como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e, conseqüentemente, o desenvolvimento da resistência aos antimicrobianos (RAM) pelos agentes etiológicos das ISTs (Rieg *et al.*, 2008; Balkus *et al.*, 2016; Unemo *et al.*, 2017).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que a taxa de contágio das principais ISTs conhecidas - clamídia, sífilis, gonorreia e tricomoníase - causadas, respectivamente, por *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Trichomonas vaginalis*, esteja em torno de um milhão de novos casos por dia e pelo menos 374 milhões de novos casos anualmente. Este cenário pode ser analisado por uma perspectiva social ao estabelecer uma correlação, por exemplo, com a irregularidade do uso de preservativos e a relação entre pessoas de diferentes países e/ou continentes proporcionada pela popularização das viagens internacionais (Vivancos *et al.*, 2010). No Brasil, o Boletim Epidemiológico de HIV e AIDS de 2020 estimou um aumento de 64,9% das ISTs entre os jovens brasileiros na faixa de 15 a 19 anos entre os anos de 2009 e 2019, indicando um alto risco para tais infecções. Acrescido a isto, o aumento de ISTs nos últimos anos é favorecido, em parte, pela Profilaxia Pré-Exposição (PrEP), que consiste no uso preventivo e contínuo

de antirretrovirais antes da exposição ao vírus HIV, reduzindo a probabilidade do indivíduo de se contaminar. Em decorrência do uso da PrEP, notou-se uma tendência na diminuição do uso de preservativos entre a população sexualmente ativa usuária da terapia, aumentando a predisposição em adquirir outras ISTs (Zucchi *et al.*, 2018).

O controle das ISTs é um problema a ser combatido em todo o mundo e torna-se ainda mais desafiador no caso das ISTs assintomáticas, como é o caso daquelas causadas por espécies dos gêneros *Mycoplasma* e *Ureaplasma*, conhecidas popularmente como “micoplasmas”. Além de não serem mapeadas pela OMS, essas doenças carecem de diagnóstico e tratamento adequados, devido à ausência de sintomas e às limitações técnicas de muitos laboratórios públicos, principalmente em países em desenvolvimento, para detectar esses microrganismos por métodos moleculares (Williamson & Chen, 2020).

Os micoplasmas são bactérias desprovidas de parede celular e estão contidas na classe *Mollicutes*. São filogeneticamente originárias das bactérias gram-positivas englobando, atualmente, até 200 espécies diferentes. Tais microrganismos podem ser encontrados em diferentes hospedeiros, desde plantas a animais, incluindo o ser humano. Os micoplasmas são os menores seres de vida livre encontrados na natureza e, portanto, não são visíveis na microscopia óptica convencional e, quando crescem em ágar, demoram dias para se tornarem minúsculas colônias visíveis em cultura na forma de “ovo frito” (Levinson *et al.*, 2018; Marsh *et al.*, 2018). São bactérias fastidiosas e, portanto, seu crescimento em meios de cultura convencionais é de difícil e demorado desenvolvimento, o que torna essencial a utilização de testes baseados na amplificação de ácidos nucleicos para a sua correta identificação (Stafford *et al.*, 2021; Golden, Workowski & Bolan, 2017). O uso destes testes ainda não é acessível em boa parte dos laboratórios de microbiologia clínica em países em

desenvolvimento, como o Brasil, de maneira que muitas vezes as infecções por micoplasmas não são identificadas e tratadas de maneira específica (Hart *et al.*, 2020).

Para os seres humanos, existem quatro espécies de micoplasmas de importância médica causadoras de ISTs: *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma parvum* e *Ureaplasma urealyticum*. Tais espécies podem provocar infecções uretrais e do sistema reprodutivo, enquanto outras espécies pertencentes a estes gêneros bacterianos como *M. pneumoniae*, estão associadas a infecções das vias respiratórias (Brooks *et al.*, 2014). De maneira geral, as ISTs causadas por *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. são predominantemente assintomáticas e a ausência de testagem rotineira da população impacta na falta de dados robustos sobre sua prevalência na população mundial e a ocorrência de possíveis sequelas associadas.

Na última década, houve o desenvolvimento de centenas de estudos buscando relacionar possíveis associações da presença de *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. com distúrbios reprodutivos. No campo investigativo do sexo masculino, há forte associação de *Ureaplasma* spp. e *Mycoplasma* spp. com a uretrite não-gonocócica, além de infecções na região do epidídimo e da próstata, e infertilidade (Horner & Martin, 2017; Zhou *et al.*, 2018). Em relação ao papel dos micoplasmas no sexo feminino, *Ureaplasma* spp. possui relação com problemas na gestação que podem favorecer a ocorrência de abortos espontâneos e parto prematuro (Sweeney *et al.*, 2016; Oliveira *et al.*, 2020), além de outras infecções do trato urinário alto e baixo. Em neonatos, *Ureaplasma* spp. são comumente associados a problemas respiratórios, podendo levar a óbito. Já a contaminação feminina por *Mycoplasma* spp. é igualmente responsável por quadros de cervicite, prematuridade e interrupção involuntária da gravidez, além de provocar doença inflamatória pélvica

(DIP) (Gnanadurai & Fifer, 2020), estando presente em infecções no trato reprodutivo inferior (vagina) e superior (útero e tubas uterinas). Ainda há controvérsias em relação às sequelas causadas pelas ISTs causadas por micoplasmas, de maneira que é de suma importância o desenvolvimento de estudos que busquem identificar não apenas a frequência desses patógenos, mas também suas possíveis complicações.

Apesar da OMS não ter um plano de ação específico para os micoplasmas, a urgência em torno destas ISTs é relevante dentro de um contexto mundial de RAM, em especial para *M. genitalium*, que tem demonstrado altas taxas de resistência no continente Europeu e Asiático. A recomendação atual para o tratamento de ISTs causadas por *Ureaplasma* spp. e *Mycoplasma* spp. é baseada na administração de antimicrobianos da classe dos macrolídeos, principalmente 1 g de azitromicina em dose única (Golden, Workowski & Bolan, 2017). Contudo, revisões como a de Tien, Punjabi & Holubar (2019) indicam um crescente aumento da resistência à azitromicina nos últimos anos em todo o mundo. Em 2016, pelo menos 29 países reportaram isolados de *M. genitalium* resistentes à azitromicina, e estima-se que na Ásia, 9,8% dos isolados sejam multirresistentes (MDR) (Braam *et al.*, 2017). Alternativamente, Gnanadurai & Fifer (2020) compararam a atividade de doxiciclina frente a azitromicina para o tratamento de ISTs por *M. genitalium*. Os autores reportaram taxas de cura não satisfatórias, que variaram de 63% com azitromicina a 48% com doxiciclina. Em casos de gravidez, Donders e colaboradores (2017) destacam que o tratamento é ainda mais restrito, visto que as tetraciclinas são teratogênicas e a terapia indicada deve ser realizada com azitromicina. Já o estudo de Beeton & Spiller (2016) reportou bons resultados com o uso das fluoroquinolonas levofloxacino e moxifloxacino para o tratamento de ISTs por este patógeno. Entretanto, Unemo & Jensen (2017)

reportaram resistência às fluoroquinolonas *in vivo* e *in vitro* em isolados de *M. genitalium*.

No Brasil, os estudos sobre micoplasmas e sua prevalência no país são escassos, impossibilitando traçar um panorama sobre a frequência destas bactérias ou demonstrar a circulação de cepas MDR na população brasileira. Acrescido a este fato, a triagem durante o acompanhamento pré-natal pelo Sistema Único de Saúde (SUS), ainda que inclua sorologia para as ISTs mais difundidas (como a Sífilis e o HIV) e bacterioscopia da secreção vaginal em casos sintomáticos ou com histórico de prematuridade, não realiza testes específicos para a detecção de *Ureaplasma* spp. e *Mycoplasma* spp., impossibilitando relacionar a presença destes patógenos com possíveis intercorrências durante a gestação (Secretaria da Saúde, 2019).

Diante da urgência em torno da investigação e compreensão do papel de *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. no âmbito reprodutivo da população mundial, torna-se relevante a busca da presença destes patógenos no continente sul-americano, especialmente em um país populoso como o Brasil, visto que estes microrganismos ainda são pouco explorados em estudos acadêmicos. Mapear a existência destes micoplasmas em regiões do território nacional pode auxiliar não somente no entendimento de sua distribuição entre os indivíduos brasileiros, como também na compreensão dos impactos destas ISTs não diagnosticadas em nossa população.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

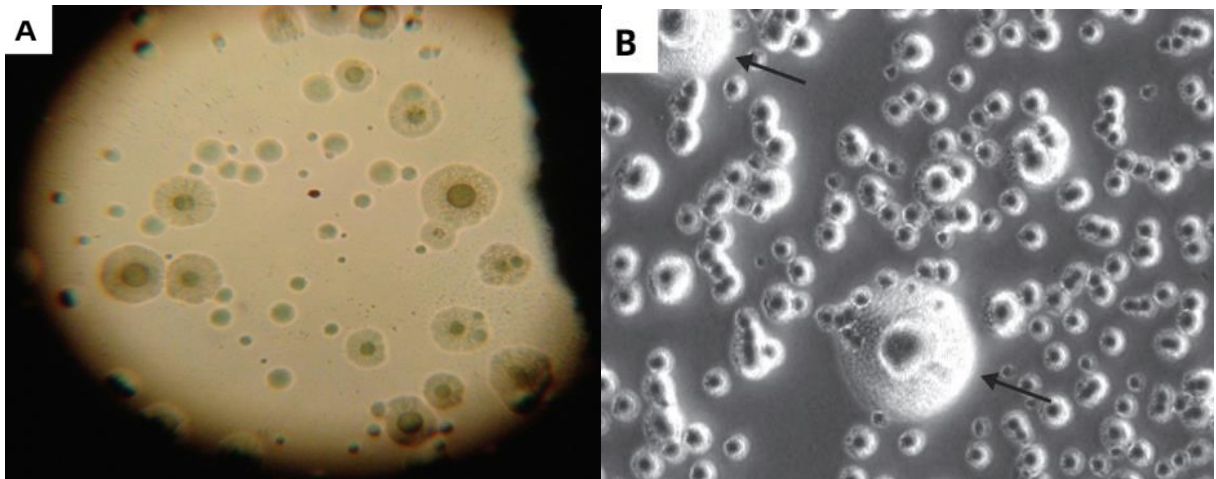
2.1. Agente Etiológico: Micoplasmas

Os micoplasmas são conhecidos como as menores bactérias de vida livre e possuem como característica marcante a ausência de parede celular e a existência de membrana plasmática com a presença de esteróis, que concede maior estabilidade a estes microrganismos (Junqueira & Carneiro, 2012; Murray, Rosenthal & Pfaller, 2020). O nome genérico refere-se às bactérias englobadas pela classe *Mollicutes*, que incluem pelo menos 200 espécies distintas, dentre seres de vida livre e parasitas obrigatórios, que diferem, dentre outras características, por variações morfológicas, tamanho do genoma e necessidades nutricionais. Dentre as dezenas de tipos existentes, apenas 17 deles infectam os seres humanos (Moraes & Ferreira, 2017).

Primordialmente, o registro da descoberta destas bactérias remonta ao isolamento de bactérias de gado bovino com pleuropneumonia em 1898, por Nocard & Roux, em um momento histórico onde esta doença pulmonar dizimou rebanhos pela Europa e Ásia (Fader, Engelkirk & Duben-Engelkirk, 2021). Apenas quatro décadas mais tarde, Dienes & Edsall (1937) reportaram o primeiro micoplasma isolado a partir de seres humanos, obtido por meio de um abscesso da glândula de Bartholin (localizada na região genital feminina), correspondente à espécie atual *M. hominis* (Madoff & Hooper, 1988; Saraya, 2016). Reunindo os artigos e relatos dos anos seguintes até os dias atuais, a produção científica acerca dos micoplasmas nos permite separar as principais espécies causadoras de ISTs em seres humanos em dois grupos, de acordo com o seu local ótimo de desenvolvimento: infecções no trato respiratório, causadas principalmente por *M. pneumoniae*, e infecções nos tratos reprodutivos feminino e masculino, causadas por *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. parvum* e *U. urealyticum*. A presença destas bactérias, na maioria dos casos, proporciona

condições assintomáticas para homens e mulheres, justificando o fato de que após décadas ainda não há um conceito concreto sobre sua patogenicidade. Sem uma recomendação mundial para testagem de indivíduos para estes patógenos, resta como alternativa o tratamento empírico destas ISTs, favorecendo a RAM.

Por conta de suas peculiaridades estruturais, estas bactérias fastidiosas apresentam-se altamente pleomórficas devido à ausência de uma parede celular rígida, variando desde a forma cocoide até a filamentosa. De crescimento demorado, as colônias dos micoplasmas são consideravelmente diminutas e apresentam formato característico de “ovo frito”, como pode ser observado nas **Figura 1** (Metwally et al., 2014; Levinson *et al.*; 2018). Estas características dificultam seu cultivo em meios de cultura convencionais, uma vez que apresentam exigências nutricionais complexas como proteínas e elevada concentração de carbono, além de não haver um meio ótimo para todas as espécies, devido à suas propriedades específicas. O tamanho reduzido das colônias justifica a ausência de visibilidade dos micoplasmas na microscopia óptica convencional, tornando indispensável a utilização de testes moleculares para sua correta identificação (Brooks *et al.*, 2014; Marsh *et al.*, 2018; Stafford *et al.*, 2021; Golden, Workowski & Bolan, 2017).



Figuras 1. (A) O formato da colônia de *Mycoplasma* spp. demonstrando o uso do termo “ovo frito” para sua descrição, devido a semelhança apresentada; **(B)** Colônias de *Mycoplasma* spp. desenvolvendo-se como contaminantes em cultivo de células *in vitro*. Figuras adaptadas de Young et al. (2010) e de Metwally et al. (2014).

Como parasitas intracelulares, os micoplasmas possuem mecanismos que buscam perpetuar sua existência em seus hospedeiros, podendo citar como exemplo efeitos modulatórios no sistema imunológico humano e invasão de células hospedeiras não fagocitárias (Gautier-Bouchardon, 2018). No que tange os micoplasmas, os antimicrobianos pertencentes às classes dos β -lactâmicos e dos glicopeptídeos, que atuam na inibição da síntese de peptidoglicano, principal componente da parede celular bacteriana, obviamente não são efetivos frente a estes microrganismos, uma vez que são desprovidos de parede celular.

2.1.1. *Mycoplasma genitalium*

O primeiro registro da descoberta da espécie *M. genitalium* ocorreu na década de 1980, a partir do isolamento desta bactéria em dois pacientes do sexo masculino com uretrite não-gonocócica (UNG), classificada como infecção da uretra sem relação causal com *N. gonorrhoeae* (Tully et al., 1981). Partilhando o gênero *Mycoplasma* com outra espécie relevante tratada a seguir, *M. genitalium* utiliza a glicose como substrato

essencial para seu desenvolvimento, produzindo trifosfato de adenosina (ATP) pela célula bacteriana pelo processo de fosforilação (Sethi, Zaman & Jain, 2017).

Morfologicamente, *M. genitalium* apresenta uma organela terminal curvada em formato de balão (*flask-shape*) que se difere daquelas apresentadas por outros micoplasmas patogênicos, demonstrada pela **Figura 2**, observada por meio de microscopia eletrônica (ME). Acrescido a isto, outras características permitiram a distinção desta espécie dos outros micoplasmas, como a ausência da hidrólise de ureia e arginina, o isolamento de duas cepas G37 e M30 não reagentes com soro sanguíneo contendo anticorpos contra antígenos específicos de outras espécies similares e o sequenciamento de seu primeiro gene *mgpB* em 1991, seguido da primeira descrição da espécie através da técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) (McGowin & Totten, 2017).

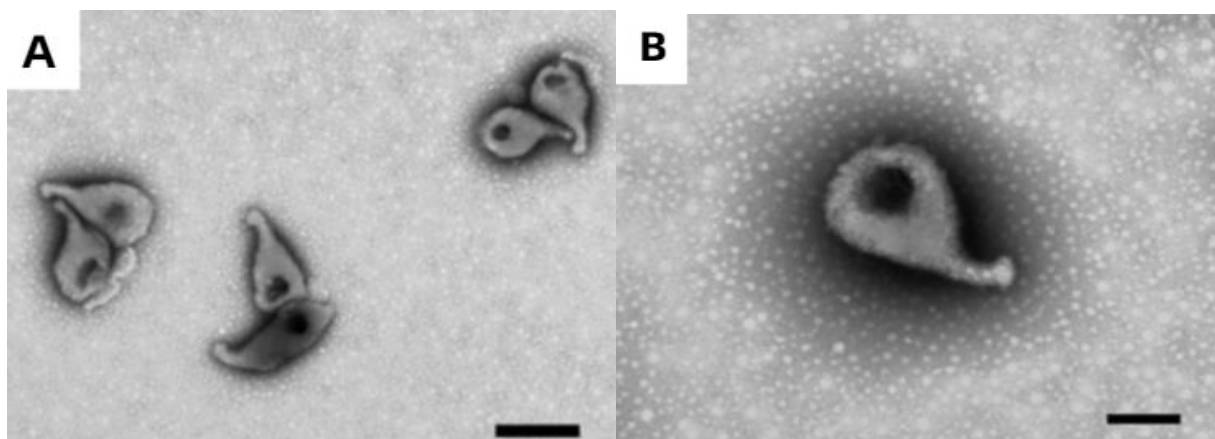


Figura 2. Fotos de ME de *M. genitalium* (**A**) demonstrando bactérias aos pares (bar: 500 nm) e (**B**) uma célula isolada, evidenciando a estrutura da organela em formato de balão (bar: 200 nm). (Gnanadurai & Fifer, 2020).

M. genitalium apresenta-se intimamente relacionado com inflamações do trato urogenital. Esse microrganismo móvel é capaz de invadir e aderir às células epiteliais hospedeiras, liberando citocinas pró-inflamatórias (Gnanadurai & Fifer, 2020). A UNG

tem sido a IST mais relevante associada a *M. genitalium* no sexo masculino, onde há a detecção da espécie entre 10% e 35% dos indivíduos afetados. Além disso, essa espécie pode ainda ser encontrada como causadora de outras condições menos comuns em homens, como disúria, epididimite e prostatite (Taylor-Robinson & Jensey, 2011; Jensen *et al.*, 2016; Horner & Martin, 2017). Em mulheres, a presença de *M. genitalium* está associada a condições como a cervicite, DIP, partos prematuros e abortos espontâneos, carecendo de estudos aprofundados que esclareçam essa relação (Bjartling, Osser & Persson, 2012; Onderdonk, Delaney & Fichorova, 2016; Vallely *et al.*, 2018).

Dentre as espécies clinicamente relevantes em *Mollicutes*, *M. genitalium* tem se destacado atualmente devido às altas taxas de RAM observadas nos continentes asiático e europeu nas últimas décadas. Assim como ocorre para *M. hominis* e *Ureaplasma* spp., não existem diretrizes que orientem a realização de testes para a detecção de *M. genitalium*, principalmente em indivíduos assintomáticos, reforçando a prática empírica no tratamento, o que pode favorecer o desenvolvimento da RAM. O tratamento de primeira linha em indivíduos infectados por *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. consiste, frequentemente, na administração de dose única de 1 g de azitromicina, antimicrobiano da classe dos macrolídeos que age ligando-se à subunidade ribossomal 50S, inibindo a síntese proteica bacteriana (Bakheit, Al-Hadiya & Abd-Elgalil, 2014; Golden, Workowski & Bolan, 2017). Como terapia alternativa, é indicado as tetraciclina e as fluoroquinolonas. Entretanto, falhas no emprego de azitromicina vêm sendo reportadas desde meados de 2006, como registrado por Bradshaw *et al.* (2006) em um estudo realizado na Austrália, que aponta a ocorrência de pelo menos 28% de resistência a esse macrolídeo em homens com uretrite. Quase uma década mais tarde, Lau *et al.* (2015) revelaram em seu estudo de revisão uma

eficácia de 60% no tratamento com azitromicina, demonstrando a necessidade de futuros tratamentos com a administração de antimicrobianos alternativos a este macrolídeo no combate ao *M. genitalium*.

2.1.2. *Mycoplasma hominis*

O primeiro isolado de *M. hominis* foi reportado em 1937, a partir de um abscesso nas glândulas de Bartholin, e é considerado um marco no que diz respeito ao papel clínico dos micoplasmas, pois sugeriu, pela primeira vez, seu potencial patogênico para os seres humanos (Waites, Katz & Schelonka, 2005; Capoccia, Greub & Baud, 2013). Assim como o *M. genitalium*, *M. hominis* também apresenta metabolismo anaeróbio facultativo, utilizando glicose como metabólito principal e é encontrado majoritariamente no sistema geniturinário, aparecendo juntamente com *U. urealyticum* em 70% a 80% das mulheres sexualmente ativas, sendo assintomáticos na maioria dos casos (Lee *et al.*, 2016).

Quanto à ocorrência de *M. hominis* nos indivíduos do sexo masculino, poucas evidências de sua associação à UNG e à infertilidade foram encontradas, com baixo índice percentual entre os homens clinicamente testados (Horner *et al.*, 2018). No que tange o sexo feminino, *M. hominis* se correlaciona principalmente com a existência de condições como DIP e vaginose bacteriana em mulheres sexualmente ativas, bem como parto prematuro e presença do microrganismo no líquido amniótico de gestantes (Miranda *et al.*, 2005; Kataoka *et al.*, 2005; Onderdonk, Delaney & Fichorova, 2016; Santos & Araújo, 2020). Revisões mais recentes, a exemplo de Tantengco, Castro & Velayo (2021), também demonstraram uma forte relação estatística ($p=0,01$ e $OR=2,25$, com 95% de precisão) entre esta espécie e a infertilidade em mulheres, além de sequelas decorrentes desta condição, como danos na região das tubas

uterinas. Além disso, as infecções extragenitais relacionadas com a presença de *M. hominis* aparecem em 50% dos casos em pessoas imunossuprimidas, o que representa mais um fator de risco associado a esse microrganismo (Stabler *et al.*, 2021).

2.1.3. *Ureaplasma urealyticum*

A descoberta de *Ureaplasma* spp. ocorreu em 1954 por Shepard, através do isolamento do microrganismo a partir de amostras de dois pacientes do sexo masculino com quadros de UNG, e recebeu a denominação de *U. urealyticum* (Zhang *et al.*, 2014). Inicialmente denominado de “pequenos micoplasmas”, o nome do gênero surgiu a partir da detecção da ureia como metabólito principal desta bactéria, responsável por 95% da produção de energia, de maneira que a produção de amônia é a característica substancial para a sua identificação (Shepard *et al.*, 1974; Sweeney *et al.*, 2016; Beeton, Payne & Jones, 2019). Posteriormente, um estudo realizado por Robertson *et al.* (2002) reclassificou a espécie, subdividindo-a em *U. urealyticum* e *U. parvum*, o que antes acreditava-se ser uma única espécie, sustentando-se em achados como polimorfismo da urease e padrões distintos de polipeptídeos.

Sendo uma espécie comumente presente na microbiota geniturinária, a literatura estima que a taxa de colonização por *U. urealyticum* em mulheres assintomáticas varia entre 40% e 80%, enquanto em gestantes pode variar de 65% a 80% (Eschenbach, 1993; Kokkayil & Dhawan, 2015). As consequências das altas taxas de colonização por *Ureaplasma* spp., bem como por outros microrganismos da classe dos *Mollicutes*, são controversas visto que parte considerável dos indivíduos não desenvolvem a IST. Entretanto, estudos ao longo das décadas possibilitaram associar a presença de *U. urealyticum* no sexo feminino com corioamnionite, infecção

uterina, partos prematuros e aborto espontâneo (Capoccia, Greub & Baud, 2013; Sweeney *et al.*, 2016; Oliveira *et al.*, 2020). Concomitantemente, há uma constante associação entre *U. urealyticum* com a ocorrência de pneumonia neonatal e consequente morbidade, devido ao isolamento deste patógeno no trato respiratório inferior de neonatos. Há ainda registros de hipertensão e displasia bronco pulmonar, além de sepse, principalmente em bebês prematuros (Cassel *et al.*, 1993). A IST mais notável associada com *U. urealyticum* no sexo masculino é UNG, com a ausência e por vezes presença de sintomas (Park & Lee, 2019), de maneira que se registra o isolamento deste patógeno não apenas na região uretral, mas também em tecido e secreção prostática, sêmen e urina seguida de estímulo prostático (Irajian *et al.*, 2016; Beeton, Payne & Jones, 2019).

2.1.4. *Ureaplasma parvum*

Primordialmente classificado como *U. urealyticum*, a espécie *U. parvum* apresenta quatro das 14 variedades sorológicas do gênero *Ureaplasma* (1, 3, 6 e 14) e é diferenciada da primeira por meio de técnicas moleculares (PCR) aplicadas a amostras biológicas como aquelas obtidas por *swab* uretral e cervical (Fanrong *et al.*, 1999; Marovt *et al.*, 2014). Nota-se na literatura uma maior representatividade dos estudos que reportam ambas as espécies como *Ureaplasma* spp. em relação àqueles que diferenciam tais patógenos, devido a semelhança de ambas. A presença desses sorovares aparece em diferentes distribuições, com os tipos 3, 6 e 14 mais frequentes em mulheres abaixo dos 50 anos e o tipo 1 em indivíduos acima desta idade, justificada pela mudança hormonal e da microbiota vaginal durante a menopausa (Karim *et al.*, 2020).

Assim como outros microrganismos da classe *Mollicutes*, *U. parvum* não produzem sintomas em seus hospedeiros e são encontradas geralmente no trato geniturinário de indivíduos adultos, apesar de haver registros de meningite associada a este patógeno (Xing *et al.*, 2021; Zhan, Chen & Hu, 2021). Embora o papel dos sorotipos de *U. parvum* como patógenos careça de maiores investigações, artigos relacionam a presença desta bactéria em mulheres assintomáticas com infecções do trato reprodutivo inferior (Zhu *et al.*, 2011) e problemas associados à gravidez, como partos prematuros, sendo a espécie mais isolada da cavidade amniótica (Rittenschober-Bohm *et al.*, 2019; Motomura *et al.*, 2020). Em um estudo polonês desenvolvido por Urszula *et al.* (2014), comparações entre a presença de *U. parvum* e *U. urealyticum* no sistema reprodutivo superior (útero e tubas uterinas) demonstraram que ambas as espécies são mais frequentes no trato superior de mulheres inférteis quando comparadas às mulheres férteis, sugerindo uma relação de causalidade. No sexo masculino, *U. parvum* comporta-se de maneira similar ao *U. urealyticum*, porém menos comumente associado com a presença de UNG e ainda pouco relacionado à infertilidade (Beeton, Payne & Jones, 2019).

2.2. Tipos de Infecções Sexualmente Transmissíveis Causadas por Micoplasmas

As ISTs são doenças que podem ou não provocar sintomas e são causadas por diversos microrganismos, como bactérias e vírus, sendo transmitidas de indivíduo para indivíduo, principalmente por meio de contato sexual sem o uso de preservativos (Ministério da Saúde, 2022). Como demonstrado anteriormente, *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. são responsáveis, na maioria das vezes, por condições que não apresentam sintomas para os indivíduos acometidos. Em contraponto, estas bactérias

podem ser encontradas em conjunto e/ou individualmente em quadros sintomáticos e com capacidade de evolução para circunstâncias mais severas.

Ao relacioná-las ao sexo masculino, a IST de maior relevância clínica e recorrente quanto à presença de micoplasmas é a UNG, definida como a inflamação da uretra na ausência de *N. gonorrhoeae*. A ocorrência de UNG em indivíduos do sexo feminino não é comum, ao contrário do sexo masculino, com quadro clínico típico de disúria e prurido na região, podendo cursar com corrimento (Moi, Ble & Horner, 2015; Sarier & Kukul, 2019). Somadas à UNG, outras condições são favorecidas pela presença de micoplasmas em homens, como as infecções do epidídimo, próstata e a infertilidade. Em 2009, Zeighami et al. investigaram 100 amostras de sêmen de homens com idades que variavam entre 21 e 50 anos, e concluíram que o grupo de homens inférteis e infectados por *Ureaplasma* spp. possuía alterações como menor quantidade de espermatozoides e fluido seminal quando comparado ao grupo de homens inférteis não infectados.

Quanto à presença em mulheres, *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. causam como IST mais relevante a DIP, definida neste caso como a presença de micoplasmas no trato reprodutivo feminino causando inflamação na região das tubas uterinas, ovários e útero. A DIP pode manifestar-se de maneira assintomática ou sintomática, com a presença de febre, dor abdominal, sangramento intermenstrual e dispareunia (Ross et al., 2017). Juntamente com a DIP, é comum o aparecimento de infecções da pelve e do trato urinário, bem como vaginite ou cervicite, além de diversos problemas como a corioamnionite (infecção individual ou combinada do córion, âmnio, líquido amniótico e/ou placenta), que pode favorecer a ocorrência de abortos espontâneos e parto prematuro (Sweeney et al., 2016; Oliveira et al., 2020). Assim como nos homens, há indicativos da associação entre estes patógenos com a infertilidade. Estudos

recentes, como o de Ezeanya-Bakpa et al. (2021), apontam que a presença de *M. hominis* e *U. urealyticum* isolados do cérvix de mulheres inférteis e assintomáticas indicam uma ligação relevante entre ambos, enfatizando a importância da testagem e detecção precoce.

Destaca-se também que a ocorrência de ISTs causadas por *Ureaplasma* spp. e *Mycoplasma* spp., assim como acontece com outros patógenos, favorece o acometimento do HIV e é um agravante para os imunossuprimidos. Tendo um efeito mútuo entre si, a presença de ISTs no geral promove a propagação deste vírus no trato genital por infecções com ausência ou presença de úlceras, sendo a primeira facilitada pelo recrutamento de células imunes infectadas pelo HIV como parte da resposta inflamatória do hospedeiro, e a última facilitando a propagação viral por meio do sangramento de feridas que aumentam a virulência deste patógeno (Fleming & Wasserheit, 1999). Assim como qualquer outra IST, àquelas causadas por bactérias da classe *Mollicutes* podem ser prevenidas pelo uso de preservativo durante todo o contato sexual.

2.3. Diretrizes Terapêuticas para ISTs Causadas por Micoplasmas

A RAM, pilar central de combate às ISTs em todo o mundo, tem atingido índices alarmantes devido ao uso irracional dos antimicrobianos tanto na prática clínica humana como veterinária (Nascimento & Cury-Martins, 2017). Antimicrobianos pertencentes à classe dos β -lactâmicos e dos glicopeptídeos, que atuam inibindo a síntese da parede celular bacteriana, não são efetivos contra micoplasmas, uma vez que estes microrganismos são desprovidos de parede celular. Além disso, não existe, até o momento, um consenso da OMS quanto às recomendações para o tratamento de ISTs por *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp., devido ao fato de que parte

considerável dos casos é assintomática, de maneira que alguns estudos encontrados na literatura defendem que a detecção destes microrganismos em exames rotineiros não seria eficaz (Horner *et al.*, 2018), e que as complicações em decorrência dessas infecções ainda são questionáveis (Gragg *et al.*, 2021).

O teste considerado como “padrão-ouro” para a detecção destas bactérias são aqueles baseados na amplificação de ácidos nucleicos, como a PCR, considerada um método indireto de diagnóstico por não identificar o microrganismo em si, mas um ou mais genes associados a ele (Stafford *et al.*, 2021). Há também maneiras menos convencionais de identificar esses microrganismos, a exemplo da cultura em ágar e em caldo, com o inconveniente de uma incubação mais longa e de exigências nutricionais que dificultam seu crescimento. Atualmente, encontram-se disponíveis no mercado novos kits diagnósticos com tecnologia aprimorada para a detecção espécie-específica dos micoplasmas. No entanto, essas novas metodologias ainda possuem custos elevados que impedem seu uso rotineiro em países em desenvolvimento. Há também o uso de métodos colorimétricos, como o kit MYCOFAST® (ELITech, França), para a detecção de espécies como *M. hominis* e *U. urealyticum* em amostras urogenitais. Tais métodos são precisos, econômicos e de fácil uso, projetados para a detecção, identificação e determinação da sensibilidade aos antimicrobianos em amostras de micoplasmas causadores de ISTs. Esse teste consiste na inoculação de uma alíquota de 2 mL do meio de transporte contendo o *swab* de coleta do material urogenital no meio liofilizado. Posteriormente, o meio de cultura ressuspendido inoculado será dispensado nos poços presentes no painel do kit, que contém o substrato bioquímico colorimétrico. Após a incubação por 24-48 horas, é possível a identificação da espécie (*M. hominis* e *U. urealyticum*), a quantificação em unidades formadoras de colônia por mililitro (CFU/mL) e o teste de sensibilidade para os

antimicrobianos doxiciclina, roxitromicina e ofloxacino (Tjoa, Joon & Moehario, 2021; Liofilchem, 2022).

Assim, com a ausência de um padrão para o diagnóstico laboratorial de *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp., não há diretrizes terapêuticas específicas para o tratamento de ISTs causadas por estes gêneros. Entretanto, muitos estudos recomendam o uso de antimicrobianos comumente utilizados no tratamento de outras ISTs frequentes, como gonorreia e clamídia, para a terapia de ISTs causadas por micoplasmas (Jensen *et al.*, 2016). Com o surgimento de casos que corroboram com uma relação causal entre a presença de micoplasmas e possíveis sequelas importantes como infertilidade, aborto espontâneo e partos prematuros, a detecção e tratamento destas bactérias ainda são questões debatidas na literatura.

Podemos citar como exemplo de opção terapêutica a dose única de 1 g de azitromicina para indivíduos com UNG, que já vem apresentando queda na sua efetividade, com apenas 63% de taxa de cura, como citado anteriormente (Golden, Workowski & Bolan, 2017; Gnanadurai & Fifer, 2020). Além da administração de antimicrobianos que apresentam como mecanismo de ação a inibição da síntese proteica, como os macrolídeos e as tetraciclina, alternativamente há registro do uso das fluoroquinolonas, que agem a partir da inibição da síntese do DNA bacteriano (Stafford *et al.*, 2021).

Acerca da espécie de maior preocupação no contexto da RAM entre os micoplasmas, Jensen *et al.* (2021) publicaram no ano passado a atualização do guia de manejo de infecções por *M. genitalium* na Europa, região com expressivo registro de RAM emergente associada a esta espécie. Os autores recomendam, como primeira linha de tratamento, 500 mg de azitromicina no primeiro dia, seguida de 250 mg nos quatro dias seguintes de tratamento para infecções agudas. Para tratamentos

onde já há detecção de resistência à azitromicina, a recomendação é administrar 400 mg diárias de moxifloxacino por 7 dias. Enquanto isso, a terceira linha de tratamento resume-se às combinações de doses de pristinamicina, minociclina e doxiciclina. Já os para os casos mais complicados, recomenda-se a administração de 400 mg de moxifloxacino por 14 dias.

Como mencionado anteriormente, mesmo com alternativas terapêuticas, tem sido observado um aumento no número de casos reportados, principalmente nos continentes europeu e asiático, de resistência aos antimicrobianos usualmente recomendados para o tratamento de ISTs causadas por *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. Estudos mais recentes, como apresentado por Kong et al. (2022), têm buscado opções terapêuticas dentro do rol de antimicrobianos já existentes. Nesse contexto, foi reportado, com resultados promissores, a aplicação *in vitro* do antimicrobiano delafloxacino frente a cepas de *M. hominis* e *Ureaplasma* spp., demonstrando maior efetividade em comparação com outras três fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino e moxifloxacino). Posto isto, é evidente a necessidade de aprimorar as investigações acerca do tratamento das ISTs destes patógenos ainda marginalizados.

3. OBJETIVOS

- Realizar uma revisão da literatura envolvendo os casos de ISTs causadas por *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. no Brasil e no Mundo;
- Avaliar a frequência de *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. parvum* e *U. urealyticum* recuperados de amostras clínicas de interesse nos principais laboratórios particulares na cidade de São Paulo.

4. METODOLOGIA

4.1. Revisão da Literatura

O método de revisão da literatura escolhida para a o presente estudo foi a sistemática. Para isso, as seguintes bases de dados foram utilizadas:

- i. **PubMed:** Portal da *US National Library of Medicine's* (NLM) que inclui referências da base Medline (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- ii. **SciELO (*Scientific Electronic Library Online*):** biblioteca eletrônica de periódicos científicos e livros em diversas áreas do conhecimento desenvolvido e operado pela Biblioteca Regional de Medicina (BIREME). A Lista de países que participam da rede SciELO é composta por: África do Sul, Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Cuba, Espanha, México, Peru, Portugal, Venezuela, além de Bolívia, Paraguai e Uruguai que devem participar nos próximos anos (<https://scielo.org/>).
- iii. **LILACS (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*):** a mais importante base de dados de informação bibliográfica em ciências da saúde da América Latina e Caribe (<http://lilacs.bvsalud.org/>).
- iv. **BVS (*Biblioteca Virtual em Saúde*):** integração e acesso de diversas fontes de informação em saúde, reunindo 12 bases de dados na área da saúde: LILACS, MEDLINE, ADOLEC, BBO, BDNF, HISA, LEYES, MEDCARIB, REPIDISCA, OPAS, WHOLIS e DESASTRES (<https://bvsalud.org/>).

Para a busca dos artigos de interesse nas bases de dados acadêmico-científicas foram utilizados operadores lógicos de pesquisa, também conhecidos como operadores booleanos. Os operadores são mecanismos de busca em bases de dados

e têm por objetivo restringir a pesquisa ao tema de interesse, otimizando o tempo gasto durante o processo. Os operadores lógicos/booleanos são:

- **AND (e)** - operador utilizado para a busca de artigos que abordem simultaneamente dois temas de interesse (Ex.: Tema 1 AND Tema 2).
- **OR (ou)** - operador utilizado para a busca de artigos que possuam qualquer dos termos pesquisados individualmente ou em conjunto (Ex.: Tema 1 OR Tema 2).
- **NOT (não)** - operador utilizado para a busca de um determinado tema excluindo outro (Ex.: Tema 1 NOT Tema 2).

As “palavras-chaves” utilizadas nas buscas, e que estavam presentes no título, resumo, palavras-chaves e no texto dos artigos publicados entre 1950 e 2022 no Brasil e no mundo foram:

- *Mycoplasma* spp. OR *Ureaplasma* spp. OR *Mycoplasma hominis* OR *Mycoplasma genitalium* OR *Ureaplasma urealyticum* OR *M. hominis* OR *M. genitalium* OR *U. urealyticum* OR *non-Gonococcal Urethritis* OR *Mycoplasmas* OR *Sexually transmitted infections* OR *STIs* OR *colonization* NOT *Mycoplasma pneumoniae* NOT *Chlamydia trachomatis*.
- *Mycoplasma* spp. OR *Ureaplasma* spp. OR *Mycoplasma hominis* OR *Mycoplasma genitalium* OR *Ureaplasma urealyticum* OR *M. hominis* OR *M. genitalium* OR *U. urealyticum* AND *pregnancy* AND *infertility* OR *stillbirth* OR *abortion* OR *spontaneous abortion* OR *histologic chorioamnionitis* OR *neonatal morbidities* OR *congenital pneumonia* OR *bronchopulmonary dysplasia* OR *meningitis* OR *perinatal death* NOT *Mycoplasma pneumoniae* NOT *Chlamydia trachomatis*.

- *Mycoplasma* spp. OR *Ureaplasma* spp. OR *Mycoplasma hominis* OR *Mycoplasma genitalium* OR *Ureaplasma urealyticum* OR *Ureaplasma parvum* OR *M. hominis* OR *M. genitalium* OR *U. urealyticum* OR *U. parvum* OR *antimicrobial resistance* OR *resistant* OR *multidrug resistance* OR *multidrug-resistant* OR *MDR* OR *azithromycin* OR *doxycycline* OR *levofloxacin* OR *ciprofloxacin* OR *moxifloxacin* OR *congenital pneumonia* OR *bronchopulmonary dysplasia* OR *meningitis* OR *perinatal death* NOT *Mycoplasma pneumoniae* NOT *Chlamydia trachomatis*.
- Busca em bancos de dados em Língua Espanhola somente: *Mycoplasma* spp. OR *Ureaplasma* spp. OR *Mycoplasma hominis* OR *Mycoplasma genitalium* OR *Ureaplasma urealyticum* OR *Ureaplasma parvum* OR *M. hominis* OR *M. genitalium* OR *U. urealyticum* OR *U. parvum*.

Para a triagem dos artigos científicos selecionados nos bancos de dados, foram excluídos aqueles cujo diagnóstico de *M. hominis*, *M. genitalium* e/ou *U. urealyticum* não tinha sido confirmado laboratorialmente. Além disso, foram retirados os artigos que não continham nenhuma ligação com o tema deste estudo, bem como revisões sistemáticas e artigos em idiomas à exceção de português, inglês e espanhol. Entretanto, foram incluídos os artigos que reportaram isolados de *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. sem a identificação da espécie recuperados de secreções vaginais e ou uretrais em adultos e no trato respiratório em neonatos nascidos por parto normal.

4.1.1. Triagem e análise dos artigos

A partir da seleção dos artigos de interesse por meio dos critérios citados, eles foram lidos e as informações relevantes foram extraídas a fim de realizar um

panorama dos casos de ISTs no Brasil e no mundo. A presente revisão também tinha como objetivo delinear os casos a partir de determinadas regiões do globo, visto que as ferramentas escolhidas para este projeto englobam todos os continentes. Para tal, buscaram-se dados sobre possíveis relações e causas com a presença de *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. e problemas associados em mulheres grávidas e no sistema reprodutivo em geral, baseando em determinados padrões que poderiam demonstrar pontos críticos para o estudo. Os artigos selecionados foram organizados de acordo com o ano de publicação, localização geográfica (país), fonte de publicação e autores por meio das ferramentas Planilha *Google* e *Mendeley*.

4.2. Análise da Frequência de *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. em ISTs na cidade de São Paulo

Para a análise da frequência de micoplasmas detectados em amostras clínicas de interesse por métodos genotípicos (moleculares) ou fenotípicos, foram contactados os principais laboratórios de análises clínicas privados da cidade de São Paulo, de modo a se obter dados quantitativos de isolamento de micoplasmas em ISTs. Para as análises estatísticas foram considerados os exames realizados por esses laboratórios e indicados no portfólio de exames nas respectivas páginas da internet para detecção de *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* e *U. Parvum*, sendo estes:

- **Método Fenotípico** - cultura em amostras de secreção vaginal, secreção endocervical, esperma e urina.
- **Método Genotípico (molecular)** - Pesquisa de ácido desoxirribonucleico (DNA) por PCR em amostras de secreção vaginal, secreção uretral, secreção prostática, urina de primeiro jato, esperma, raspado vaginal, raspado endocervical, raspado cérvico-vaginal, raspado anal e raspado de orofaringe.

Para o presente estudo **NÃO** foram coletados nenhum dado clínico dos pacientes. Quando possível, foram obtidos apenas os seguintes dados microbiológicos: gênero (*Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp.) e/ou espécie bacteriana (*M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* e *U. parvum*), tipo de amostra clínica (esperma, raspado vaginal, raspado endocervical, raspado cérvico-vaginal, raspado anal, raspado de orofaringe, secreção prostática, secreção uretral, secreção vaginal e urina de primeiro jato), data de isolamento do microrganismo, e tipo de exame (PCR e/ou cultura).

4.2.1. Tratamento Estatístico e Análise dos Dados Microbiológicos Coletados

A partir da coleta dos dados microbiológicos fornecidos pelos laboratórios de rotina citados no item 5.2., quando possível, organizamos os mesmos a fim de realizar tratativas de análise estatística por região do capital paulistana, tipo amostral coletado, ano de isolamento e espécie bacteriana. Apenas após a reunião dos dados foi escolhida a melhor abordagem para realizar relações entre os números coletados e a predominância de *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. em pacientes da rede particular de saúde paulistana, permitindo delinear um panorama destes patógenos na cidade de São Paulo.

5. RESULTADOS

5.1. Revisão da Literatura

Os resultados obtidos a partir da busca por artigos de interesse seguiram o fluxograma adaptado do método PRISMA (Moher *et al.*, 2015), como mostrado na pela **Figura 3**. Com a seleção de 187 publicações científicas e por meio dos critérios de exclusão descritos anteriormente, incluiu-se um total de 16 artigos para análise e construção da revisão sistemática de literatura referentes ao tópico de impactos das ISTs causadas por micoplasmas em homens e mulheres (**Tabela 1**), enquanto 18 artigos científicos foram selecionados para a análise da distribuição mundial de cepas MDR (**Tabela 2**).

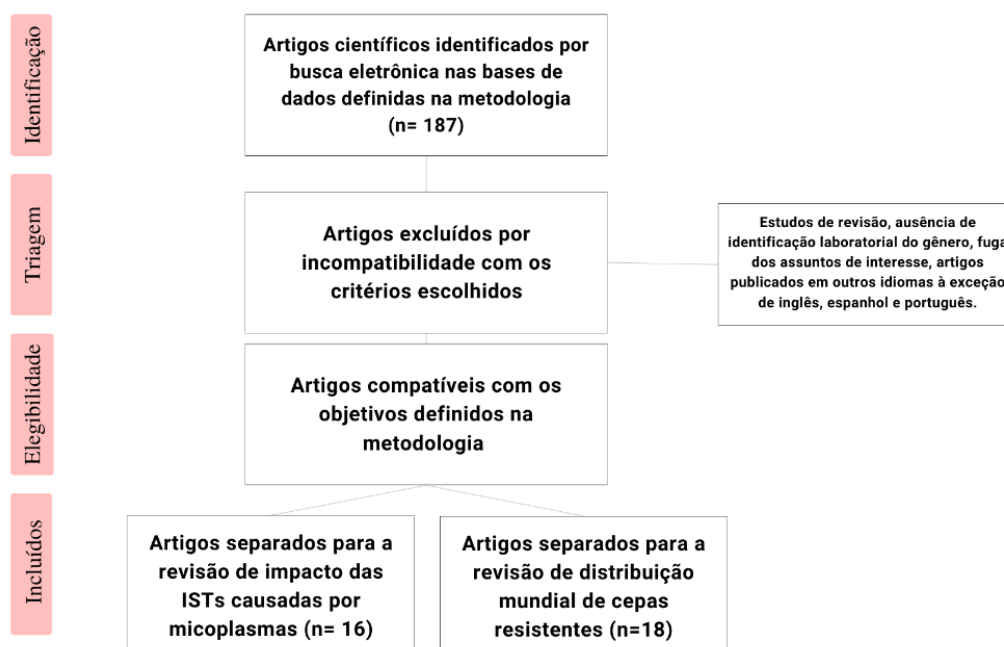


Figura 3. Fluxograma PRISMA com o esquema de triagem de artigos científicos para a análise de frequência de cepas MDR de micoplasmas e do impacto das ISTs causados por esses microrganismos no trato geniturinário masculino e feminino e na gestão.

Tabela 1. Artigos incluídos para revisão dos impactos das ISTs causadas por micoplasmas no trato geniturinário de homens e mulheres e na gestação.

Ano de Publicação	País	Título do Artigo	Gênero e/ou Espécie ^a	Tema Central	Base de Dados	Referência
1997	Alemanha	<i>Vaginal Ureaplasma urealyticum</i> Colonization: Influence on Pregnancy Outcome and Neonatal Morbidity	UU	Parto prematuro, morbidade neonatal	PubMed	Abele-Horn <i>et al.</i> , 1997
2003	Brasil	<i>Ureaplasma urealyticum</i> and <i>Mycoplasma hominis</i> in Men Attending for Routine Semen Analysis	UU, MH	Frequência	PubMed	Andrade-Rocha, 2003
2006	Áustria	Amnionitis with <i>Ureaplasma urealyticum</i> or other microbes leads to increased morbidity and prolonged hospitalization in very low birth weight infant	UU	Morbidade neonatal	PubMed	Kirchner <i>et al.</i> , 2006
2007	Paquistão	Detection of <i>Ureaplasma urealyticum</i> in Semen of Infertile Men by PCR	UU	Infertilidade	PubMed	Zeighami <i>et al.</i> , 2007
2007	Cuba	Diagnóstico de <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma parvum</i> y <i>Ureaplasma urealyticum</i> en pacientes con vaginosis bacteriana	UU, UP, MH	Vaginose	LILACS	Molina <i>et al.</i> , 2007
2012	Suécia	<i>Mycoplasma genitalium</i> in cervicitis and pelvic inflammatory disease among women at a gynecologic outpatient service	MG	Cervicite, DIP	PubMed	Bjartling, Osser & Persson, 2012
2015	México	Estudio retrospectivo en el diagnóstico de <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i> en muestra seminal de 89 pacientes en la Ciudad de México	MG, MH + US	Frequência	BVS	Rodriguez <i>et al.</i> , 2015
2017	Itália	Prevalence of cervical colonization by <i>Ureaplasma parvum</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> and <i>Mycoplasma genitalium</i> in childbearing age women by a commercially available multiplex real-time PCR: An Italian observational multicentre study	UU, UP, MH, MG	Prevalência, Cervicite e Vaginite	PubMed	Leli <i>et al.</i> , 2017

2018	China	<i>Ureaplasma spp. in male infertility and its relationship with semen quality and seminal plasma components</i>	US	Infertilidade	PubMed	Zhou <i>et al.</i> , 2018
2019	Colômbia	<i>Identificación de microorganismos vaginales en pacientes en trabajo de parto pretérmino</i>	UU, MH	Parto prematuro	BVS	Gómez-Garzón <i>et al.</i> 2019
2020	Tanzânia	<i>Mycoplasma Co-Infection Is Associated with Cervical Cancer Risk</i>	MH, MG + US	Risco de Câncer	Busca indireta	Klein <i>et al.</i> , 2020
2020	Brasil	<i>Association of spontaneous abortion and Ureaplasma parvum detected in placental tissue</i>	UP	Aborto espontâneo	PubMed	Oliveira <i>et al.</i> , 2020
2021	Romênia	<i>The Prevalence of Ureaplasma Urealyticum and Mycoplasma Hominis Infections in Infertile Patients in the Northeast Region of Romania</i>	UU, MH	Infertilidade	PubMed	Doroftei <i>et al.</i> , 2021
2021	Estados Unidos	<i>Inflammatory response elicited by Ureaplasma parvum colonization in human cervical epithelial, stromal, and immune cells</i>	UP	Cervicite	PubMed	Tantengco <i>et al.</i> , 2021
2022	Chile	<i>Cervicitis necrótica por co-infección de virus herpes simplex 2 y Mycoplasma genitalium</i>	MG	Cervicite	SciELO	Cabellos <i>et al.</i> , 2022
2022	China	<i>The associations between low abundance of Mycoplasma hominis and female fecundability: a pregnancy-planning cohort study</i>	MH	Infertilidade	PubMed	Hong <i>et al.</i> , 2022

a. UU - *U. Urealyticum*; UP - *U. parvum*; US - *Ureaplasma spp.*; MG - *M. genitalium*; MH - *M. hominis*.

5.1.1. Impacto das ISTs causadas por Micoplasmas no Sistema Reprodutivo Feminino e Masculino e na Gestação

Dentre os artigos selecionados relativos ao impacto em indivíduos do sexo masculino, pode-se notar uma relação entre a presença de *Ureaplasma* spp. e *Mycoplasma* spp. em homens e a infertilidade. Em um estudo realizado na China, Zhou et al. (2015) testaram amostras de sêmen de pacientes inférteis e férteis e encontraram uma taxa de 39,6% de prevalência de *Ureaplasma* spp. no primeiro grupo em contraste com o último. Além disso, a taxa de positividade para *Ureaplasma* spp. nas amostras avaliadas no estudo foi de 19%. Similarmente, no estudo conduzido por Andrade-Rocha (2003), amostras seminais de indivíduos do sexo masculino da cidade de Petrópolis - RJ que apresentavam condições clínicas como infertilidade e ISTs foram analisadas pela técnica de PCR, com uma positividade reportada de 48,7% para *U. urealyticum* e 38,1% para *M. hominis*. Em 1975, Fowlkes et al. já haviam demonstrado, a partir de ME, uma morfologia diferenciada dos espermatozoides de homens inférteis infectados que poderia prejudicar a sua eficiência. Além disso, Zeighami et al. (2009) relatam de maneira mais aprofundada os impactos das ISTs causadas por micoplasmas, mais especificamente *U. urealyticum*, relacionados ao baixo volume de líquido seminal. Neste estudo, foi verificado que o sêmen de pacientes inférteis infectados com micoplasmas apresentou menor concentração de células espermáticas e motilidade, interferindo diretamente na capacidade reprodutiva.

Em relação aos artigos incluídos que tratam dos impactos no sexo feminino, foi realizada a divisão entre possíveis sequelas associadas a mulheres sexualmente ativas não grávidas e àquelas relacionadas a grávidas e neonatos para melhor entendimento, a partir dos artigos incluídos na **Tabela 1**. No que se refere a presença

de *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. em mulheres não grávidas notou-se, durante a revisão da literatura, uma prevalência da testagem para detecção de micoplasmas em casos de indivíduos sintomáticos, não sendo encontrado nenhum artigo com indicações para triagem em pacientes que não estejam com sintomas ou em gestantes. A cervicite, condição inflamatória que ocorre na camada inferior do colo uterino causada por alergias ou contaminação por patógenos, é comumente associada aos micoplasmas, apresentando-se como sequela em infecções assintomáticas na maioria dos casos, sendo tratada apenas quando há desenvolvimento de sintomas.

Um estudo de Cabellos et al. (2021) reportou um caso de coinfeção entre *M. genitalium* e o vírus da Herpes associado a lesões ulcerosas no colo uterino. A paciente apresentava uma condição de necrose no colo uterino, sendo tratada com a administração de antimicrobianos. Em outra abordagem, amostras da microbiota cervical de mulheres foram observadas em um estudo realizado na população da Tanzânia por Klein et al. (2020), demonstrando que a coinfeção por micoplasmas, como *M. genitalium* e *M. hominis*, e HIV pode estar associada ao câncer cervical. Enquanto *Ureaplasma* spp. foi encontrado em mais da metade das amostras avaliadas no estudo, *M. hominis* foi detectado em 34% desse, demonstrando uma possível relação entre esses microrganismos e a predisposição ao surgimento de neoplasias na região.

Mais recentemente, Tantengco et al. (2021) aprofundaram-se no assunto, realizando cultura de células ectocervicais e endocervicais para análise de infecção por *U. parvum*. O estudo verificou que *Ureaplasma* spp. pode comprometer a integridade do epitélio cervical e promover o aumento de citocinas inflamatórias na região. Ainda assim, o estudo propõe que a ação desta bactéria individualmente não

apresenta condições robustas para afirmar sua participação como causador de partos prematuros. Além da relação com a cervicite, corroborada pelo estudo de Bjartling, Osser & Person (2012), o mesmo artigo traz outro impacto relevante e consideravelmente mais sério, a DIP, condição que traz risco de vida às mulheres acometidas. O estudo indica menor relevância da participação de *M. genitalium* quando comparado a outra causa de IST de prevalência similar na população, *C. trachomatis*, e são poucos os artigos disponíveis que relacionam a DIP aos micoplasmas. Enquanto isso, Molina et al. (2021) avaliaram a presença de micoplasmas em mulheres cubanas com vaginose bacteriana. Os resultados obtidos corroboraram dados previamente publicados na literatura, apresentando altas taxas de *M. hominis* (71%) neste tipo de infecção.

Em relação a infertilidade no sexo feminino, dois estudos recentes avaliaram a relação de causalidade da presença de micoplasmas nestes casos. O primeiro deles, desenvolvido por Doroftei et al. (2021), analisou amostras endocervicais de 411 mulheres romenas com diagnóstico confirmado de infertilidade e a ausência de infecção por *C. Trachomatis*. Já o segundo estudo, conduzido por Hong et al. (2022), investigou amostras de secreção vaginal de 89 chinesas que participaram de um programa do governo para exames pré-gestacionais. No estudo romeno, a prevalência de *U. urealyticum* foi de 28,46%, com taxa de 2,91% de coinfeção com *M. hominis*. Entretanto, não foram encontrados dados suficientes para relacionar a presença destas bactérias a um maior risco de infertilidade. Enquanto isso, Hong et al. (2022) reportaram uma taxa de positividade de 22,47% para *M. hominis* e registraram que durante o período avaliado, o grupo de mulheres avaliado teve fertilidade 38% menor quando comparado com o grupo controle negativo para *M.*

hominis, comprovando uma interferência desse microrganismo na capacidade reprodutiva.

Ao tratar da relação entre micoplasmas e gestantes, três temas são recorrentes na literatura: partos com prematuridade (abaixo do mínimo de 37 semanas de gestação), morbimortalidade em neonatos e condições que trazem riscos ao período gestacional, como infecções uterinas e rompimento de estruturas que favorecem o aborto espontâneo. Uma das condições mais recorrentes na literatura associada aos *Mollicutes* é o parto prematuro, trazendo possíveis riscos à gestante e ao recém-nascido, este último mais comumente associado a presença de *U. urealyticum* e seus efeitos em relação ao sistema respiratório de recém-nascidos. No estudo de Abele-Horn et al. (1998), 67% das grávidas alemãs testadas que apresentaram prematuridade positivaram para *U. urealyticum*, taxa superior à de 43,5% encontrada por Gómez-Garzón et al. (2019) na Colômbia. No artigo alemão, houve uma relação causal da presença de *Ureaplasma* spp. com a ocorrência de parto prematuro, quando este ocorria antes de 28 semanas de gestação. Além disso, o estudo verificou ainda que os casos de parto prematuro estavam intimamente associados às condições de infecção por micoplasmas, como a corioamnionite. Mais da metade dos recém-nascidos avaliados com cultura positiva para *U. urealyticum* apresentou a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e maior risco de displasia broncopulmonar, principalmente nos bebês de baixo peso, distúrbios estes associados a condição de prematuridade. Esse fato foi reforçado por Kirchner et al. (2007), que indicaram que a presença de micoplasmas estava associada não apenas com problemas respiratórios, mas também com maiores taxas de mortalidade e tempo de hospitalização em neonatos. Já o estudo realizado em quatro laboratórios italianos por Leli et al. (2018), apesar de não haver evidências suficientemente fortes para

associar a presença dos micoplasmas ao parto prematuro, 10,9% das pacientes avaliadas apresentaram vaginose e uma significativa presença de micoplasmas em amostras cervicais. Por outro lado, o estudo brasileiro conduzido por Oliveira et al. (2022) reportou que mulheres positivas para *Mollicutes* apresentaram sete vezes mais chances de desenvolver aborto espontâneo.

5.1.2. Distribuição Mundial de Cepas de Micoplasmas Resistentes aos Antimicrobianos

O uso irracional de antimicrobianos favorece o desenvolvimento da RAM e destaca-se no contexto das infecções causadas por micoplasmas, devido à falta de padronização no diagnóstico, tratamento e mapeamento. A busca de artigos para esta revisão demonstra este fato, com o aumento progressivo de relatos de RAM, fato este que se intensificou na última década, como exemplificado no **Gráfico 1**. Para uma análise contextualizada, optou-se por visualizar cada região do globo e suas produções científicas, a partir da leitura dos artigos incluídos na **Tabela 2**.

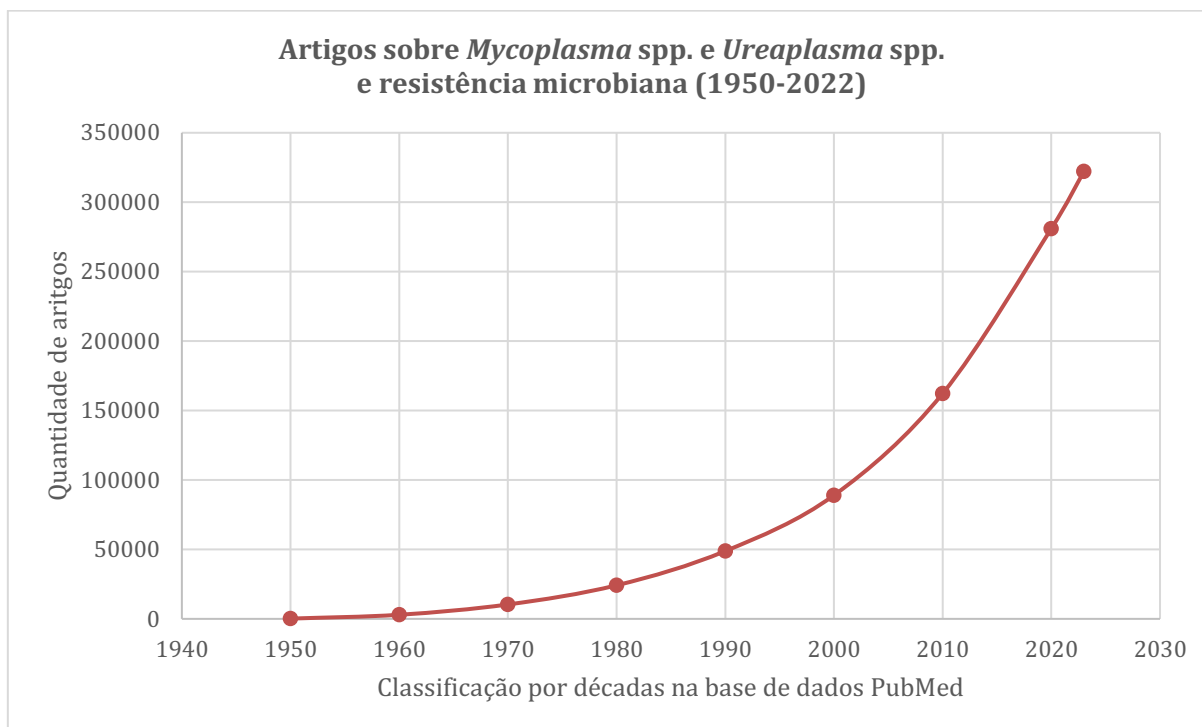


Gráfico 1. Representação gráfica do aumento de publicações de artigos reportando isolados resistentes de micoplasmas nas últimas oito décadas na base de dados PubMed.

Tabela 2. Artigos científicos incluídos na revisão de isolados resistentes de micoplasmas pelo mundo.

Ano de publicação	País	Título do Artigo	Base de dados	Autores
2011	Índia	<i>Ureaplasma serovars & their antimicrobial susceptibility in patients of infertility & genital tract infections</i>	PubMed	Dhawan <i>et al.</i> , 2011
2011	Romênia	<i>Antibiotic susceptibility profiles of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum isolated during a population-based study concerning women infertility in northeast Romania</i>	SciELO	Mihai <i>et al.</i> , 2011
2016	Canadá	<i>Mycoplasma genitalium in Toronto, Ont: Estimates of prevalence and macrolide resistance</i>	PubMed	Gesink <i>et al.</i> , 2016
2017	Estados Unidos	<i>Antibacterial Resistance in Ureaplasma Species and Mycoplasma hominis Isolates from Urine Cultures in College-Aged Females</i>	PubMed	Valentine-King <i>et al.</i> , 2017
2017	Nova Zelândia	<i>Mycoplasma genitalium Macrolide and Fluoroquinolone Resistance Detection and Clinical Implications in a Selected Cohort in New Zealand</i>	PubMed	Anderson <i>et al.</i> , 2017
2017	Rússia/Estônia	<i>Prevalence of macrolide and fluoroquinolone resistance-mediating mutations in Mycoplasma genitalium in five cities in Russia and Estonia</i>	PubMed	Shipitsyna <i>et al.</i> , 2017
2018	Finlândia	<i>Prevalence of Mycoplasma genitalium and mutations associated with macrolide and fluoroquinolone resistance in Finland</i>	PubMed	Hokynar <i>et al.</i> , 2018
2018	Itália	<i>Prevalence and antimicrobial resistance of genital Mollicutes in Italy over a two-year period</i>	PubMed	Foschi <i>et al.</i> , 2018
2019	Alemanha	<i>Prevalence of macrolide- and fluoroquinolone-resistant Mycoplasma genitalium strains in clinical specimens from men who have sex with men of two sexually transmitted infection practices in Berlin, Germany</i>	PubMed	Dumke <i>et al.</i> , 2019
2020	Tunísia	<i>Spread of multidrug resistance among Ureaplasma serovars, Tunisia</i>	PubMed	Boujemaa <i>et al.</i> , 2020
2020	Bélgica	<i>An alarming high prevalence of resistance-associated mutations to macrolides and fluoroquinolones in Mycoplasma genitalium in Belgium: results from samples collected between 2015 and 2018</i>	PubMed	De Baetselier <i>et al.</i> , 2020
2020	Espanha	<i>Macrolide and fluoroquinolone resistance of Mycoplasma genitalium in southern Spain, 2018-2019</i>	PubMed	Salazar <i>et al.</i> , 2020

2021	África do Sul	<i>Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae and Mycoplasma genitalium isolates from the private healthcare sector in South Africa: A pilot study</i>	PubMed	Maduna et al., 2021
2021	Austrália	<i>Prevalence of Mycoplasma genitalium fluoroquinolone-resistance markers, and dual-class-resistance markers, in asymptomatic men who have sex with men</i>	PubMed	Chua et al., 2021
2021	Inglaterra	<i>Frequency and Correlates of Mycoplasma genitalium Antimicrobial Resistance Mutations and Their Association With Treatment Outcomes: Findings From a National Sentinel Surveillance Pilot in England</i>	PubMed	Fifer et al., 2021
2021	Japão	<i>High prevalence of circulating dual-class resistant Mycoplasma genitalium in asymptomatic MSM in Tokyo, Japan</i>	PubMed	Ando et al., 2021
2021	Noruega	<i>Evaluation of treatment with two weeks of doxycycline on macrolide-resistant strains of Mycoplasma genitalium: a retrospective observational study</i>	PubMed	Gossé et al., 2021
2022	Suíça	<i>High Rates of Asymptomatic Mycoplasma genitalium Infections With High Proportion of Genotypic Resistance to First-Line Macrolide Treatment Among Men Who Have Sex With Men Enrolled in the Zurich Primary HIV Infection Study</i>	PubMed	Ring et al., 2022

A revisão dos artigos contidos nas bases de dados evidenciou que a produção científica a respeito do assunto explorado se concentra expressivamente nos continentes asiático e europeu. Em relação ao continente asiático, há uma quantidade considerável de estudos recentes, principalmente na China. Ao analisar os números da Europa, temos uma produção de artigos sobre RAM compatível com o fato de que os picos de isolados resistentes possuem maior disseminação nestes países. É possível verificar que os países da Europa Ocidental apresentam taxas de RAM similares, como Alemanha, Bélgica, Espanha e Inglaterra. As maiores taxas de resistência aos macrolídeos (79,9%) foi observada na Alemanha (Dumke *et al.*, 2019), seguido pela Bélgica (74,3%), Inglaterra (69%) e Espanha (36,4%). No caso da Espanha, as maiores taxas de resistência aos macrolídeos (62,5%) foram observadas no grupo de homens que realizam sexo com homens (Salazar *et al.*, 2019). Em relação à resistência às fluoroquinolonas, as maiores taxas foram observadas na Bélgica (31,3%), seguido pela Espanha (16,7%), Alemanha (11,7%) e Inglaterra (8%) (De Baetdelier *et al.*, 2020; Salazar *et al.*, 2020; Dumke *et al.*, 2019; Fifer *et al.*, 2021). Em comparação com os países da Europa Oriental as maiores taxas de resistência aos macrolídeos foram observadas na Finlândia (31%), que faz parte dos considerados países nórdicos, seguido pela Estônia (10%) e pela Rússia (4,6%). Já em relação à resistência as fluoroquinolonas, a Rússia ficou em primeiro lugar (6,2%), seguida pela Estônia (5%) e pela Finlândia (Hokynar *et al.*, 2018 & Shipitsyna *et al.*, 2017).

Os demais continentes apresentaram um número reduzido de artigos reportando RAM em isolados de micoplasmas, principalmente de *M. genitalium*. No continente africano, foi reportado recentemente isolados de *M. genitalium* resistentes aos macrolídeos e à moxifloxacino na África do Sul, recuperados de urinas coletadas de indivíduos do sexo masculino e de *swab* vaginal e uretral de mulheres (Maduna *et*

al., 2021). Na Tunísia, Boujemaa et al. (2020) reportaram isolados resistentes de *Ureaplasma* spp. isoladas de amostras de sêmen e de *swab* vaginal de pacientes com infertilidade e infecções no sistema geniturinário.

No continente americano, a América do Norte concentra a maioria dos artigos publicados sobre RAM em isolados de *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp., principalmente Estados Unidos e Canadá, enquanto nota-se estudos ainda escassos nos demais países. Na América Latina, somente foram encontrados relatos de isolados de *M. genitalium* resistentes aos macrolídeos em Cuba e no Chile. Além disso, até o momento, não existem relatos de isolados resistentes de *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. no Brasil, e nos demais países sul-americanos, a exceção do Chile.

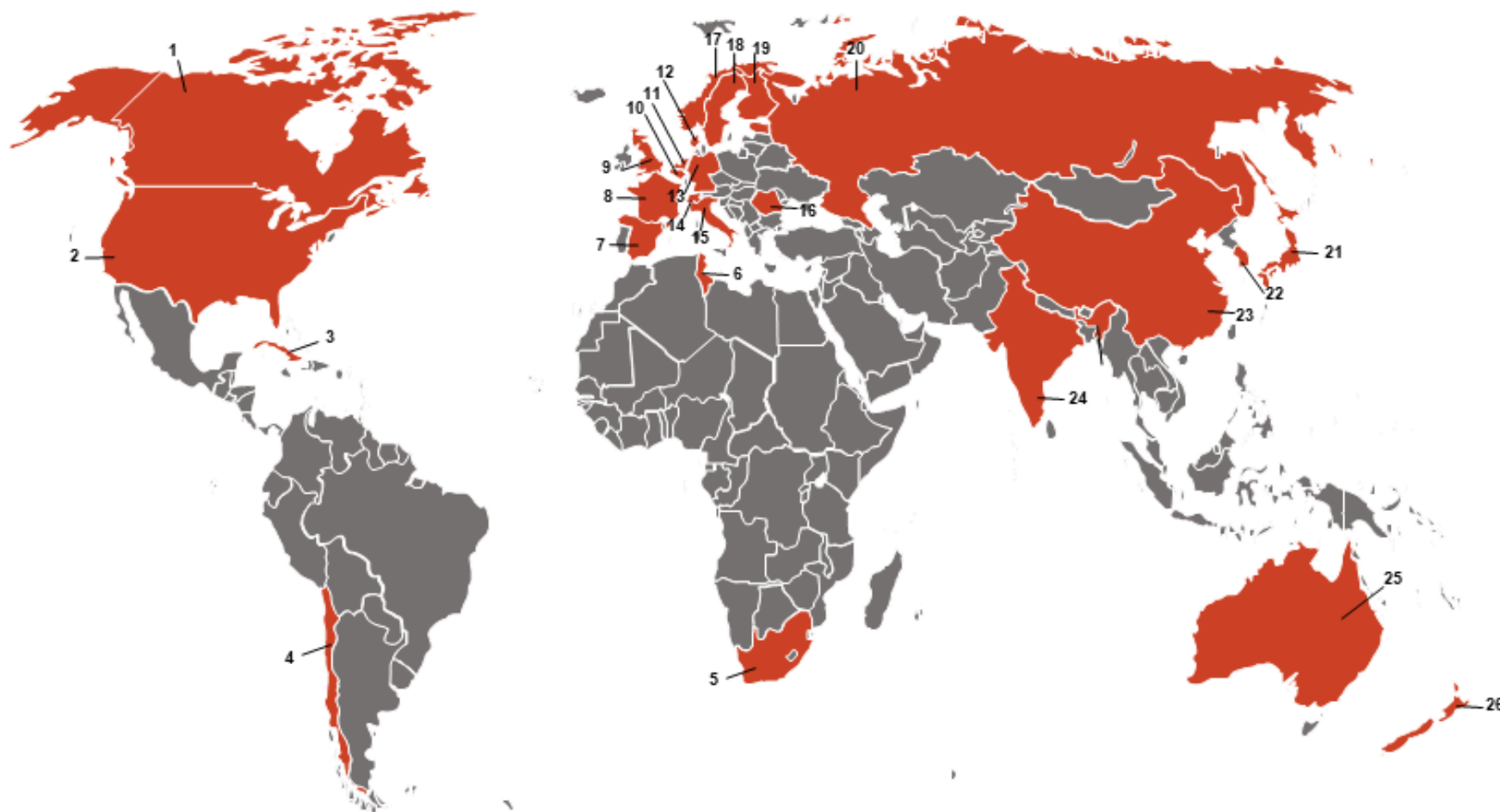


Figura 4. Mapa-múndi com destaque para os 26 países que registraram isolados resistentes de micoplasmas entre 1950 e 2022. (1) Canadá, (2) Estados Unidos, (3) Cuba, (4) Chile, (5) África do Sul, (6) Tunísia, (7) Espanha, (8) França, (9) Reino Unido, (10) Bélgica, (11) Holanda, (12) Dinamarca, (13) Alemanha, (14) Suíça, (15) Itália, (16) Romênia, (17) Noruega, (18) Suécia, (19) Finlândia, (20) Rússia, (21) Japão, (22) Coreia do Sul, (23) China, (24) Índia, (25) Austrália e (26) Nova Zelândia.

5.2. Frequência de ISTs por Micoplasmas na Cidade de São Paulo

Até o momento, recebemos os dados de apenas um dos laboratórios privados da cidade de São Paulo, o Hospital Israelita Albert Einstein, que forneceu 456 microbiológicos para a realização deste estudo. O período analisado corresponde entre 1º de janeiro e 28 de novembro de 2022, onde laboratório recebeu estas solicitações de exames para o painel molecular de cervicite e uretrite. Destes, somente 10/456 (2,2%) exames foram positivos para alguma espécie de micoplasmas. Das amostras positivas, sete foram de material genital, duas de urina e uma de raspado anal. Os resultados obtidos foram: somente *M. genitalium* (n=7), coinfeção *M. genitalium*+ *U. parvum*+ *C. trachomatis* (n=1), coinfeção *M. genitalium*+ *M. hominis*+ *U. urealyticum* (n=1), e coinfeção *M. genitalium*+ *U. parvum* (n=1). Sendo assim, *M. genitalium* foi detectado em 100% das amostras positivas, seguido por *U. parvum* (n=2/10), *U. urealyticum* (n=1/10) e *M. hominis* (n=1/10). Os dados mencionados anteriormente não incluem as solicitações de cultura.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo retrospectivo reuniu um total de 34 artigos publicados em diferentes bases de dados previamente definidas para a realização de uma revisão sistemática, bem como analisou a frequência de micoplasmas em exames de cervicite e uretrite por técnicas de biologia molecular realizados entre janeiro e novembro de 2022 em um dos principais laboratórios particulares da cidade de São Paulo. Como já esperado, verificou-se uma relação entre a presença de micoplasmas, principalmente *Ureaplasma* spp., com o sexo masculino. Em indivíduos sintomáticos, notou-se uma maior frequência da presença destes micoplasmas em casos de UNG e em indivíduos inférteis, abrindo possibilidade de investigação se *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. estariam contribuindo significativamente para a condição de infertilidade. Entretanto, devido a alta prevalência de infecções assintomáticas em indivíduos do sexo masculino justificaria o menor número de estudos publicados focado nesse grupo de pacientes quando comparados aos estudos envolvendo gestantes e mulheres sexualmente ativas.

Em vista disso, vários estudos em todo o mundo avaliaram indivíduos do sexo feminino acometidos por *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp., incluindo estudos recentes realizados na América Latina, em países como Cuba, Brasil, Chile, Colômbia e Argentina. Em relação às possíveis sequelas encontradas durante a revisão sistemática, a IST mais relevante associada com estas bactérias é a DIP, por apresentar consequências de gravidade para os indivíduos acometidos. Outras condições também foram observadas, como a cervicite, vaginose bacteriana e a relação com a infertilidade feminina, esta última com taxas variando entre 20% e 30% nos estudos analisados, ainda que as evidências que indiquem os micoplasmas como responsáveis por tais quadros clínicos ainda sejam passíveis de críticas. Por ser uma

sequela que depende da análise de muitos mecanismos, nota-se uma carência de investigação na relação fertilidade vs. micoplasmas.

Enquanto isso, as publicações relacionando a presença de *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. em grávidas e em recém-nascidos demonstram uma correlação entre *Mollicutes* e situações que colocam em risco a preservação da saúde gestacional. Os artigos que focaram na prematuridade apresentaram uma alta frequência de micoplasmas em mulheres grávidas, o que individualmente não seja representativo, uma vez que alguns pesquisadores questionam esses achados clínicos, defendendo a hipótese de que estes microrganismos seriam parte da microbiota normal ou apenas colonizantes. Entretanto, a ocorrência do parto prematuro está associada com condições de alteração no sistema reprodutor feminino, o que é compatível com a presença destas bactérias com a corioamnionite, inflamações no colo uterino ou até mesmo com a própria vaginite bacteriana. Também se confirmou que as sequelas mais comuns causadas por infecções por *Ureaplasma* spp. em neonatos estão relacionadas com o trato respiratório.

Ao analisar os estudos que descreveram isolados resistentes de micoplasmas causando ISTs em todo o mundo, nota-se que a maior frequência de relatos está concentrada no continente europeu e asiático, onde têm sido reportados casos de falência terapêutica em ISTs por micoplasmas há pelo menos uma década. Entre os apontamentos que poderiam justificar tal achado, podemos citar o fato da melhor condição socioeconômica e cultural dos países localizados nestas regiões, principalmente na Europa, em comparação com o baixo número de relatos em regiões em desenvolvimento como é o caso da América Latina. Dados da OMS (2021) corroboram com este cenário, ao demonstrar que os países do oeste do Pacífico, como Japão, China e Austrália, são os que mais investem parte do PIB em pesquisa

e desenvolvimento (P&D) na área da Saúde (0,07%) em contraste com o continente africano (0,03%). Além disso, é possível ainda relacionar a proporção de pesquisadores em cada região, divulgada pelo mesmo órgão, citando que a Europa possui 246 pesquisadores por milhão, enquanto África e Américas apresentam 20 e 22 pesquisadores, respectivamente. Tais dados também reafirmam o recorte feito nesta revisão, que demonstrou a defasagem de registros de isolados resistentes de micoplasmas no continente africano, a exceção da África do Sul, bem como na América Latina, incluindo o Brasil. Vale destacar também que com a ausência de uma padronização na testagem para as espécies de *Mollicutes*, parte dos países que não realizam a técnica na rotina dos serviços de ginecologia e obstetrícia tendem a terem subnotificações em relação a frequência na população, o que impacta nos dados de resistência, como verificado no Brasil.

Em relação aos dados fornecidos pelo Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), ainda que a positividade para micoplasmas tenha sido baixa nos 11 primeiros meses de 2022 comparados aos dados europeus, é possível constatar o *M. genitalium* como um importante agente presente em distúrbios como a UNG.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo verificou que há uma relação entre a presença de *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma* spp. com ISTs, como a UNG e a DIP, bem como com possíveis sequelas, como a cervicite em mulheres e a infertilidade em ambos os sexos. Além disso, constatou-se que a presença dos *Mollicutes* em grávidas não está associada intimamente com a ocorrência de partos prematuros, mas pode propiciar a ocorrência por meio da corioamnionite e da vaginose. Outro dado importante, é a relação entre *Ureaplasma* spp. e problemas respiratórios em recém-nascidos. A revisão sistemática permitiu relacionar ainda a presença de isolados resistentes de micoplasmas em todos os continentes, totalizando 26 países, principalmente na Europa. Não foi encontrado nenhum artigo que indicasse a presença de isolados resistentes de micoplasmas circulando no Brasil.

Em relação aos dados coletados na cidade de São Paulo, conclui-se que é necessária uma maior investigação em relação a estes microrganismos, com a inclusão de maior número de laboratórios, bem como a ampliação do período de análise. Os dados aqui apresentados somente reforçam a necessidade de um maior investimento em estudos focados na vigilância de *Mollicutes* em ISTs em países em desenvolvimento para rastreio e controle da disseminação de cepas MDR. Mesmo havendo falta de recomendação para testagem em exames de rotina, principalmente no pré-natal, relacionada em parte pela alta frequência de infecções assintomáticas na maioria dos indivíduos acometidos, o presente estudo enfatizou a necessidade de um maior entendimento sobre a real frequência desses microrganismos como causadores de ISTs e os impactos destas no sistema reprodutivo feminino e masculino.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abele-Horn M, Peters J, Genzel-Boroviczény O, Wolff C, Zimmermann A, Gottschling W. Vaginal *Ureaplasma urealyticum* colonization: influence on pregnancy outcome and neonatal morbidity. *Infection*. 1997 Sep-Oct;25(5):286-91.
2. Anderson T, Coughlan E, Werno A. *Mycoplasma genitalium* Macrolide and Resistance Detection and Clinical Implications in a Selected Cohort in New Zealand. *J Clin Microbiol*. 2017 Nov;55(11):3242-3248.
3. Ando N, Mizushima D, Takano M, Mitobe M, Miyake H, Yokoyama K, Sadamasu K, Aoki T, Watanabe K, Uemura H, Yanagawa Y, Gatanaga H, Oka S. High prevalence of circulating dual-class resistant *Mycoplasma genitalium* in asymptomatic MSM in Tokyo, Japan. *JAC Antimicrob Resist*. 2021 Jun 30;3(2):dlab091.
4. Andrade-Rocha FT. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in men attending for routine semen analysis. Prevalence, incidence by age and clinical settings, influence on sperm characteristics, relationship with the leukocyte count and clinical value. *Urol Int*. 2003;71(4):377-81.
5. Bakheit AH, Al-Hadiya BM, Abd-Elgalil AA. Azithromycin. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2014;39:1-40.
6. Balkus JE, Manhart LE, Lee J, Anzala O, Kimani J, Schwebke J, Shafi J, Rivers C, Kabare E, Scott McClelland R. Periodic Presumptive Treatment for Vaginal Infections May Reduce the Incidence of Sexually Transmitted Bacterial Infections. *J Infect Dis*. 2016 Jun 15;213(12):1932-7.
7. Beeton ML, Spiller OB. Antibiotic resistance among *Ureaplasma* spp. isolates: cause for concern? *J Antimicrob Chemother*. 2017 Feb;72(2):330-337.
8. Beeton ML, Payne MS, Jones L. The Role of *Ureaplasma* spp. in the Development of Nongonococcal Urethritis and Infertility among Men. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Jul 3;32(4):e00137-18.
9. Bjartling C, Osser S, Person K. *Mycoplasma genitalium* in cervicitis and pelvic inflammatory disease among women at a gynecologic outpatient service. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jun;206(6):476.e1-8.

10. Boujemaa S, Mlik B, Ben Allaya A, Mardassi H, Ben Abdelmoumen Mardassi B. Spread of multidrug resistance among *Ureaplasma* serovars, Tunisia. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Jan 23;9(1):19.
11. Braam JF, van Dommelen L, Henquet CJM, van de Bovenkamp JHB, Kusters JG. Multidrug-resistant *Mycoplasma genitalium* infections in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Sep;36(9):1565-1567.
12. Bradshaw CS, Jensen JS, Tabrizi SN, Read TR, Garland SM, Hopkins CA, Moss LM, Fairley CK. Azithromycin failure in *Mycoplasma genitalium* urethritis. *Emerg Infect Dis*. 2006 Jul;12(7):1149-52.
13. Brasil. Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2021. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI/SVS/MS). Dez 2021. Disponível em: <http://antigo.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2021#:~:text=O%20%E2%80%9CBoletim%20Epidemiol%C3%B3gico%20HIV%2FAids,regi%C3%B5es%2C%20estados%20e%20capitais%2C%20de.> Acessado em 02 de dezembro de 2022.
14. Brasil. Gestação de alto risco: manual técnico/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Ministério da Saúde, 19 abr. 2022.
15. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. *Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg*. 26ª ed. AMGH: Porto Alegre, 2014.
16. Cabellos A, Keim C, Álvarez N, Guzmán C, Vesperinas G. Necrotic cervicitis for co-infection of herpes simplex virus 2 and *Mycoplasma genitalium*. *Rev Chilena Infectol*. 2022 Apr;39(2):214-217.
17. Cassell GH, Waites KB, Watson HL, Crouse DT, Harasawa R. *Ureaplasma urealyticum* intrauterine infection: role in prematurity and disease in newborns. *Clin Microbiol Rev*. 1993 Jan;6(1):69-87.
18. Capoccia R, Greub G, Baud D. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect Dis*. 2013 Jun;26(3):231-40.
19. Charity Ezeanya-Bakpa C, Regina Agbakoba N, Blanche Oguejiofor C, Bessie Enweani-Nwokelo I. Sequence analysis reveals asymptomatic infection with *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* possibly leads to infertility in

- females: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed.* 2021 Dec 13;19(11):951-958.
20. Chua TP, Bodiya K, Machalek DA, Garland SM, Bradshaw CS, Plummer EL, Danielewski J, Vodstrcil LA, Doyle ML, Murray GL. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* fluoroquinolone-resistance markers, and dual-class-resistance markers, in asymptomatic men who have sex with men. *J Med Microbiol.* 2021 Sep;70(9):001429.
21. De Baetselier I, Kenyon C, Vanden Berghe W, Smet H, Wouters K, Van den Bossche D, Vuylsteke B, Crucitti T. An alarming high prevalence of resistance-associated mutations to macrolides and fluoroquinolones in *Mycoplasma genitalium* in Belgium: results from samples collected between 2015 and 2018. *Sex Transm Infect.* 2021 Jun;97(4):297-303.
22. de Salazar A, Barrientos-Durán A, Espadafor B, Fuentes-López A, Chueca N, Garcia F. Macrolide and fluoroquinolone resistance of *Mycoplasma genitalium* in southern Spain, 2018-2019. *Sex Transm Infect.* 2021 Feb;97(1):8-10.
23. Dhawan B, Malhotra N, Sreenivas V, Rawre J, Khanna N, Chaudhry R, Mittal S. *Ureaplasma* serovars & their antimicrobial susceptibility in patients of infertility & genital tract infections. *Indian J Med Res.* 2012 Dec;136(6):991-6.
24. Donders GGG, Ruban K, Bellen G, Petricevic L. *Mycoplasma/Ureaplasma* infection in pregnancy: to screen or not to screen. *J Perinat Med.* 2017 Jul 26;45(5):505-515.
25. Doroftei B, Ilie OD, Armeanu T, Anton E, Scripcariu I, Maftei R. The Prevalence of *Ureaplasma Urealyticum* and *Mycoplasma Hominis* Infections in Infertile Patients in the Northeast Region of Romania. *Medicina (Kaunas).* 2021 Feb 26;57(3):211.
26. Dumke R, Ziegler T, Abbasi-Boroudjeni N, Rust M, Glaunsinger T. Prevalence of macrolide- and fluoroquinolone-resistant *Mycoplasma genitalium* strains in clinical specimens from men who have sex with men of two sexually transmitted infection practices in Berlin, Germany. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019 Sep;18:118-121.
27. Eschenbach DA. *Ureaplasma urealyticum* and premature birth. *Clin Infect Dis.* 1993 Aug;17 Suppl 1:S100-6.
28. Fader R, Engelkirk P; Duben-Engelkirk J. Burton - Microbiologia para Ciências da Saúde. 11ª ed. Guanabara Koogan Ltda: Rio de Janeiro, 2021.

29. Fernández Molina C, Zamora Martínez Y, Rodríguez PN, Rodríguez González I, Berdasquera Corcho D, Ortega González LM. Diagnosis of *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* y *Ureaplasma urealyticum* in patients with bacterial vaginosis]. Rev Cubana Med Trop. 2007 May-Aug;59(2):108-12.
30. Fifer H, Merrick R, Pitt R, Yung M, Allen H, Day M, Sinka K, Woodford N, Mohammed H, Brown CS, Hughes G, Cole M; MARS Collaborators Group. Frequency and Correlates of *Mycoplasma genitalium* Antimicrobial Resistance Mutations and Their Association With Treatment Outcomes: Findings From a National Sentinel Surveillance Pilot in England. Sex Transm Dis. 2021 Dec 1;48(12):951-954.
31. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. Sex Trans Infect. 1999;75(1):3-17.
32. Foschi C, Salvo M, Galli S, Moroni A, Cevenini R, Marangoni A. Prevalence and antimicrobial resistance of genital *Mollicutes* in Italy over a two-year period. New Microbiol. 2018 Apr;41(2):153-158.
33. Fowlkes D, Dooher G, O'leary W. Evidence by Scanning Electron Microscopy for an Association between *Spermatozoa* and T-*Mycoplasmas* in Men of Infertile Marriage. Fertility and Sterility. 1975;26(12):1203-1211.
34. Gautier-Bouchardon AV. Antimicrobial Resistance in *Mycoplasma* spp. Microbiol Spectr. 2018 Jul;6(4).
35. Gesink D, Racey CS, Seah C, Zittermann S, Mitterni L, Juzkiw J, Jamieson H, Greer J, Singh S, Jensen JS, Allen V. *Mycoplasma genitalium* in Toronto, Ont: Estimates of prevalence and macrolide resistance. Can Fam Physician. 2016 Feb;62(2):e96-101.
36. Gnanadurai R, Fifer H. *Mycoplasma genitalium*: A review. Microbiology (Reading). 2020 Jan;166(1):21-29.
37. Golden M, Workowski K, Bolan G. Developing a Public Health Response to *Mycoplasma genitalium*. J Infect Dis. 2017 Jul 15;216(suppl_2):S420-S426.
38. Gómez-Garzón Marcela, Hernández-Yesid Gualberto, Cruz-Hernández Claudia Lorena, Pérez-Lozada Jhindy Tatiana, Rodríguez-Preval Nadia, Torres-Tobar Lilian. Identificación de microorganismos vaginales en pacientes en trabajo de parto pretérmino. Ginecol Obstet Méx. 2019;87(7):436-446.

39. Gragg SD, Gupta KA, Olson KM, Van Der Pol B, Xiao L, Waites KB, Geisler WM. *Mycoplasma genitalium* Infection in Young Women Without Urogenital Symptoms Presenting to a Community-Based Emergency Department in Birmingham, Alabama. *Sex Transm Dis.* 2021 Feb 1;48(2):e27-e29.
40. 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.
41. Hokynar K, Hiltunen-Back E, Mannonen L, Puolakkainen M. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and mutations associated with macrolide and fluoroquinolone resistance in Finland. *Int J STD AIDS.* 2018 Aug;29(9):904-907.
42. Hong X, Yin J, Wang W, Zhao F, Ding X, Yu H, Zhang X, Wang B. The associations between low abundance of *Mycoplasma hominis* and female fecundability: a pregnancy-planning cohort study. *BMC Microbiol.* 2022 May 5;22(1):121.
43. Horner P, Donders G, Cusini M, Gomberg M, Jensen JS, Unemo M. Should we be testing for urogenital *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* in men and women? - a position statement from the European STI Guidelines Editorial Board. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Nov;32(11):1845-1851.
44. Horner P, Martin D. *Mycoplasma genitalium* Infection in Men. *J Infect Dis.* 2017 Jul 15;216(suppl 2):S396-S405.
45. Irajian G, Sharifi M, Mirkalantari S, Mirnejad R, Jalali Nadoushan MR, Ghorbanpour N. Molecular Detection of *Ureaplasma urealyticum* from Prostate Tissues using PCR-RFLP, Tehran, Iran. *Iran J Pathol.* 2016 Spring;11(2):138-43.
46. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. Background review for the 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Oct;30(10):1686-1693.
47. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H, Wilson J, Unemo M. 2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 May;36(5):641-650.
48. Junqueira LCU, Carneiro J. *Biologia Celular e Molecular.* 9ª ed. Guanabara Koogan Ltda.: Rio de Janeiro, 2012.

49. Kasprzykowska U, Elias J, Elias M, Mączyńska B, Sobieszcańska BM. Colonization of the lower urogenital tract with *Ureaplasma parvum* can cause asymptomatic infection of the upper reproductive system in women: a preliminary study. Arch Gynecol Obstet. 2014 May;289(5):1129-34. Erratum in: Arch Gynecol Obstet. 2014 May;289(5):1135.
50. Karim S, Bouchikhi C, Banani A, Fatemi HEL, Souho T, Erraghay S, Bennani B. Detection of *Ureaplasma* Biovars and Subtyping of *Ureaplasma parvum* among Women Referring to a University Hospital in Morocco. Infect Dis Obstet Gynecol. 2020 Jun 8;2020:7286820.
51. Kataoka S, Yamada T, Chou K, Nishida R, Morikawa M, Minami M, Yamada H, Sakuragi N, Minakami H. Association between preterm birth and vaginal colonization by mycoplasmas in early pregnancy. J Clin Microbiol. 2006 Jan;44(1):51-5.
52. Kirchner L, Helmer H, Heinze G, Wald M, Brunbauer M, Weninger M, Zaknun D. Amnionitis with *Ureaplasma urealyticum* or other microbes leads to increased morbidity and prolonged hospitalization in very low birth weight infants. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007 Sep;134(1):44-50.
53. Klein C, Samwel K, Kahesa C, Mwaiselage J, West JT, Wood C, Angeletti PC. *Mycoplasma* Co-Infection Is Associated with Cervical Cancer Risk. Cancers (Basel). 2020 Apr 28;12(5):1093.
54. Kokkayil P, Dhawan B. *Ureaplasma*: Current perspectives. Indian J Med Microbiol. 2015 Apr-Jun;33(2):205-14.
55. Kong F, James G, Ma Z, Gordon S, Bin W, Gilbert GL. Phylogenetic analysis of *Ureaplasma urealyticum*--support for the establishment of a new species, *Ureaplasma parvum*. Int J Syst Bacteriol. 1999 Oct;49 Pt 4:1879-89.
56. Kong Y, Li C, Li G, Yang T, Draz MS, Xie X, Zhang J, Ruan Z. *In Vitro* Activity of Delafloxacin and Finafloxacin against *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* Species. Microbiol Spectr. 2022 Jun 29;10(3):e0009922.
57. Lau A, Bradshaw CS, Lewis D, Fairley CK, Chen MY, Kong FY, Hocking JS. The Efficacy of Azithromycin for the Treatment of Genital *Mycoplasma genitalium*: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2015 Nov 1;61(9):1389-99.

58. Lee MY, Kim MH, Lee WI, Kang SY, Jeon YL. Prevalence and Antibiotic Susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in Pregnant Women. *Yonsei Med J.* 2016 Sep;57(5):1271-5.
59. Leli C, Mencacci A, Latino MA, Clerici P, Rassu M, Perito S, Castronari R, Pistoni E, Luciano E, De Maria D, Morazzoni C, Pascarella M, Bozza S, Sensini A. Prevalence of cervical colonization by *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* in childbearing age women by a commercially available multiplex real-time PCR: An Italian observational multicentre study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2018 Apr;51(2):220-225.
60. Levinson WE, Chin-Hong P, Joyce E, Nussbaum J, Schwartz B. *Microbiologia Médica e Imunologia: um manual clínico para doenças infecciosas.* 15ª ed. AMGH Editora Ltda.: Porto Alegre, 2018.
61. Liofilchem. "A.F. Genital System". Disponível em: <https://www.liofilchem.com/solutions/clinical/microbial-identification/id-systems/id-ast-systems-clinical-specimens/a-f-genital-system>. Acessado em 02 de dezembro de 2022.
62. Madoff S, Hooper DC. Non genitourinary Infections Caused by *Mycoplasma hominis* in Adults. *Rev Infect Dis.* May-Jun 1988;10(3):602-13.
63. Maduna LD, Peters RPH, Kingsburgh C, Strydom KA, Kock MM. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and *Mycoplasma genitalium* isolates from the private healthcare sector in South Africa: A pilot study. *S Afr Med J.* 2021 Oct 5;111(10):995-997.
64. Marovt M, Keše D, Kotar T, Kmet N, Miljković J, Šoba B, Matičić M. *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* detected with the same frequency among women with and without symptoms of urogenital tract infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015 Jun;34(6):1237-45.
65. Marsh PD, Lewis MAO, Rogers H, Williams D, Wilson M. *Marsh & Martin Microbiologia Oral.* 6º ed. Guanabara Koogan Ltda.: Rio de Janeiro, 2018.
66. McGowin CL, Totten PA. The Unique Microbiology and Molecular Pathogenesis of *Mycoplasma genitalium*. *J Infect Dis.* 2017 Jul 15;216(suppl_2):S382-S388.
67. Mihai M, Valentin N, Bogdan D, Carmen CM, Coralia B, Demetra S. Antibiotic susceptibility profiles of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*

- isolated during a population-based study concerning women infertility in northeast Romania. *Braz J Microbiol*. 2011 Jan;42(1):256-60.
68. Miranda C, Camacho E, Reina G, Turiño J, Rodríguez-Granger J, Yeste R, Bautista MF, García M, Alados JC, De la Rosa M. Isolation of *Mycoplasma hominis* from extragenital cultures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 May;24(5):334-7.
69. Metwally MA, Yassin AS, Essam TM, Hamouda HM, Amin MA. Detection, characterization, and molecular typing of human *Mycoplasma* spp. from major hospitals in Cairo, Egypt. *Scientific World Journal*. 2014;2014:549858.
70. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097.
71. Moi H, Blee K, Horner PJ. Management of non-gonococcal urethritis. *BMC Infect Dis*. 2015 Jul 29;15:294.
72. Moraes SL, Ferreira AW. Diagnóstico Laboratorial das Principais Doenças Infecciosas e Autoimunes. 3ª edição. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2017.
73. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiologia Médica. 8ª edição. Grupo Editorial Nacional (GEN) e Guanabara Koogan Ltda.: Rio de Janeiro, 2020.
74. Nascimento MM, Cury-Martins J. Infecções Sexualmente Transmissíveis. In: Salomão R. Infectologia: Bases clínicas e tratamento. 1ª ed. Guanabara Koogan Ltda.: Rio de Janeiro, 2017.
75. Oliveira CNT, Oliveira MTS, Oliveira HBM, Silva LSC, Freire RS, Santos Júnior MN, Oliveira MV, Timenetsky J, Campos GB, Marques LM. Association of spontaneous abortion and *Ureaplasma parvum* detected in placental tissue. *Epidemiol Infect*. 2020 Jun 22;148:e126.
76. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Apr;29(2):223-38.
77. Organização Mundial da Saúde (OMS). Gross domestic R&D expenditure on health (health GERD) as a % of gross domestic product (GDP). Dec 2021. Disponível em: <https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/indicators/gross-domestic-r-d-expenditure-on-health-as-a-percent-of-gross-domestic-product>. Acessado no dia 02 de dezembro de 2022.

78. Organização Mundial da Saúde (OMS). Health researchers (in full-time equivalent) per million inhabitants, by WHO Region (first set of charts). Jan 2022. Acessado no dia 02 de dezembro de 2022.
79. Park H, Lee G. Roles of *Ureaplasma* Species in Idiopathic Chronic Prostatitis: A Case-Control Study. *World J Mens Health*. 2019 Sep;37(3):355-363.
80. Rieg G, Lewis RJ, Miller LG, Witt MD, Guerrero M, Daar ES. Asymptomatic sexually transmitted infections in HIV-infected men who have sex with men: prevalence, incidence, predictors, and screening strategies. *AIDS Patient Care STDS*. 2008 Dec;22(12):947-54.
81. Ring A, Balakrishna S, Imkamp F, Burkard S, Triet F, Brunschweiler F, Grube C, Bodmer R, Kouyos RD, Günthard HF, Braun DL. High Rates of Asymptomatic *Mycoplasma genitalium* Infections With High Proportion of Genotypic Resistance to First-Line Macrolide Treatment Among Men Who Have Sex With Men Enrolled in the Zurich Primary HIV Infection Study. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Apr 27;9(6):ofac217.
82. Rittenschober-Böhm J, Waldhoer T, Schulz SM, Pimpel B, Goeral K, Kasper DC, Witt A, Berger A. Vaginal *Ureaplasma parvum* serovars and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Jun;220(6):594.e1-594.e9.
83. Robertson JA, Stemke GW, Davis JW, Harasawa R, Thirkell D, Kong F, Shepard MC, Ford DK. Proposal of *Ureaplasma parvum* sp. nov. and emended description of *Ureaplasma urealyticum* (Shepard et al. 1974) Robertson et al. 2001. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2002 Mar;52(Pt 2):587-597.
84. Rodríguez AG, Cortés CG, Forero LYP. Estudio retrospectivo en el diagnóstico de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* en muestra seminal de 89 pacientes en la Ciudad de México. *Rev Fac Med (Méx)*. Feb 2015. 58(1).
85. Ross J, Judlin P, Nilas L. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2007 Oct;18(10):662-6.
86. Santos PA, Araújo PD. Prevalence of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* infection in patients served in a clinical analysis laboratory. *Braz J Hea Rev*. May/Jun 2020;3(3):5507-6616.
87. Saraya T. The history of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *Front Microbiol*. 2016 Mar;7:364.
88. Sarier M, Kukul E. Classification of non-gonococcal urethritis: a review. *Int Urol Nephrol*. 2019 Jun;51(6):901-907.

89. Sethi S, Zaman K, Jain N. *Mycoplasma genitalium* infections: Current treatment options and resistance issues. *Infect Drug Resist.* 2017 Sep 1;10:283292.
90. Shepard MC, Lunceford CD, Ford DK, Purcell RH, Taylor-Robinson D, Razin S, Black FT. *Ureaplasma urealyticum* gen. nov., sp. nov.: Proposed Nomenclature for the Human T (T-Strain) Mycoplasmas. *Int J Syst Bacteriol.* Apr 1974;24(2):160-171.
91. Shipitsyna E, Rumyantseva T, Golparian D, Khayrullina G, Lagos AC, Edelstein I, Joers K, Jensen JS, Savicheva A, Rudneva N, Sukhanova L, Kozlov R, Guschin A, Unemo M. Prevalence of macrolide and fluoroquinolone resistance-mediating mutations in *Mycoplasma genitalium* in five cities in Russia and Estonia. *PLoS One.* 2017 Apr 13;12(4):e0175763.
92. Stabler S, Faure E, Duployez C, Wallet F, Dessein R, Le Guern R. The Brief Case: *Mycoplasma hominis* Extragenital Abscess. *J Clin Microbiol.* 2021 Mar 19;59(4):e02343-20.
93. Stafford IA, Hummel K, Dunn JJ, Muldrew K, Berra A, Kravitz ES, Gogia S, Martin I, Munson E. Retrospective analysis of infection and antimicrobial resistance patterns of *Mycoplasma genitalium* among pregnant women in the southwestern USA. *BMJ Open.* 2021 Jun 14;11(6): e050475.
94. Sweeney EL, Dando SJ, Kallapur SG, Knox CL. The human *Ureaplasma* species as causative agents of chorioamnionitis. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Dec 14;30(1):349-379.
95. Tantengco OAG, de Castro Silva M, Velayo CL. The role of genital mycoplasma infection in female infertility: A systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2021 Jun;85(6):e13390.
96. Tantengco OAG, Kechichian T, Vincent KL, Pyles RB, Medina PMB, Menon R. Inflammatory Response Elicited by *Ureaplasma parvum* colonization in human cervical epithelial, stromal, and immune cells. *Reproduction.* 2021 Dec 9;163(1):1-10.
97. Taylor-Robinson D, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to Multicolored Butterfly. *Clin Microbiol Rev.* 2011 Jul;24(3):498-514.
98. Tien V, Punjabi C, Holubar MK. Antimicrobial resistance in sexually transmitted infections. *J Travel Med.* 2020 Feb 3;27(1):taz101.

99. Tjoa E, Joon S, Moehario LH. Diagnostic parameters of the AF Genital System® for detection of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. J Int Med Res. 2021 Oct;49(10):3000605211053278.
100. 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.
101. Unemo M, Jensen JS. Antimicrobial-resistant sexually transmitted infections: Gonorrhoea and *Mycoplasma genitalium*. Nat Rev Urol. 2017 Mar;14(3):139152.
102. Vallely LM, Egli-Gany D, Pomat W, Homer CS, Guy R, Wand H, Silver B, Rumbold AR, Kaldor JM, Low N, Vallely AJ. Adverse pregnancy and neonatal outcomes associated with *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *M. hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *U. parvum*: A systematic review and meta-analysis protocol. BMJ Open. 2018 Nov 28;8(11):e024175.
103. Valentine-King MA, Brown MB. Antibacterial resistance in *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis* isolates from urine cultures in college-aged females. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Sep 22;61(10):e01104-17.
104. Vivancos R, Abubakar I, Hunter PR. Foreign travel, casual sex, and sexually transmitted infections: Systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2010 Oct;14(10):e842-51.
105. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. Clin Microbiol Rev. 2005 Oct;18(4):757-89.
106. Williamson D, Chen M. Emerging and Reemerging Sexually Transmitted Infections. N Engl J Med. 2020 May 21;382(21):2023-2032.
107. Xing N, Zhao Z, Li Q, Dong Y, Li J, Zhang S. *Ureaplasma parvum* meningitis following atypical choroid plexus papilloma resection in an adult patient: a case report and literature review. BMC Infect Dis. 2021 Dec 20;21(1):1276.
108. Young L, Sung J, Stacey G, Masters JR. Detection of Mycoplasma in cell cultures. Nat Protoc. 2010 May;5(5):929-34.
109. Zeighami H, Peerayeh SN, Yazdi RS, Sorouri R. Prevalence of *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* in semen of infertile and healthy men. Int J STD AIDS. 2009 Jun;20(6):387-90.

- 110.** Zhan C, Chen L, Hu L. Neonatal *Ureaplasma parvum* meningitis complicated with subdural hematoma: a case report and literature review. *BMC Infect Dis.* 2021 Mar 17;21(1):268.
- 111.** Zhang N, Wang R, Li X, Liu X, Tang Z, Liu Y. Are *Ureaplasma* spp. a cause of nongonococcal urethritis? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Dec 2;9(12):e113771.
- 112.** Zhou YH, Ma HX, Shi XX, Liu Y. *Ureaplasma* spp. in male infertility and its relationship with semen quality and seminal plasma components. *J Microbiol Immunol Infect.* 2018 Dec;51(6):778-783.
- 113.** Zhu GX, Lu C, Chen CJ, Feng PY, Ma H, Lu RB, Yuan YL. Pathogenicity of *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* in the lower genital tract of female BALB/c mice. *Can J Microbiol.* 2011 Dec;57(12):987-92.
- 114.** Zucchi EM, Grangeiro A, Ferraz D, Pinheiro TF, Alencar T, Ferguson L, Estevam DL, Munhoz R; Equipe do Estudo Combina! From evidence to action: challenges for the Brazilian Unified National Health System in offering pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV to persons with the greatest vulnerability. *Cad Saude Publica.* 2018 Jul 23;34(7):e00206617.