UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS - UniEVANGÉLICA

Pró Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa, Extensão e Ação Comunitária (ProPPE)

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF)

Nível Mestrado Profissional

FERNANDA ALMEIDA COSTA GOMES

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA TERAPIA ANTI-HIPERTENSIVA SOBRE OS NÍVEIS GLICÊMICOSDE PACIENTES NÃO DIABÉTICOS NA CIDADE DE EUGENÓPOLIS-MG, BRASIL

Anápolis – GO

Outubro de

2023

Fernanda Almeida Costa Gomes

Avaliação do efeito da terapia anti-hipertensiva sobre os níveis glicêmicos de pacientes não diabéticos na cidade de Eugenópolis-MG, Brasil

Dissertação de Mestrado apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticaspelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticasda Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA.

Orientador: Prof. Dr. Osmar Nascimento Silva

Anápolis – GO

Outubro de

2023

G633

Gomes, Fernanda Almeida Costa.

Avaliação do efeito da terapia anti-hipertensiva sobre os níveis glicêmicos de pacientes não diabéticos na cidade de Eugenópolis-MG, Brasil / Fernanda Almeida Costa Gomes – Anápolis: Universidade Evangélica de Goiás - UniEvangélica, 2023.

45 p.; il.

Orientador: Prof. Dr. Osmar Nascimento Silva.

Dissertação (mestrado) – Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) – Universidade Evangélica de Goiás – UniEvangélica, 2023.

1. Medicamentos anti-hipertensivos 2. Níveis de glicemia 3. Impacto na saúde 4. Anamnese do paciente 5. Monitorização e interpretação de exames I. Silva, Osmar Nascimento II. Título

CDU 615

Catalogação na Fonte

Elaborado por Rosilene Monteiro da Silva CRB1/3038

UniEVANGÉLICA
UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS

PPGCF
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FOLHA DE APROVAÇÃO

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA TERAPIA ANTI-HIPERTENSIVA SOBRE OS NÍVEIS GLICÊMICOS DE PACIENTES NÃO DIABÉTICOS NA CIDADE DE EUGENÓPOLIS-MG, BRASIL

Fernanda Almeida Costa Gomes

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas /PPGCF da Universidade Evangélica de Goiás/UniEVANGÉLICA como requisito parcial à obtenção do grau de MESTRE.

Linha de Pesquisa:

Aprovada em 30 de outubro de 2023.

Banca examinadora

gov.br Documento assinado digitalmente
OSMAR NASCIMENTO SILVA
Data: 15/12/2023 17:06:21-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. Dr. Osmar Nascimento Silva
Presidente/ Orientador (UniEVANGÉLICA)

gov.br Documento assinado digitalmente
JAMES OLUWAGBAMIGBE FAJEMIROYE
Data: 14/12/2023 17:23:07-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. Dr. James Oluwagbamigbe Fajemiroye
Examinador Interno (UniEVANGÉLICA)

gov.br Documento assinado digitalmente
SUZANA MEIRA RIBEIRO
Data: 15/12/2023 17:18:55-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profa. Dra. Suzana Meira Ribeiro
Examinadora Externa (UniEVANGÉLICA)

RESUMO

O impacto do uso de medicamentos anti-hipertensivos nos níveis de glicemia é um aspecto relevante a ser considerado na saúde dos pacientes na atenção farmacêutica. Embora eficazes no controle da pressão arterial, esses medicamentos podem influenciar os resultados dos testes de glicemia, causando alterações significativas. O objetivo deste estudo foi analisar o impacto dos medicamentos anti-hipertensivos nos exames laboratoriais, identificar alterações fisiológicas na dosagem da glicemia e discutir a importância da anamnese em relação ao uso desses medicamentos. Entrevistamos indivíduos hipertensos em uso de medicamentos anti-hipertensivos, que afirmaram não ser diabéticos, e incluímos a dosagem da glicemia nos exames realizados. Compreender as interações entre os anti-hipertensivos e a regulação da glicose é essencial para uma avaliação precisa e um tratamento adequado. Este estudo evidenciou que a duração prolongada do tratamento com diuréticos e a combinação com betabloqueadores podem agravar o estado glicêmico global. Neste estudo, observou-se uma associação entre o sexo masculino e maiores alterações nos índices glicêmicos durante o tratamento com medicamentos anti-hipertensivos, estudos bibliográficos anteriores que destacaram a predominância feminina na prevalência de hipertensão arterial sistêmica e adesão ao tratamento. No entanto, em idosos hipertensos submetidos a terapia combinada de diuréticos e betabloqueadores, ou outra classe de anti-hipertensivos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas concentrações séricas de glicose em comparação com idosos não hipertensos do grupo controle. Esses resultados reforçam a importância de considerar o sexo, a duração do tratamento e a combinação de medicamentos no monitoramento e manejo dos níveis glicêmicos em pacientes em uso de medicamentos anti-hipertensivos.

Palavras-chaves: Medicamentos anti-hipertensivos; Níveis de glicemia; Impacto na saúde; Anamnese do paciente; Monitorização e interpretação dos exames

ABSTRACT

The impact of the use of antihypertensive medications on blood glucose levels is a relevant aspect to be considered in patients' health in pharmaceutical care. Although effective in controlling blood pressure, these medications can influence the results of blood glucose tests, causing significant changes. The objective of this study was to analyze the impact of antihypertensive medications on laboratory tests, identify physiological changes in blood glucose levels and discuss the importance of taking anamnesis in relation to the use of these medications. We interviewed hypertensive individuals using antihypertensive medications, who stated that they were not diabetic, and we included blood glucose levels in the tests performed. Understanding the interactions between antihypertensives and glucose regulation is essential for accurate assessment and appropriate treatment. This study showed that prolonged treatment with diuretics and the combination with beta-blockers can worsen the overall glycemic state. In this study, an association was observed between the male sex and greater changes in glycemic indexes during treatment with antihypertensive medications, previous bibliographic studies that highlighted the female predominance in the prevalence of systemic arterial hypertension and adherence to treatment. However, in hypertensive elderly people undergoing combined therapy with diuretics and beta-blockers, or another class of antihypertensive drugs, no statistically significant differences were found in serum glucose concentrations compared to non-hypertensive elderly people in the control group. These results reinforce the importance of considering gender, duration of treatment and the combination of medications when monitoring and managing glycemic levels in patients using antihypertensive medications.

Keywords: Antihypertensive medications; Blood glucose levels; Health impact; Patient history; Monitoring and interpretation of tests.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Classificação da pressão arterial em diferentes estágios, de acordo com a medição no consultório para adultos (>18 anos), de acordo com a Diretriz Brasileira de 2020 10

Figura 2- Esfigmomanômetro digital de pulso da marca G-Tech.....21

Figura 3- Imagem mostrando a posição correta para utilização do esfigmomanômetro digital de pulso indicada pelo fabricante contida no manual de instruções desteaparelho.....21

Figura 4. Estratificação dos níveis glicêmicos de pacientes atendidos em um laboratório particular de análises clinicas no município de Eugenópolis-MG, no período de agosto de 2022 a julho de 2023, que fazem uso regular de medicamentos anti-hipertensivos 22

Figura 5. Medicações utilizadas pelos pacientes atendidos em um laboratório particular de análises clinicas no município de Eugenópolis-MG, no período de agosto de 2022 a julho de 2023. 23

Figura 6. Regime de terapia anti-hipertensiva dos pacientes atendidos em um laboratório particular de análises clinicas no município de Eugenópolis-MG, no período de agosto de 2022 a julho de 2023 23

Figura 7. Perfil glicêmico de acordo com sexo e faixa etária de pacientes atendidos em um laboratório particular de análises clinicas no município de Eugenópolis-MG, no período de agosto de 2022 a julho de 2023. 24

SUMÁRIO

1. Introdução 7

1.1 *Aspectos da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e sua importância clínica* 8

1.2 *Classificação da pressão arterial* 10

1.3 *Tratamento medicamentoso da hipertensão arterial sistêmica* 11

1.4 *Influência dos anti-hipertensivos sobre os níveis glicêmicos* 12

1.5 *A importância dos cuidados pré- e pós-analíticos nos exames laboratoriais* 15

2. Objetivos 17

3. Material e Métodos 18

3.1 *Seleção de pacientes* 18

3.1.2 *População do estudo* 18

3.1.3 *Critério de inclusão no grupo experimental* 18

3.1.4 Cristérios de exclusão no grupo experimental 20

3.1.5 Critérios de inclisão no grupo controle *20*

3.1.6 Critérios de exclusão no grupo controle *20*

4.1 *Metodologia* 20

4. Resultados 22

5. Conclusão 26

6. Referências bibliográficas 27

Anexos 31

ANEXO A – PRODUTO 1 31

ANEXO B – PRODUTO 1 32

.**ANEXO C – PRODUTO 2** 36

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição de saúde crônica que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Além de ser um fator de risco para doenças cardiovasculares, a HAS também exerce um impacto significativo nos serviços de saúde e na economia como um todo (CURADO e colab., 2021). Muitos medicamentos que interferem nos exames. Em algum momento da análise, o fármaco no organismo, ou seu catabólito, ao interagir com substâncias que compõem os reagentes químicos utilizados nas análises, pode interferir no diagnóstico (GÖNEL e colab., 2021).

Neste estudo, avaliamos os efeitos do tratamento com o inibidor da ECA e o β-bloqueador em um grupo de indivíduos hipertensos, não diabéticos e resistentes à insulina.

A resistência à insulina é caracterizada por uma resposta embotada dos tecidos periféricos à insulina circulante, com consequente redução na captação de glicose e hiperinsulinemia compensatória. A razão para esta redução na captação de glicose não é completamente compreendida, mas tem sido relacionada à presença de pelo menos 2 defeitos no músculo esquelético de indivíduos obesos, um defeito na extração celular de glicose estimulada por insulina e um defeito no endotélio vasodilatação derivada. Essa redução na captação de glicose em indivíduos resistentes à insulina parece ser seletiva, com captação reduzida de glicose no músculo esquelético, mas captação normal e bem preservada no músculo cardíaco, que mantém a sensibilidade normal à insulina.Este aumento a longo prazo na carga de insulina ampliaria os efeitos diretos e indiretos da insulina no coração. (BROZOVICH, F. V. e colab.,2016)

β-bloqueadores e sensibilidade à insulina

Os mecanismos pelos quais os betabloqueadores modificam a sensibilidade à insulina não são totalmente compreendidos. O tratamento prolongado com β-bloqueadores altera a primeira fase da secreção de insulina, que desempenha um papel importante no controle da glicemia pós-carga, de modo que é necessária mais insulina na segunda fase. Os β-bloqueadores também parecem atenuar a depuração da insulina em pacientes resistentes à insulina, levando a níveis plasmáticos de insulina no estado de equilíbrio 10% mais elevados; a hiperinsulinemia resultante poderia regular negativamente os receptores de insulina e, consequentemente, diminuir a sensibilidade à insulina. Além disso, os β-bloqueadores tendem a aumentar a resistência periférica total, levando à redução do fluxo sanguíneo do músculo esquelético e da captação de glicose, o que aumenta a resistência à insulina (BRUNSTRÖM, e clab, 2016).

Inibidores da ECA e sensibilidade à insulina

Estudos clínicos demonstraram que a administração de inibidores da ECA resulta no aumento da eliminação de glicose estimulada pela insulina em diabéticos ou hipertensos. Inicialmente, pensava-se que os mecanismos desta ação estivessem exclusivamente relacionados com a melhoria do fluxo sanguíneo capilar. Os inibidores da ECA aumentam os níveis de bradicinina através da

inibição

da cininase II, que causa vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo capilar e, assim, aumenta a entrega de insulina e glicose ao músculo esquelético (GOMES e colab., 2022).

Em termos dos serviços de saúde, a HAS demanda recursos consideráveis. Os pacientes hipertensos requerem consultas médicas regulares, exames de acompanhamento, prescrição e fornecimento contínuo de medicamentos anti-hipertensivos (GOMES e colab., 2022). Além disso, eles podem precisar de cuidados de emergência em casos de complicações relacionadas à pressão arterial elevada, como acidentes vasculares cerebrais (AVCs) e ataques cardíacos. Esses serviços de saúde relacionados à hipertensão colocam uma carga adicional sobre os sistemas de saúde, aumentando os custos e a demanda por recursos médicos (FUCHS e WHELTON, 2020).

Além dos impactos diretos nos serviços de saúde, a HAS também tem consequências econômicas significativas. Os custos médicos associados ao tratamento da hipertensão e suas complicações são substanciais, incluindo despesas com medicamentos, consultas médicas, hospitalizações e procedimentos cirúrgicos. Esses custos são arcados pelos indivíduos, pelos sistemas de saúde e, em última instância, pela economia como um todo (CURADO e colab., 2021; WEAVER e colab., 2015).

A HAS pode levar a incapacidades e redução da produtividade no ambiente de trabalho. Os indivíduos com hipertensão podem enfrentar limitações físicas e emocionais que impactam seu desempenho profissional, resultando em menor eficiência e perda de dias de trabalho. Isso tem um impacto direto na economia, com a diminuição da produtividade e o aumento dos custos relacionados à perda de trabalho (CRAGO e colab., 2016).

Para mitigar os impactos da HAS nos serviços de saúde e na economia, é essencial adotar uma abordagem abrangente de prevenção e controle da doença. Isso envolve a promoção de estilos de vida saudáveis, como uma dieta equilibrada, atividade física regular, redução do consumo de sal e álcool, além de medidas de conscientização e educação sobre os riscos da hipertensão. O diagnóstico precoce, o tratamento adequado e o acompanhamento regular dos pacientes hipertensos também desempenham um papel fundamental na redução dos impactos da doença.

Estudos apontam que o uso de vários medicamentos compromete, de forma significativa, resultados de exames laboratoriais, colaborando, assim, para o diagnóstico falso-positivo ou negativo (SILVA e colab., 2021).

A HAS tem impactos significativos nos serviços de saúde e na economia, resultando em custos crescentes e perda de produtividade. A prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado são fundamentais para controlar a hipertensão e mitigar seus impactos negativos. Investir em programas de saúde pública e promoção da saúde cardiovascular pode levar a uma população mais saudável, reduzindo a carga da hipertensão arterial nos serviços de saúde e impulsionando a economia a longo prazo (ELLIOTT, 2003; WEAVER e colab., 2015).

1.1 Aspectos da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e sua importância clínica

A HAS é uma condição crônica caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial nas artérias do corpo. A fisiologia da hipertensão arterial sistêmica envolve uma série de alterações complexas no sistema cardiovascular (OPARIL e colab., 2018).

A HAS é determinada pela interação entre o débito cardíaco (volume de sangue bombeado pelo coração a cada minuto) e a resistência vascular periférica (resistência oferecida pelos vasos sanguíneos ao fluxo de sangue). Na HAS, ocorrem diversas alterações fisiológicas que contribuem para o aumento da pressão arterial (MAYET e HUGHES, 2003).

Uma das principais alterações na HAS é o aumento da resistência vascular periférica. Isso ocorre devido ao estreitamento dos vasos sanguíneos, resultante do aumento da contração dos músculos lisos presentes nas paredes arteriais. Essa contração excessiva pode ser causada por diversos fatores, como desequilíbrio de substâncias vasoativas, inflamação e disfunção endotelial (BROZOVICH e colab., 2016). Além disso, a retenção de líquidos e o aumento do volume sanguíneo também podem contribuir para a HAS. Isso ocorre devido ao desequilíbrio na regulação dos fluidos corporais, resultando em um maior volume de sangue circulante. O aumento do volume sanguíneo exerce pressão adicional nas paredes arteriais, elevando a pressão arterial (DUTRA e colab., 2016).

Outro fator que desempenha um papel importante na fisiologia da HAS é o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esse sistema está envolvido na regulação da pressão arterial (PA), e sua disfunção pode levar ao desenvolvimento da HAS. A ativação desregulada do sistema renina-angiotensina-aldosterona resulta na vasoconstrição, retenção de sódio e água, e aumento do volume sanguíneo, contribuindo para a elevação da pressão arterial (BANERJEE e colab., 2022).

Além dessas alterações fisiológicas, outros fatores, como o estresse, a predisposição genética, a obesidade, o sedentarismo e a dieta inadequada, também desempenham um papel na fisiopatologia da HAS (MAHMOUD, 2022).

É importante ressaltar que a HAS é uma condição crônica e multifatorial, que envolve uma interação complexa entre diversos sistemas do organismo. O entendimento da fisiologia da

hipertensão é fundamental para o diagnóstico, tratamento e prevenção dessa condição, visando reduzir os riscos de complicações cardiovasculares associadas à pressão arterial elevada (ZHANG e colab., 2022).

1.2 Classificação da pressão arterial

A classificação da pressão arterial (Figura 1) desempenha um papel fundamental na identificação e no manejo da HAS, uma condição de saúde comum e séria. Através de medições precisas da pressão arterial, os profissionais de saúde podem categorizar e classificar os níveis de pressão arterial de acordo com padrões estabelecidos. Essa classificação fornece uma estrutura compreensiva para avaliar e monitorar a pressão arterial de um indivíduo, ajudando a determinar o risco de complicações cardiovasculares e orientando as abordagens terapêuticas apropriadas. Com base em parâmetros estabelecidos pelas diretrizes médicas, a classificação da pressão arterial varia desde valores normais até diferentes estágios de hipertensão, permitindo uma identificação precoce e uma intervenção adequada (BARROSO e colab., 2021). Compreender a classificação da pressão arterial é essencial para a prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz da hipertensão arterial, visando a promoção da saúde cardiovascular e o bem-estar geral dos indivíduos.

Figura 1. Classificação da pressão arterial em diferentes estágios, de acordo com a medição no consultório para adultos (>18 anos), de acordo com a Diretriz Brasileira de 2020.

Classificação	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
ÓTIMA	< 120	< 80
NORMAL	120-129	80-84
PRÉ-HIPERTENSÃO	130-139	85-89
ESTÁGIO I	140-159	90-99
ESTÁGIO II	160-179	100-109
ESTÁGIO III	≥ 180	≥ 110

Fonte: Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes - EDIÇÃO 2023

Além das categorias citadas na Figura 1, a classificação também leva em consideração a presença de condições adicionais, como diabetes mellitus ou doença renal crônica, além da gravidade das lesões em órgãos-alvo (BARROSO e colab., 2021).

A classificação da HAS segundo a gravidade das lesões em órgãos-alvo leva em consideração as alterações estruturais e funcionais que a hipertensão pode causar em órgãos como coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos. Essas lesões nos órgãos-alvo são frequentemente associadas a complicações graves da hipertensão e fornecem informações adicionais para avaliar a gravidade da doença (BARROSO e colab., 2021).

1. Lesões em órgãos-alvo ausentes: Neste estágio, não há evidência de lesões em órgãos-alvo relacionadas à hipertensão. Os órgãos ainda estão saudáveis e não apresentam sinais de danos causados pela pressão arterial elevada.
2. Lesões em órgãos-alvo incipientes: Nesta fase, começam a surgir sinais iniciais de lesões em órgãos-alvo, como aumento do tamanho do coração, alterações nos vasos sanguíneos ou comprometimento da função renal. Embora ainda não sejam totalmente desenvolvidas, essas lesões indicam a necessidade de controle adequado da pressão arterial.
3. Lesões em órgãos-alvo estabelecidas: Neste estágio, as lesões em órgãos-alvo estão bem estabelecidas e podem incluir complicações cardíacas, como hipertrofia ventricular esquerda ou insuficiência cardíaca, lesões cerebrais, como acidente vascular cerebral, disfunção renal ou doença arterial periférica. Essas lesões são um sinal de deterioração do estado de saúde devido à hipertensão não controlada.

A classificação da HAS com base nas lesões em órgãos-alvo ajuda os profissionais de saúde a determinar a gravidade da doença e a tomar decisões terapêuticas apropriadas. É importante ressaltar que a classificação exata e os critérios utilizados podem variar de acordo com as diretrizes e sistemas de classificação adotados em diferentes países e instituições médicas (BARROSO e colab., 2021).

1.3 Tratamento medicamentoso da hipertensão arterial sistêmica

A farmacoterapia desempenha um papel fundamental no tratamento da HAS, sendo uma abordagem eficaz para reduzir e controlar a pressão arterial elevada. Existem várias classes de medicamentos amplamente utilizados na terapia anti-hipertensiva, cada um com mecanismos de ação distintos e direcionados para diferentes alvos fisiológicos (CAREY e colab., 2018; ESAM e colab., 2021).

1. **Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA):** Esses medicamentos bloqueiam a enzima responsável pela conversão da angiotensina I em angiotensina II, um potente vasoconstritor. Ao inibir essa enzima, os IECA reduzem a resistência vascular periférica, diminuindo a pressão arterial.
2. **Bloqueadores do Receptor da Angiotensina II (BRA):** Esses medicamentos atuam bloqueando os receptores de angiotensina II nos vasos sanguíneos, impedindo que a substância exerça seu efeito vasoconstritor. Isso resulta em relaxamento dos vasos e redução da pressão arterial.

3. **Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCC):** Os BCC bloqueiam os canais de cálcio nas células musculares dos vasos sanguíneos, inibindo a entrada de cálcio e promovendo o relaxamento das paredes vasculares. Isso leva a uma redução da resistência vascular e, consequentemente, à diminuição da pressão arterial.
4. **Diuréticos:** Os diuréticos são medicamentos que aumentam a eliminação de água e sal pelos rins, reduzindo o volume de líquido circulante e, consequentemente, a pressão arterial. Os diuréticos podem ser classificados em diferentes tipos, como os diuréticos tiazídicos e os diuréticos de alça, dependendo de sua ação específica nos rins.
5. **Betabloqueadores:** Esses medicamentos bloqueiam os receptores beta-adrenérgicos, reduzindo a frequência cardíaca e a força de contração do coração. Isso resulta em uma diminuição do débito cardíaco e, consequentemente, da pressão arterial.

Além dessas classes de medicamentos, existem outras opções terapêuticas, como os vasodilatadores diretos, os bloqueadores alfa-adrenérgicos e os inibidores diretos da renina. A escolha do medicamento ou combinação de medicamentos depende das características individuais de cada paciente, como idade, comorbidades e resposta ao tratamento (MALACHIAS e colab., 2016).

É importante ressaltar que o tratamento da HAS não se resume apenas à farmacoterapia. Medidas não medicamentosas, como a adoção de uma dieta saudável, prática regular de exercícios físicos, controle do peso corporal e redução do consumo de álcool e tabaco, também desempenham um papel crucial no controle da pressão arterial. A farmacoterapia desempenha um papel fundamental no tratamento da HAS, proporcionando controle eficaz da pressão arterial elevada. No entanto, a escolha do medicamento e a abordagem terapêutica devem ser individualizadas, levando em consideração as características e necessidades de cada paciente. A combinação da farmacoterapia com medidas não medicamentosas é essencial para um tratamento abrangente e eficaz da HAS (BARROSO e colab., 2021; MALACHIAS e colab., 2016).

1.4 Influência dos anti-hipertensivos sobre os níveis glicêmicos

A influência dos medicamentos anti-hipertensivos nos níveis de glicemia é um aspecto importante a ser considerado no tratamento de pacientes com hipertensão arterial. Embora esses medicamentos sejam eficazes no controle da pressão arterial elevada, alguns deles podem afetar o metabolismo da glicose, levando a alterações nos níveis de açúcar no sangue. Essas alterações podem ter impactos significativos na saúde e no bem-estar dos pacientes. Neste texto, discutiremos

os mecanismos fisiológicos envolvidos nessa influência e os potenciais impactos para os pacientes em tratamento (BRUNSTRÖM e CARLBERG, 2016; RIZOS e ELISAF, 2014).

Existem diferentes classes de medicamentos anti-hipertensivos que podem ter efeitos variados nos níveis de glicemia. Uma das classes mais comumente prescritas são os beta-bloqueadores. Esses medicamentos atuam bloqueando os receptores beta-adrenérgicos, reduzindo a frequência cardíaca e a força de contração do coração. No entanto, os beta-bloqueadores podem interferir na liberação de insulina pelo pâncreas e reduzir a sensibilidade dos tecidos à ação desse hormônio, levando a um aumento dos níveis de glicose no sangue. Isso pode resultar em um maior risco de desenvolvimento de diabetes mellitus ou no agravamento do controle glicêmico em pacientes diabéticos já diagnosticados (ESAM e colab., 2021; JACOB e colab., 1999).

Outra classe de medicamentos amplamente utilizada para o tratamento da HAS são os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA). Esses medicamentos atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona, bloqueando ou inibindo seus componentes. Embora os IECA e os BRA sejam eficazes no controle da pressão arterial, eles também podem interferir na regulação da glicose no organismo. Estudos têm mostrado que esses medicamentos podem reduzir a sensibilidade à insulina e afetar a captação de glicose pelos tecidos, resultando em elevação dos níveis de glicemia (ESAM e colab., 2021; LI e colab., 2014).

Além disso, os diuréticos tiazídicos, são comumente prescritos para o tratamento da hipertensão arterial, pois ajudam a reduzir a quantidade de líquido nos vasos sanguíneos, aliviando a pressão arterial. No entanto, eles podem aumentar a resistência à insulina e causar um aumento nos níveis de glicose no sangue, principalmente em doses mais elevadas. Os diuréticos tiazídicos podem diminuir a sensibilidade à insulina e afetar a regulação da glicose, levando a um aumento da glicemia. Esses medicamentos atuam aumentando a excreção de sódio e água pelos rins, o que pode levar a um desequilíbrio eletrolítico e afetar a regulação da glicose (ESAM e colab., 2021; HALL e colab., 2020).

Por outro lado, algumas classes de medicamentos anti-hipertensivos têm um efeito benéfico nos níveis de glicemia. Os bloqueadores dos canais de cálcio, por exemplo, são medicamentos que relaxam os vasos sanguíneos, reduzindo a resistência ao fluxo sanguíneo e, consequentemente, a pressão arterial. Esses medicamentos geralmente têm um perfil favorável em relação à glicemia, não afetando significativamente os níveis de glicose no sangue (RIZOS e ELISAF, 2014).

Os mecanismos fisiológicos pelos quais os medicamentos anti-hipertensivos afetam os níveis de glicemia ainda estão sendo amplamente estudados. No entanto, acredita-se que esses medicamentos possam interferir na secreção de insulina pelo pâncreas, na sensibilidade dos tecidos

à ação da insulina e no metabolismo da glicose. Essas alterações podem resultar em um desequilíbrio na regulação da glicose no organismo, levando a um aumento dos níveis de glicemia (RIZOS e ELISAF, 2014).

É importante ressaltar que a influência dos medicamentos anti-hipertensivos nos níveis de glicemia pode variar de acordo com cada paciente. Fatores como idade, presença de outras doenças, como diabetes, e uso concomitante de outros medicamentos podem influenciar a resposta glicêmica aos medicamentos anti-hipertensivos. Portanto, é essencial uma abordagem individualizada no tratamento da HAS, levando em consideração o perfil de cada paciente (RIZOS e ELISAF, 2014).

Os impactos dessas alterações nos níveis de glicemia podem ser significativos para os pacientes em tratamento. Pacientes com HAS já apresentam um risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares, como doenças do coração, derrames e doença arterial coronariana. O aumento dos níveis de glicemia devido ao uso de medicamentos anti-hipertensivos pode agravar ainda mais esse risco, pois a hiperglicemia crônica está associada ao desenvolvimento de complicações microvasculares, como retinopatia, nefropatia e neuropatia (PETRIE e colab., 2018).

Além disso, o controle adequado da glicemia é essencial para o manejo de condições como diabetes mellitus, que muitas vezes coexiste com a hipertensão arterial. O aumento dos níveis de glicemia causado pelos medicamentos anti-hipertensivos pode dificultar o controle glicêmico em pacientes diabéticos, tornando o tratamento mais desafiador e aumentando o risco de complicações relacionadas ao diabetes (DAVIES e colab., 2018).

Os pacientes foram atendidos no laboratório de análises clínicas na manhã do estudo após jejum noturno (10 a 12 horas). Amostras para níveis basais de insulina e glicose foram coletadas após a inserção do cateter intravenoso. Os níveis de insulina e glicose em jejum foram definidos como a média dos níveis obtidos antes da infusão de glicose. Com base em nossas descobertas anteriores, os seguintes índices metabólicos foram usados para quantificar o GIM: nível de insulina em jejum, nível máximo de insulina após a infusão, nível de insulina após 90 minutos, integração de insulina durante 180 minutos de IVGTT (área total de integração de insulina), jejum nível de glicose, nível máximo de glicose, níveis de glicose após 90 minutos e integração de glicose ao longo de 180 minutos de IVGTT (área total de integração de glicose).

Diante da influência dos anti-hipertensivos nos níveis de glicemia, é fundamental uma abordagem integrada no tratamento de pacientes hipertensos com risco de desenvolver distúrbios glicêmicos. Os profissionais de saúde devem considerar cuidadosamente o perfil de cada paciente, levando em consideração fatores como idade, presença de doenças associadas, como diabetes, e outros medicamentos em uso, para selecionar a terapia anti-hipertensiva mais adequada.

Além disso, é essencial realizar uma monitorização regular dos níveis de glicemia em

pacientes que fazem uso de medicamentos anti-hipertensivos. Isso permitirá uma avaliação precisa

da resposta glicêmica ao tratamento e a detecção precoce de quaisquer alterações significativas nos níveis de glicose. Caso seja observado um aumento nos níveis de glicemia, ajustes no tratamento anti-hipertensivo e medidas adicionais para controlar a glicemia, como modificações na dieta e no estilo de vida, podem ser necessários. Além disso os medicamentos anti-hipertensivos podem ter um impacto nos níveis de glicemia devido aseus efeitos fisiológicos no metabolismo da glicose. Essas alterações podem ter consequências importantes para a saúde dos pacientes, especialmente aqueles com risco de desenvolver diabetes ou que já possuem essa condição. A individualização do tratamento e uma abordagem integrada que considere tanto o controle da pressão arterial quanto o controle da glicemia, são fundamentaispara garantir o bem-estar dos pacientes hipertensos e prevenir complicações relacionadas à glicemia (BLACKBURN e WILSON, 2006).

1.5 A importância dos cuidados pré- e pós-analíticos nos exames laboratoriais

Exames laboratoriais são ferramentas essenciais na prática médica, fornecendo informações valiosas para avaliar a saúde e auxiliar em diagnósticos precisos. No entanto, para garantir resultados confiáveis e úteis, é fundamental dar a devida importância aos cuidados pré-analíticos e pós- analíticos (KRLEZA e colab., 2019).

Os cuidados pré-analíticos abrangem uma série de medidas a serem tomadas antes da coleta da amostra para o exame. Isso inclui preparar o paciente corretamente, seguindo instruções específicas, como jejum ou interrupção de medicamentos. Essas medidas visam minimizar a interferência de fatores externos que poderiam afetar os resultados, garantindo a precisão dos exames (MAGNETTE e colab., 2016).

Além disso, é crucial realizar a identificação correta do paciente e coletar a amostra adequadamente, usando técnicas estéreis quando necessário, para evitar contaminações. O transporte e o armazenamento adequados da amostra também são essenciais para preservar suas características e garantir a confiabilidade dos resultados (SÁNCHEZ-ROMERO e colab., 2019).

Após a coleta da amostra e a realização do exame, entramos na fase dos cuidados pós-analíticos. Nessa etapa, a interpretação precisa dos resultados é fundamental, levando em consideração os intervalos de referência estabelecidos para cada análise. A interpretação correta requer conhecimento das características da população em estudo e dos valores de referência específicos para cada método laboratorial (SÁNCHEZ-ROMERO e colab., 2019).

Sendo também importante comunicar eficientemente os resultados aos médicos solicitantes. Os relatórios dos exames devem ser claros e completos, com informações relevantes que auxiliem na interpretação e tomada de decisões clínicas. Essa comunicação eficaz entre laboratório e médico é crucial para garantir que os resultados sejam adequadamente utilizados no contexto clínico do paciente (MAGNETTE e colab., 2016; SÁNCHEZ-ROMERO e colab., 2019)

Os cuidados pós-analíticos também incluem a documentação adequada dos resultados e o

correto arquivamento. Manter registros precisos e rastreáveis dos resultados dos exames é necessário para sua acessibilidade e disponibilidade para futuras consultas e comparações. Esse registro se mostra especialmente relevante em casos de monitoramento de doenças crônicas, onde os resultados laboratoriais são acompanhados ao longo do tempo (KRLEZA e colab., 2019).

Uma abordagem abrangente e sistemática dos cuidados pré-analíticos e pós-analíticos é essencial para garantir a qualidade dos resultados dos exames laboratoriais. A negligência em qualquer uma dessas etapas pode levar a resultados imprecisos ou incorretos, o que pode resultar em diagnósticos equivocados e decisões clínicas inadequadas (MRAZEK e colab., 2020).

Portanto, é crucial que profissionais de saúde, incluindo médicos, enfermeiros e técnicos de laboratório, estejam cientes da importância dos cuidados pré-analíticos e pós-analíticos. A adesão a diretrizes e protocolos estabelecidos, bem como a comunicação eficaz e o registro adequado dos resultados, são fundamentais para garantir a confiabilidade e utilidade dos exames laboratoriais na prática clínica. Dessa forma, fornecendo aos pacientes cuidados de saúde de alta qualidade, baseados em informações precisas e confiáveis fornecidas pelos exames laboratoriais.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto da terapia anti-hipertensiva sobre os níveis glicêmicos de pacientes não diabéticos em Eugenópolis, MG, Brasil.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Investigar as alterações nos níveis de pressão arterial dos pacientes hipertensos.

Avaliar as modificações nos níveis de glicose no sangue dos pacientes hipertensos não diabéticos.

Analisar possíveis correlações entre as classes de medicamentos anti-hipertensivos utilizados e as variações nos níveis glicêmicos.

Comparar os resultados obtidos com relatos científicos de estudos semelhantes realizados em outros países.

Desenvolver um panfleto informativo abordando as modificações na pressão arterial e no status glicêmico em pacientes hipertensos não diabéticos, com ênfase na terapia anti-hipertensiva e suas implicações para a saúde.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Seleção de pacientes

O estudo foi desenvolvido no laboratório de Análises Clínicas chamado Bioanalise, localizado Rua Pracinha, R. Djalma Corrêa, 106-Centro, Eugenópolis-MG, Cep: 36855-000. Este local foi cedido pelos proprietários e foi utilizado em horário 07:00hs ás 17:00hs no seu horário de funcionamento normal. População no último censo (2022),10.801 pessoas.

Este espaço foi escolhido por constituir-se em local com grande atendimento da população e adequado para realização de grupos de estudo.

Foram selecionados 200 pacientes, dentre esses pacientes 50 que relataram serem hipertensos e não serem diabéticos (23 mulheres e 27 homens), 150 pacientes que não apresentavam tais condições patológicas, sendo considerados como Grupo controle. Os dados foram coletados no período entre agosto de 2022 a julho de 2023 com diagnóstico prévio de HAS e em uso de anti- hipertensivo. Esses pacientes apresentavam indicação terapêutica farmacologica do uso de medicamentos para hipertensão. Todos os que concordaram em participar deste estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, estando de acordo com as normas e diretrizes do Conselho Nacional de Saúde (Resolução n°196/96). Esse trabalho foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UniRV sob o protocolo n° 121/2021– PH/CEP.

3.1.2 População do Estudo

O distrito de São Sebastião da Mata foi criado pela lei provincial n° 1717 em 5 de dezembro de 1870, subordinado ao município de Muriaé. Em 3 de maio 1891, foi elevado a município, com o nome de São Manuel. A denominação atual foi dada em 1943, em homenagem ao emancipador, coronel Luís Eugênio Monteiro de Barros. É formado por 4 distritos: Eugenópolis, Pinhotiba, Gavião e Queirozes.

Faz parte do polo de confecções de Muriaé, um circuito de moda que movimenta mais de 230 milhões/ano, destacando-se pela produção de roupas de dormir e infantil.

Os dados foram colhidos através de um processo de triagem no laboratório de análises clínicas com os pacientes no momento da coleta, avaliando principalmente se os mesmos eram hipertensos e não diabeticos.

3.1.3 Critérios de inclusão no grupo experimental:

Foi aplicado um questionário no momento da chegada do paciente ao laboratório de análises clínicas, no qual a partir dele foi possível realizar a anamnese e triagem dos pacientes. Esses pacientes deveriam ser portadores de Diabetes Mellitus II e/ ou Hipertensão Arterial que estivessem fazendo uso de agentes farmacológicos para tratamento destas condições (ex: diuréticos, beta- bloqueadores, BCC, inibidores da ECA, bloqueador de receptor AT1, hipoglicemiantes orais e insulina), além de serem maiores de 18 anos.

A pressão arterial do paciente foi aferida no braço direito de cada paciente em sedestação, após pelo menos cinco minutos de descanso, sendo utilizado um aparelho esfigmomanômetro devidamente calibrado, da marca Welch Allyn® com estetoscópio. Pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg foram consideradas apenas para fins comparativos, sendo relacionados para o estudo apenas os pacientes que faziam uso de drogas anti- hipertensivas.

A glicemia capilar de jejum (GCJ) foi dosada através de um aparelho da marca Advandage® (Roche Diagnostics) calibrado previamente. Os valores adotados como padrões para a realização dos testes foram obtidos de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, que informa que valores normais de glicemia de jejum para adultos não gestantes: 70-99mg/dL, sendo que valores entre 100
e 126 mg/dL indicam um estado de pré-diabetes.Foram obtidas amostras de sangue de toda a população estudada após jejum mínimo de 12 horas para determinação dos exames de glicemia.

3.1.4 *Critérios de exclusão no grupo experimental:*

Os pacientes não deveriam apresentar outras afecções sistêmicas, tais como: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), tuberculose, pneumonia, infecções, parasitárias, etc. Além disso, não deveriam estar usando outros agentes farmacológicos que não possuíssem estrita indicação para tratamento da HA e/ou DM, tais como: analgésicos, antiinflamatórios, antibióticos, antidepressivos, relaxantes musculares, drogas de uso controlado como os benzodiazepínicos, anticoagulantes, anfetaminas. Também foram excluídos indivíduos que apresentaram as seguintes condições: gestação lactação, etilismo crônico e qualquer distúrbio psiquiátrico.

3.1.5 *Critérios de inclusão no grupo controle:*

Os pacientes que formaram o grupo controle deveriam ter indicação de estarem euglicêmicos e normotensos, ou seja, não apresentarem patologia relacionada com alteração do metabolismo (diabetes) ou das condições hemodinâmicas (hipertensão arterial) não fazendo uso, portanto, de medicação ou tratamento anti-hipertensivo e glicêmico (insulina), bem como serem maiores de 18 anos de idade.

3.1.6 *Critérios de exclusão no grupo controle:*

Não apresentarem nenhuma das desordens citadas acima como exclusão do grupo experimental (tuberculose, AIDS, etc.), bem como não serem gestantes, lactantes, etilistas crônicos ou possuir distúrbios psiquiátricos. Além de não possuírem nenhum distúrbio hemodinâmico ou glicêmico.

4.1 Metodologia

As mensurações de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) foram obtidas através de esfigmomanômetro digital de pulso da marca G-Tech (Accumed produtos médicos-hospitalares) (Figura 1), observando-se para tal procedimento, o membro superior esquerdo em posição indicada pelo fabricante, ou seja, a palma da mão virada para cima e o pulso confortavelmente apoiado na mesma altura do coração (Figura 2). Em tempo, esclarece-se, que o modelo deste aparelho é aprovado para uso pela Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia e, foi escolhido para este estudo devido ao conforto que propiciou ao paciente e ao operador.

As relações de PAS e PAD foram utilizadas para determinação da Pressão Arterial Média (PAM), segundo a equação da página seguinte.

$$PAM = PAD + 1/3(PAS - PAD)$$

A determinação dos níveis glicêmicos plasmáticos foi realizada imediatamente após coleta de sangue para análise (e esta imediatamente após a aferição de pressão arterial), (Figura 3).

Assim como as medidas de PA, a determinação da glicemia foi realizada por examinador previamente calibrado e por um único glicosímetro padrão.

Todos os valores estão apresentados a seguir como média +/- EPM. A análise estatística foi feita pelo método do teste t de Student e as diferenças entre os dois grupos foram consideradas significantes quando $p < 0,05$.

Figura 2- Esfigmomanômetro digital de pulso da marca G-Tech

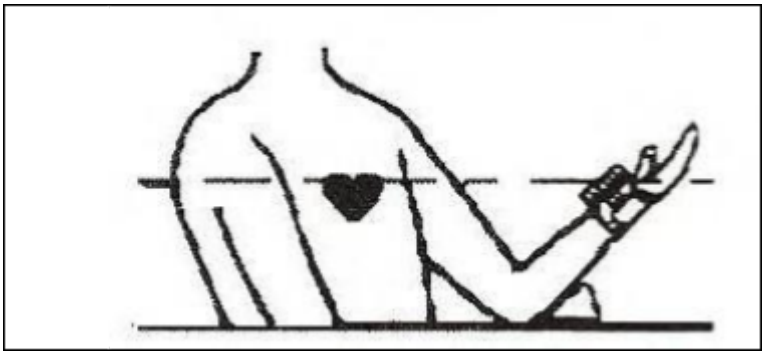


Figura 3- Imagem mostrando a posição correta para utilização do esfigmomanômetro digital de pulso indicada pelo fabricante contida no manual de instruções desteaparelho.

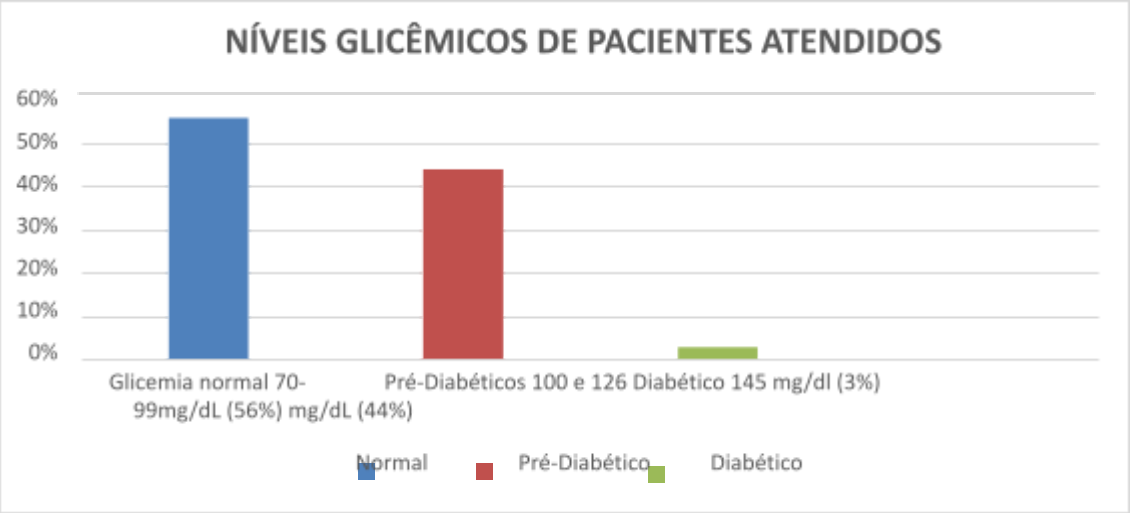
4 RESULTADOS

Desta pesquisa, 122 eram mulheres e 78 homens, com idade entre 47 a 85 anos, nos quais foram selecionados 50 hipertensos não diabéticos. Com base nos dados colhidos do questionário aplicado, foi possível avaliar que 60% dos homens e mulheres relataram verificar sua pressão arterial com frequência; 26% dos homens e 30% das mulheres tinham conhecimento sobre os valores normais de pressão arterial; 75% dos homens e 50% das mulheres apresentam ter dificuldade em relação a posologia do medicamento; 90% dos homens e 90% das mulheres sabem que o medicamento anti-hipertensivo está disponível na farmácia da UBS; 46% dos homens e 53% das mulheres relataram ter conhecimento que a hipertensão arterial é uma doença crônica; 20% dos homens e 27% das mulheres fazem acompanhamento nutricional; 40% dos homens e 55% das mulheres relataram praticar atividades físicas.

Ao analisar os níveis glicêmicos dos pacientes, foi possível observar, conforme ilustrado na Figura 4, que 44% daqueles que utilizavam medicamentos anti-hipertensivos apresentavam níveis de glicêmicos acima dos valores considerados normais (hiperglicemia), enquanto 53% mantinham níveis glicêmicos dentro dos padrões de normoglicemia. A glicemia em jejum dos pacientes oscilou entre 73 a 145 mg/dL.

Os medicamentos analisados neste estudo para análise laboratóriais foram: propanolol; carvedilol; anlodipino; enalapril; hidroclorotiazida; furosemida; atenolol; losartana.

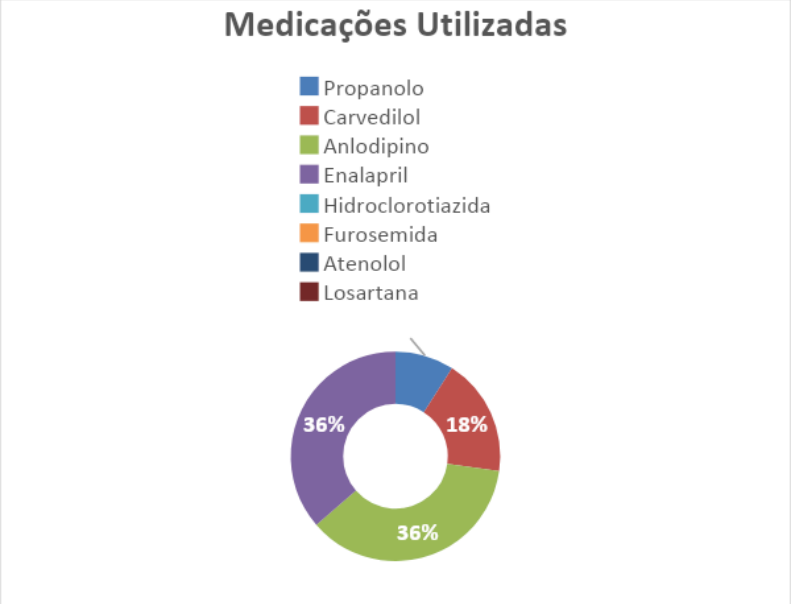
Figura 4. Estratificação dos níveis glicêmicos de pacientes atendidos em um laboratório particular de análises clinicas no município de Eugenópolis-MG, no período de agosto de 2022 a julho de 2023, que fazem uso regular de medicamentos anti-hipertensivos.



Fonte: Próprio autor.

A classe de medicamentos anti-hipertensivos mais utilizada (Figura 5), 29% utilizada monoterapia e 71% politerapia sendo as substâncias ativas mais utilizadas a hidroclorotiazida e a losartana (42 pacientes), respectivamente para cada classe. Porém outras classes também foram encontradas com menor frequência, como betabloqueadores, bloqueador dos canais de cálcio e conversora de angiotensina.

Figura 5. Medicações utilizadas pelos pacientes atendidos em um laboratório particular de análises clinicas no município de Eugenópolis-MG, no período de agosto de 2022 a julho de 2023.



Fonte: Próprio autor

Quanto ao esquema terapêutico (Figura 4), foi possível observar que 15 dos pacientes do estudo eram tratados em regime de monoterapia, enquanto 25 dos pacientes usavam terapia dupla, 10 pacientes faziam terapia tripla e 2 eram tratados com mais de quatro anti-hipertensivos.

Figura 6. Regime de terapia anti-hipertensiva dos pacientes atendidos em um laboratório particular de análises clinicas no município de Eugenópolis-MG, no período de agosto de 2022 a julho de 2023.

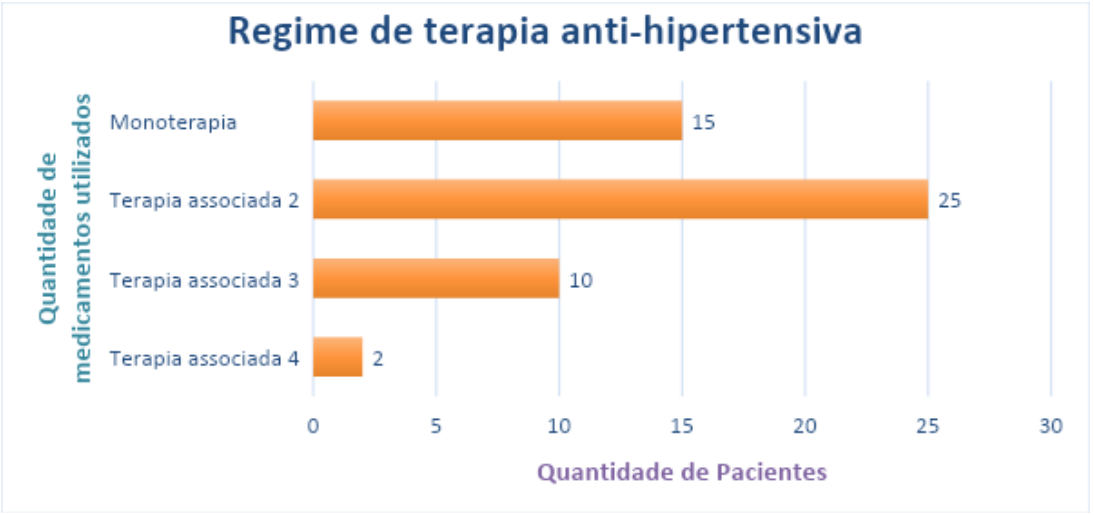
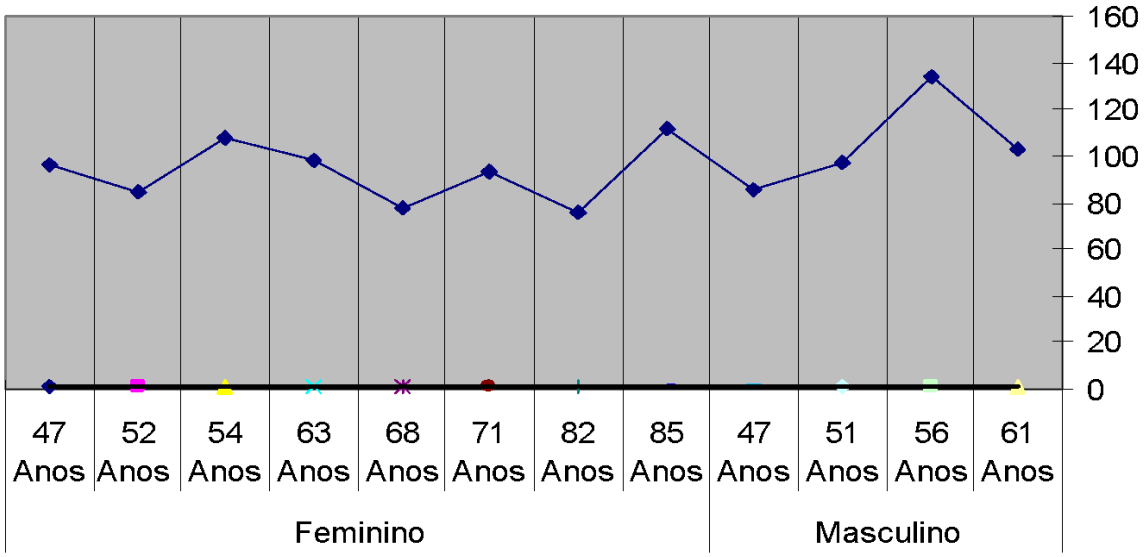


Figura 7. Perfil glicêmico de acordo com sexo e faixa etária de pacientes atendidos em um laboratório particular de análises clinicas no município de Eugenópolis-MG, no período de agosto de 2022 a julho de 2023.



Fonte: Próprio autor.

Na figura 7, pode-se notar é apresentada o perfil glicêmico dos pacientes de acordo com a faixa etária e sexo teve uma maior alteração nos índices glicêmico. Os pacientes do sexo masculino tiveram uma maior alteração na faixa dos 47 aos 61 anos; com as pacientes do sexo feminino essa alteração ocorreu em uma faixa etária mais avançada, com as pacientes idosas.

A longevidade da população mundial tem experimentado um aumento significativo nas últimas décadas, impulsionado pelos avanços do conhecimento e das tecnologias no campo da saúde, principalmente no âmbito dos investimentos em saúde pública. No Brasil, a expectativa de vida média é de 72,2 anos para homens e 79,3 anos para mulheres, de acordo com dados do IBGE (2022). Esse aumento da longevidade tem promovido uma mudança no perfil de morbimortalidade da população, resultando em um aumento na prevalência de doenças crônicas, tais como hipertensão arterial, reumatismo, demências, acidentes vasculares cerebrais, coronariopatias, diabetes mellitus e outras condições relacionadas (HALL e colab., 2020).

Conforme observado, há um aumento progressivo no número de idosos, e esse aumento é acompanhado por um aumento no consumo de medicamentos. Os idosos representam aproximadamente 43,0% de todos os medicamentos prescritos. Essa alta taxa de medicalização nessa faixa etária está diretamente relacionada à maior prevalência de doenças crônicas que tendem a ocorrer com o processo de envelhecimento (VETRANO e colab., 2018).

Neste estudo, observou-se que as variáveis de sexo desempenharam um papel importante quando associadas ao uso de medicamentos anti-hipertensivos. Verificou-se que o sexo masculino apresentou maiores alterações nos índices glicêmicos durante o tratamento com esses medicamentos, corroborando dados encontrados em estudos anteriores (CORREIA e colab., 2023). Esse achado ressalta a predominância feminina nas pesquisas de prevalência de hipertensão

sistêmica e adesão ao tratamento. No entanto, é importante considerar que o número de mulheres na amostra do estudo é maior do que o número de homens.

Diversos estudos têm evidenciado a relação entre os diuréticos e o aumento da glicemia (BUSCEMI e colab., 2013; RIZOS e ELISAF, 2014), o que também foi observado no grupo de participantes deste estudo. Uma metanálise que avaliou os efeitos de baixas doses de diuréticos tiazídicos na glicemia destacou os efeitos colaterais desses medicamentos no metabolismo da glicose em pacientes diabéticos, observados desde sua introdução na prática clínica (VALDÉS e colab., 1983)(HALL e colab., 2020). No entanto, a ocorrência de intolerância à glicose em pacientes não diabéticos em uso crônico de diuréticos tiazídicos é um tema controverso.

Em um estudo envolvendo 40 participantes em tratamento com diuréticos por um período médio de 29 meses, foi observado que a duração prolongada do tratamento está associada ao aumento da glicose em jejum. Além disso, verificou-se que a combinação de diuréticos tiazídicos com betabloqueadores agrava o estado glicêmico global (KARNES e colab., 2014). No presente estudo, realizado em idosos hipertensos que recebiam terapia combinada de diuréticos e betabloqueadores, ou outra classe de anti-hipertensivo, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas concentrações séricas de glicose em relação aos idosos não hipertensos do grupo controle.

O conhecimento do paciente como um todo, através da análise dos seus sistemas individuais, pode, além de dar segurança ao profissional, encaminhar melhor o plano de tratamento em benefício do próprio paciente (BUSCEMI, Silvio e colab.2013).

5 CONCLUSÃO

O aumento da longevidade da população mundial tem levado a um aumento na prevalência de doenças crônicas, como hipertensão arterial, reumatismo, demências, acidentes vasculares cerebrais, coronariopatias e diabetes mellitus. Os idosos representam uma parcela significativa dos usuários de medicamentos, devido à maior incidência de doenças crônicas associadas ao envelhecimento. Neste estudo, observou-se uma associação entre o sexo masculino e maiores alterações nos índices glicêmicos durante o tratamento com medicamentos anti-hipertensivos, estudos bibliográficos anteriores que destacaram a predominância feminina na prevalência de hipertensão arterial sistêmica e adesão ao tratamento. Os diuréticos, especialmente os tiazídicos, têm sido associados ao aumento da glicemia em pacientes diabéticos, enquanto a ocorrência de intolerância à glicose em pacientes não diabéticos em uso crônico desses medicamentos ainda é um assunto controverso. Este estudo também evidenciou que a duração prolongada do tratamento com diuréticos e a combinação com betabloqueadores podem agravar o estado glicêmico global. No entanto, em idosos hipertensos submetidos a terapia combinada de diuréticos e betabloqueadores, ou outra classe de anti-hipertensivos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas concentrações séricas de glicose em comparação com idosos não hipertensos do grupo controle. Esses resultados reforçam a importância de considerar o sexo, a duração do tratamento e a combinação de medicamentos no monitoramento e manejo dos níveis glicêmicos em pacientes em uso de medicamentos anti-hipertensivos.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BANERJEE, D. e colab. **Management of hypertension and renin-angiotensin- aldosterone system blockade in adults with diabetic kidney disease: Association of British Clinical Diabetologists and the Renal Association UK guideline update2021**. BMC Nephrology, v. 23, n. 1, p. 1–31, 1 Dez 2022. Disponível em: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-021-02587-5>. Acesso em: 4 jul 2023.

BARROSO, Weimar Kunz Sebba e colab. **Brazilian guidelines of hypertension -2020**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021.

BLACKBURN, David F. e WILSON, Thomas W. **Antihypertensive medications and blood sugar: Theories and implications**. The Canadian journal of cardiology, v. 22, n. 3, p. 233, 1 Mar 2006. Disponível em: </pmc/articles/PMC2528930/>. Acesso em: 4 jul 2023.

BROZOVICH, F. V. e colab. **Mechanisms of Vascular Smooth MuscleContraction and the Basis for Pharmacologic Treatment of Smooth Muscle Disorders**. Pharmacological Reviews, v. 68, n. 2, p. 532, 1 Abr 2016. Disponível em: </pmc/articles/PMC4819215/>. Acesso em: 4 jul 2023.

BRUNSTRÖM, Mattias e CARLBERG, Bo. **Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses**. BMJ, v. 352, 25 Fev 2016. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/352/bmj.i717>. Acesso em: 4 jul 2023.

BUSCEMI, Silvio e colab. **Impact of chronic diuretic treatment on glucose homeostasis**. Diabetology & Metabolic Syndrome, v. 5, n. 1, p. e-80, 13 Dez 2013. Disponível em: </pmc/articles/PMC3880098/>. Acesso em: 4 jul 2023.

CAREY, Robert M. e colab. **Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, andManagement: A Scientific Statement From the American Heart Association**. Hypertension (Dallas, Tex. : 1979), v. 72, n. 5, p. e-53, 1 Nov 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC6530990/>. Acesso em: 4 jul 2023.

CORREIA, Rafael Ribeiro e colab. **Strength training for arterial hypertension treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials**. Scientific Reports 2023 13:1, v. 13, n. 1, p. 1–15, 5 Jan 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-26583-3>. Acesso em: 4 jul 2023.

CRAGO, Elizabeth A. e colab. **Impaired Work Productivity Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage**. The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses, v. 48, n. 5, p. 268, 1 Out 2016. Disponível em: </pmc/articles/PMC5032650/>. Acesso em: 4 jul 2023.

CURADO, Daniel da Silva Pereira e colab. **Direct cost of systemic arterial hypertension and its complications in the circulatory system from the perspective of the Brazilian public health system in 2019**. PloS one, v. 16, n. 6, 1 Jun 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111216/>. Acesso em: 3 jul 2023.

DAVIES, Melanie J. e colab. **Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and theEuropean Association for the Study of Diabetes (EASD)**. Diabetes Care, v. 41, n. 12, p. 2701, 1 Dez 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC6245208/>. Acesso em: 4 jul 2023.

DUTRA, Dariele Dias e colab. **Doenças cardiovasculares e fatores associados em adultos e idosos cadastrados em uma unidade básica de saúde Cardiovascular disease and associated factors in adults and elderly registered in a basic health unit**. Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online, v. 8, n. 2, p. 4501, 5 Abr 2016. Disponível em: <http://seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/4787>. Acesso em:15 abr 2021.

ELLIOTT, William J. **The Economic Impact of Hypertension**. The Journal of Clinical Hypertension, v. 5, n. 3, p. 3, 2003. Disponível em: </pmc/articles/PMC8099256/>. Acesso em: 4 jul 2023.

ESAM, Hariprasad e colab. **Systematic reviews of antihypertensive drugs: A review of publication trends, characteristics, and quality**. The Journal of ClinicalHypertension, v. 23, n. 5, p. 915–922, 1 Maio 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jch.14216>. Acesso em: 4 jul 2023.

FUCHS, Flávio D. e WHELTON, Paul K. **High Blood Pressure and Cardiovascular Disease**. Hypertension, v. 75, n. 12, p. 285–292, 1 Fev 2020.Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240> . Acesso em: 4 jul 2023.

GOMES, Ilvia Silva e colab. **Pharmaceutical Care in Primary Care: an Experience with Hypertensive Patients in the North of Brazil**. InternationalJournal of Cardiovascular Sciences, v. 35, n. 3, p. 318–326, 25 Fev 2022. Disponívelem: <https://www.scielo.br/j/ijcs/a/GGf9L7jCvR8ckfrzgRB4yYN/abstract/?lang=en>. Acesso em: 4 jul 2023.

GONEL, Ataman e colab. **In Vitro Demonstration of Drug-Reagent Interactions Among Commonly Used Parenteral Drugs in Cardiology**. Cardiovascular &hematological agents in medicinal chemistry, v. 19, n. 1, p. 43–49, 26 Fev 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101135/>. Acesso em: 4 jul2023.

HALL, Jill J. e colab. **Thiazide Diuretic–Induced Change in Fasting Plasma Glucose: a Meta-analysis of Randomized Clinical Trials**. Journal of General Internal Medicine, v. 35, n. 6, p. 1860, 1 Jun 2020. Disponível em: </pmc/articles/PMC7280437/>. Acesso em: 4 jul 2023.

JACOB, Stephan e colab. **Beta-blocking agents in patients with insulin resistance:Effects of vasodilating beta-blockers**. Blood Pressure, v. 8, n. 5–6, p. 261–268, 1999.

KARNES, Jason H. e colab. **Alteration in fasting glucose after prolonged treatment with a thiazide diuretic**. Diabetes research and clinical practice, v. 104, n. 3, p. 363–369, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24794890/>. Acesso em: 4 jul 2023.

KRLEZA, Jasna Lenicek e colab. **Post-analytical laboratory work: national recommendations from the Working Group for Post-analytics on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine**. BiochemiaMedica, v. 29, n. 2, p. 228–261, 6 Jun 2019. Disponível em: </pmc/articles/PMC6559616/>. Acesso em: 4 jul 2023.

LI, Edmond C.K. e HERAN, Balraj S. e WRIGHT, James M. **Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension**. The Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 2014, n. 8, p. CD009096, 22 Ago 2014. Disponível em: </pmc/articles/PMC6486121/>. Acesso em: 4 jul 2023.

MAGNETTE, A. e colab. **Pre-analytical issues in the haemostasis laboratory: guidance for the clinical laboratories**. Thrombosis Journal, v. 14, n. 1, p. 49–58, 12Dez 2016. Disponível em: </pmc/articles/PMC5154122/>. Acesso em: 4 jul 2023.

MAHMOUD, Abeer M. **An Overview of Epigenetics in Obesity: The Role of Lifestyle and Therapeutic Interventions**. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 3, p. e-1341, 1 Fev 2022. Disponível em: </pmc/articles/PMC8836029/>. Acesso em: 4 jul 2023.

MALACHIAS, Marcus Vinícius Bolívar e colab. **7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter7 - Pharmacological Treatment**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 107, n. 3 Suppl 3, p. 43, 1 Set 2016. Disponível em: </pmc/articles/PMC5319469/>. Acesso em: 4 jul 2023.

MAYET, Jamil e HUGHES, Alun. **Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension**. Heart, v. 89, n. 9, p. 1109, 1 Set 2003. Disponível em: </pmc/articles/PMC1767863/>. Acesso em: 4 jul 2023.

MRAZEK, Cornelia e colab. **Errors within the total laboratory testing process, from test selection to medical decision-making – A review of causes,consequences, surveillance and solutions**. Biochemia Medica, v. 30, n. 2, p. 1–19, 6 Jun 2020. Disponível em: </pmc/articles/PMC7271754/>. Acesso em: 4 jul 2023.

OPARIL, Suzanne e colab. **Hypertension**. Nature reviews. Disease primers, v. 4, n. 5, p. e-18014, 3 Mar 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC6477925/>. Acesso em: 4 jul 2023.

PETRIE, John R. e GUZIK, Tomasz J. e TOUYZ, Rhian M. **Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms**. The Canadian Journal of Cardiology, v. 34, n. 5, p. 584, 1 Maio 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC5953551/>. Acesso em: 4 jul 2023.

RIZOS, Christos V e ELISAF, Moses S. **Antihypertensive drugs and glucose metabolism**. World Journal of Cardiology, v. 6, n. 7, p. 530, 7 Jul 2014. Disponível em: </pmc/articles/PMC4110601/>. Acesso em: 4 jul 2023.

SÁNCHEZ-ROMERO, M. Isabel e colab. **Collection, transport and general processing of clinical specimens in Microbiology laboratory**. Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica (English ed.), v. 37, n. 2, p. 127–134, 1 Fev 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29426791/>. Acesso em: 4 jul2023.

SILVA, Raquel S. e colab. **Interference of medicines in laboratory exams**. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 57, p. e2672021, 14 Maio 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/RHdWS9V7rQFJQmg3dkRhwSp/?lang=en>. Acesso em: 4 jul 2023.

VALDÉS, Leander J. e DÍAZ, JoséLuis e PAUL, Ara G. **Ethnopharmacology of skaMaría Pastora (Salvia divinorum, Epling AND Játiva-M.)**. Journal of Ethnopharmacology, v. 7, n. 3, p. 287–312, 1983.

VETRANO, Davide L. e colab. **An International Perspective on Chronic Multimorbidity: Approaching the Elephant in the Room**. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, v. 73, n. 10, p. 1356, 11 Set 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC6132114/>. Acesso em: 4 jul 2023.

WEAVER, Colin G. e colab. **Healthcare Costs Attributable to Hypertension:Canadian Population-Based Cohort Study**. Hypertension, v. 66, n. 3, p. 502–508, 14 Set 2015. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05702>. Acesso em: 4 jul 2023.

ZHANG, Zenglei e colab. **Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets**. Frontiers in Immunology, v. 13, n. 1, p. e-1098725, 10 Jan 2022. Disponível em: </pmc/articles/PMC9871625/>. Acesso em: 4 jul 2023.

Anexos

ANEXO A – QUESTIONÁRIO

Este questionário faz parte da pesquisa realizada pela aluna do Mestrado Profissional em Ciências Farmacêuticas-PPGCF da Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA), Fernanda Almeida Costa Gomes, sobre Avaliação do efeito da terapia anti-hipertensiva sobre os níveis glicêmicos de pacientes não diabéticos na cidade de Eugenópolis-MG, Brasil, sob à orientação Prof. Dr. Osmar Nascimento Silva.

1- Você é hipertenso?

SIM ( ) NÃO ( )

2- Você é Diabético?

SIM ( ) NÃO ( )

3- Você verifica sua pressão arterial com frequência:

SIM ( ) NÃO ( )

4- Você tem conhecimento sobre os valores normais de pressão arterial:

SIM ( ) NÃO ( )

5- Faz uso de algum medicamento anti-hipertensivo:

SIM ( ) Quais medicamentos são esses? _____

NÃO ( )

6- Apresenta dificuldade em relação a posologia do medicamento:

SIM ( ) NÃO ( )

7- Seu medicamento anti-hipertensivo está disponível na farmácia da UBS(unidade básica de saúde):

SIM ( ) NÃO ( )

8- Você tem conhecimento que a hipertensão arterial é uma doença crônica, portando quando diagnosticada seu tratamento é continuo:

SIM ( ) NÃO ( )

9- Você faz acompanhamento nutricional, devido a hipertensão?

SIM ( ) NÃO ( )

10- Pratica atividade física?

SIM ( ) NÃO ( )

ANEXO B – PRODUTO 1

UniEVANGÉLICA
UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS

Ciências Farmacêuticas

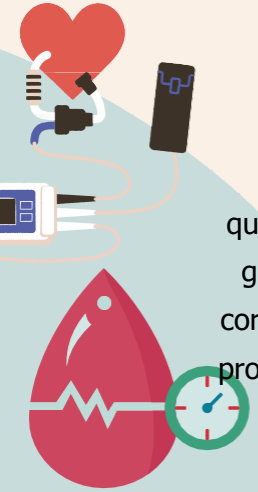
Introdução

Bem-vindo ao nosso folder informativo sobre a relação entre anti-hipertensivos e valores de glicemia. Aqui você encontrará informações importantes sobre como os medicamentos para pressão arterial podem influenciar os níveis de glicose no sangue, bem como dicas para o controle adequado dessas condições. Vamos explorar juntos!

O que são anti-hipertensivos?

Os anti-hipertensivos são medicamentos utilizados no tratamento da pressão arterial elevada, também conhecida como hipertensão. Eles ajudam a reduzir a pressão nas artérias, promovendo a saúde cardiovascular e prevenindo complicações relacionadas à pressão alta, como doenças cardíacas e acidentes vasculares cerebrais.

Valores de glicemia:



Os valores de glicemia se referem à quantidade de glicose presente no sangue. A glicose é a principal fonte de energia para o corpo, e níveis desequilibrados podem indicar problemas de saúde. Valores elevados podem indicar hiperglicemia, um

Av. Universitária Km 3,5
Cidade Universitária - Anápolis/GO
75083-515

0800 603 2023

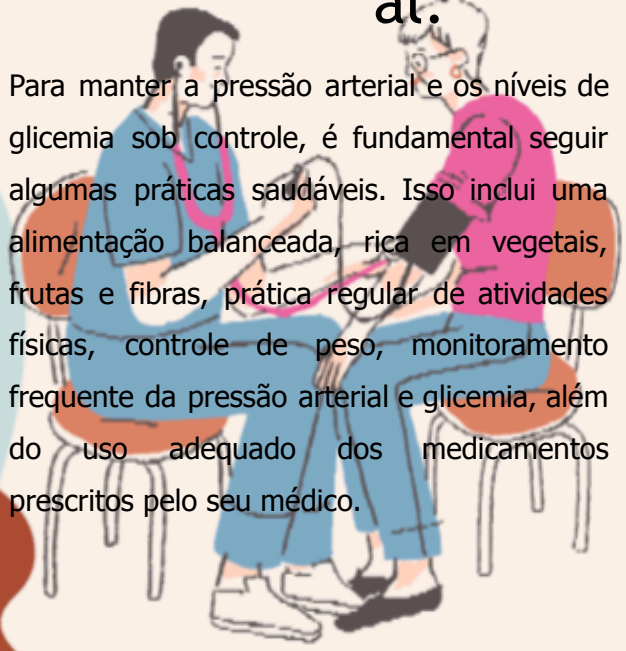
© Copyright UniEVANGÉLICA 1947 - 2023

UniEVANGÉLICA
UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS

Influência dos anti- hipertensivos na glicemia:

Alguns estudos indicam que certos anti-hipertensivos podem afetar os níveis de glicose no sangue. Alguns medicamentos, como os diuréticos tiazídicos, podem aumentar a glicemia em algumas pessoas. É importante estar ciente desses efeitos e conversar com seu médico para garantir um controle adequado tanto da pressão arterial quanto da glicemia.

Dicas para o controle adequado da Pressão Arterial:



Para manter a pressão arterial e os níveis de glicemia sob controle, é fundamental seguir algumas práticas saudáveis. Isso inclui uma alimentação balanceada, rica em vegetais, frutas e fibras, prática regular de atividades físicas, controle de peso, monitoramento frequente da pressão arterial e glicemia, além do uso adequado dos medicamentos prescritos pelo seu médico.

Neste guia, buscamos fornecer informações essenciais sobre a relação entre anti-hipertensivos e valores de glicemia. Lembre-se de que cada pessoa é única, e o tratamento deve ser personalizado de acordo com as necessidades individuais. Sempre consulte seu médico para obter orientações específicas sobre o uso de medicamentos

anti- hipertensivos e o controle da glicemia.

venereology

MDPI

Review

Treatment of Sexually Transmitted Infections (STIs) Caused by *Neisseria gonorrhoeae* and the Global Shortage of Antibiotics

José Luis Rodrigues Martins [1], Emerith Mayra Hungria Pinto [1], Salomão Antonio Oliveira [1], Fernanda Almeida Costa Gomes [1] and Osmar Nascimento Silva [1,2,*]

[1] Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Evangélica de Goiás, Anápolis 75083-515, Brazil
[2] Facultad de Medicina, Universidad Sudamericana, Pedro Juan Caballero 8500, Paraguay
* Correspondence: osmar.silva@catolica.edu.br; Tel.: +55-62-3310-6684

Abstract: The gonorrhoea caused by the bacterium *Neisseria gonorrhoeae* remains a major global public health problem with high morbidity. Gonorrhoea can affect both women and men, being more prevalent in sexually active young individuals. Even after infection from *N. gonorrhoeae*, many patients may remain asymptomatic, making the diagnosis and adequate treatment of the disease difficult. The treatment and control of gonorrhoea have been difficult in recent years in most populations, being an example of how behavioural, social, and demographic factors can influence the epidemiology of an infectious disease. The emergence of strains of *N. gonorrhoeae* resistant to multiple antimicrobials, especially to extended-spectrum cephalosporins, indicates that gonorrhoea has the potential to become untreatable in the current reality of treatment options, especially in places that have a high prevalence of gonococcal infections. The loss of available and effective treatment options can lead to significant increases in new cases of the disease, as well as increased morbidity and mortality. This review provides an overview of current therapeutic options for gonorrhoea, as well as ongoing experimental studies and clinical trials with new antigonococcal agents.

Keywords: antimicrobial resistance; multidrug resistance; new therapy; dual antimicrobial therapy; drug repurposing; gonorrhoea; *Neisseria gonorrhoeae*

check for updates

Citation: Martins, J.L.R.; Pinto, E.M.H.; Oliveira, S.A.; Gomes, F.A.C.; Silva, O.N. Treatment of Sexually Transmitted Infections (STIs) Caused by *Neisseria gonorrhoeae* and the Global Shortage of Antibiotics. *Venereology* **2022**, *1*, 235–244. https://doi.org/10.3390/venereology1030017

Academic Editor: Alessandro Russo Received: 27 June 2022
Accepted: 17 October 2022
Published: 24 October 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affil- iations.

Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https:// creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

Sexually transmitted infections (STIs) are among the most important public health problems worldwide [1]. Although the magnitude of the STIs is not known, it is believed that, in developing countries, it is one of the main reasons for seeking healthcare services [2].In the year 2020, the World Health Organisation (WHO) estimated ~374 million annual cases worldwide, i.e., a daily average of ~1 million cases per year of the four curable STIs, syphilis (~129 million), gonorrhoea (~82 million), syphilis (~7.1 million), and trichomoniasis (~156 million) [3].

STIs have consistently been a matter of concern for decades now. The AIDS epidemic and the advent of dating apps have helped bring to light the significant public health threat posed by STIs [4,5].

Gonorrhoea is the third most prevalent STI, and its control is globally challenging, particularly due to antimicrobial resistance and poor antimicrobial stewardship, being an example of the influence that social, behavioural, and demographic factors exert on the epidemiology of STIs [6]. Gonorrhoea is an infectious disease of global distribution, transmitted almost exclusively by sexual or perinatal contact, caused by the bacterium *N. gonorrhoeae* which has adapted to be an exclusive pathogen of *Homo sapiens*. It is capable of producing localised urogenital, rectal, oropharyngeal, and systemic diseases. Although the highest incidence occurs in developing countries, rates of the disease are high in developed countries, and numbers have remained high in recent years with an increasing

trend, especially among marginalised vulnerable populations associated with ethnicity or sexual orientation [7]. The cause for high rates of gonorrhoea may be related to numerous factors, including a large number of cases where the disease is asymptomatic, especially in males [8], self-medication [9,10], and the difficulty in access to screening tests, especially in developing countries [11], in addition to cultural factors, where many people fail to seek medical care for fear of being discriminated against [12,13].

Clinical Presentation of Gonorrhoea

In men, the typical clinical manifestations of acute urethritis begin after an average incubation period of ~2–5 days [14]. In symptomatic infections, symptoms may initially present as a tingling sensation/itchy urethra, with dysuria; ~2 to 3 days later, there is a mucous urethral discharge, which quickly becomes purulent mucus, yellow-green in colour, with abundant and spontaneous elimination. The edges of the urethral meatus may become swollen and the mucosa erythematous. Swelling of the foreskin may occur, and inflammatory phimosis may develop. Often, the incubation period in gonorrhoea is shorter compared to nongonococcal urethritis, dysuria may be more prominent, and urethral discharge may be more profuse and purulent [15]. A small proportion of men with urethral gonorrhoea may be asymptomatic or oligosymptomatic. This fact can be related to the type of infecting strain; some serotypes are more associated with asymptomatic infections [16].

In women, the endocervical canal is the primary site of gonococcal infection. The urethra, rectum, and Bartholin's glands may also be affected with disease progressing with minimal symptoms characterised by a scarce, milky discharge, often imperceptible by the patient [15]. In many cases, this lack of symptoms may preclude clinical diagnosis of gonorrhoea in women; however, when associated with anamnesis, it can increase the chances of suspecting the infection [17]. In addition, an infection can lead to inflammation of the fallopian tubes and ovaries, which, when left untreated, may characterise the pelvic inflammatory disease, representing the most important complication of gonococcal disease in women [18]. During pregnancy, gonorrhoea is associated with first-trimester miscarriage, preterm birth, and infant mortality [15,17].

2. Treatment of Gonorrhoea

The treatment of patients with gonococcal urethritis should be started early, to interrupt the chain of transmission, reduce the discomfort of clinical manifestations, and prevent systemic complications of the infection [19]. However, it should be considered that antimicrobial susceptibility patterns vary according to the geographic area or population studied and fluctuate over time, and the treatment recommendation should be monitored according to antimicrobial resistance and surveillance data, where available [20]. A worrying factor related to STIs is the increase in the identification/occurrence of strains of *N. gonorrhoeae* resistant to multiple antibiotics, which reduces treatment options [21]. In this scenario, constant laboratory monitoring and replacement of therapeutic recommendations becomes necessary, requiring the use of more expensive drugs. This fact has financial repercussions, and these antibiotics with higher costs are often inaccessible in developing countries where the highest incidence of the disease is found [22,23].

The control of gonorrhoea is an essential public health issue, requiring an integrated approach in which the provision of effective treatment is essential to interrupt the transmission chain and reduce the impact of the disease [24,25]. Gonorrhoea requires continuous and efficient surveillance of resistance [26]. Regional information is important for adapting treatment regimens to different geographic regions, and it is insufficient and unacceptable to rely on data obtained from other regions to arrive at the best treatment option [27,28]. Many people who have gonorrhoea may have no symptoms; therefore, a timely diagnosis is required through routine screening for gonorrhoea, with rapid and effective treatment [17,28].

The antimicrobial treatment performed in many countries is empirical therapy, at the first health visit for the management of *N. gonorrhoeae* infection, with a dual therapy of antibiotics, mainly a third-generation cephalosporin and a macrolide (Table 1) [17,29,30]. In settings where local resistance data are not available, the empirical first-line therapy for uncomplicated anogenital and pharyngeal gonorrhoea comprises a dual regimen, with a single dose of ceftriaxone or cefixime plus azithromycin. This dual therapy was introduced to resolve the problem of frequent *Chlamydia trachomatis* coinfection, in addition to the fact that combination therapy can reduce the emergence of antimicrobial resistance [26,30].

The divergence between the use of monotherapy and dual therapy in the first-line treatment for gonorrhoea has been accentuated in recent years, in view of the increasing report of strains resistant to cephalosporins and azithromycin [31,32]. The justification for the dual approach is to address coinfection by *C. trachomatis*, which occurs in 10–40% of individuals with urogenital gonorrhoea, as well as a hypothetical benefit of reducing the onset and/or spread of antimicrobial resistance (particularly resistance to ceftriaxone) in *N. gonorrhoeae* [25,30,33,34].

Protocols for the treatment of gonorrhoea show significant differences across countries, taking into account drug availability and local evidence of susceptibility of *N. gonorrhoeae* to antimicrobials (Table 1). For the treatment of uncomplicated gonococcal infection, the Brazilian protocol recommends the combination therapy of ceftriaxone 500 mg (IM), plus azithromycin 1 g (PO), both in a single dose for uncomplicated gonococcal infections. The CDC recommends monotherapy with ceftriaxone 500 mg (IM) in a single dose [35–38].

To stop the chain of transmission of gonorrhoea, it is critical that the sexual partners of infected people are treated. Therefore, this information must be passed on to the patient with gonorrhoea, while providing communication tools. The sexual partner must be instructed to seek a health unit, and, when arriving at the health service, the partner must be considered to have the same infection that affected the index case, even if there is no sign or symptom, and receive the same treatment. Sexual partnerships of pregnant women with gonorrhoea and pregnant partners of people with gonorrhoea who do not respond to communication for treatment should be prioritised for active search [15].

In the US, the treatment of sexual partners, known as expedited partner therapy (EPT) is recommended in 43 states, which is achieved through the IM administration of ceftriaxone 500 mg. Despite the high financial cost involved, treating sexual partners is extremely important; studies show that approximately 30% of gonorrhoea cases are asymptomatic [39,40].

No robust studies were found that calculate the total effective costs; however, in a study carried out in the United States where quality-adjusted life-years (QALYs) were used as a parameter, the value found was less than 13,000 USD for women regardless of age, independent of percentage of partners who sought service from the same payer [39,41], where this value for a QALY is considered low [42].

Table 1. Summary of current guidelines for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae* recommended by the WHO, CDC, and Brazilian and UK governments.

	Therapeutic Scheme in a Single Dose					
	WHO	**Brazil**	**CDC EUA**		**UK**	
Uncomplicated gonococcal infection of the cervix, urethra, or rectum	Ceftriaxone 250 mg intramuscular (IM) + Azithromycin 1 g orally OR Cefixime 400 mg orally + Azithromycin 1 g orally If recent local resistance data confirming susceptibility to the antimicrobial: Ceftriaxone 250 mg IM OR Cefixime 400 mg orally OR Spectinomycin 2 g IM	Ceftriaxone 500 mg IM + Azithromycin 1 g orally ***	Ceftriaxone 500 mg IM for persons weighing <150 kg * OR Ceftriaxone 1 g IM for persons weighing ≥150 kg *	Alternative Regimens: Gentamicin 240 mg IM + Azithromycin 2 g orally If ceftriaxone administration is not available or not feasible: Cefixime 800 mg orally *	Ceftriaxone 1 g IM **** OR Ciprofloxacin 500 mg orally ***** 	Alternative Regimens ****** Cefixime 400 mg orally + Azithromycin 2 g orally OR Gentamicin 240 mg IM + Azithromycin 2 g orally OR Spectinomycin 2 g + Azithromycin 2 g orally
Uncomplicated gonococcal infection of the pharynx	Ceftriaxone 250 mg IM + Azithromycin 1 g orally OR Cefixime 400 mg orally + Azithromycin 1 g orally If recent local resistance data confirming susceptibility to the antimicrobial: Ceftriaxone 250 mg IM	Ceftriaxone 500 mg IM + Azithromycin 1 g orally ***	Ceftriaxone 500 mg IM for persons weighing <150 kg ** OR Ceftriaxone 1 g IM for persons weighing ≥150 kg **		Ceftriaxone 1 g IM **** OR Ciprofloxacin 500 mg orally *****	Cefixime 400 mg orally + Azithromycin 2 g orally OR Gentamicin 240 mg IM + Azithromycin 2 g orally

* If chlamydial infection has not been excluded, providers should treat for chlamydia with doxycycline 100 mg orally 2 times/ day for 7 days. ** If chlamydial infection is identified when pharyngeal gonorrhoea testing is performed, treat for chlamydia with doxycycline 100 mg orally 2 times/day for 7 days. *** In case of chlamydia or mycoplasma infection, treat with azithromycin 1 g single dose OR doxycycline 100 mg orally 2 times/day for 7 days (except pregnant). **** When antimicrobial susceptibility is not known prior to treatment. ***** When antimicrobial susceptibility is known prior to treatment, with care recommendations. ****** Alternative regimens may be given because of allergy, needle phobia, or other absolute or relative contraindications.

2.1. Current Treatment Options for Multidrug-Resistant N. gonorrhoeae

In recent years, the number of strains of *N. gonorrhoeae* resistant to multiple drugs has increased, which has reduced the therapeutic options [43]. Sulphonamides were introduced as the first therapy for gonorrhoea during the 1940s; however, sulphonamide-resistant strains were isolated 4 years later in 1944 [44]. Sulphonamides bind to bacterial dihydropteroate synthase (DHPS) enzymes, inhibiting folic acid synthesis [45]. Sulphonamide resistance may be mediated by excessive synthesis of *p*-aminobenzoic acid, which dilutes the antimicrobial agent, or by alterations in the folP gene [43]. DHPS changes result in significantly reduced affinity for sulphonamides and bacteriostatic activity [45].

In 1943, penicillin began to be used for the treatment of gonorrhoea, and it soon became the treatment of choice as gonococci were highly susceptible to penicillin [46,47]. However, in 1946, the first cases of *N. gonorrhoeae* resistant to high doses of penicillin (1.6 million units) were reported [43]. The resistance to beta-lactams described so far is mediated by genes located on chromosomes or plasmids. The most frequent plasmid resistance mechanism occurs via *bla*TEM-1, which encodes a TEM-1 beta-lactamase enzyme that opens the beta- lactam ring, rendering penicillin inactive [48]. The chromosomal resistance mechanism of
N. gonorrhoeae against beta-lactams is due to mutations in penicillin-binding proteins (PBPs). These changes increase the efflux and decrease the bacteria's permeability to beta-lactams. The most frequent mutations occur in the *penA*, *ponA1*, *penB*, *penC*, and *mtrR* genes, which encode PBP2, which is the main target for beta-lactam antibiotics, consequently decreasing the susceptibility of *N. gonorrhoeae* to penicillin [49].

The mechanisms of chromosome-mediated penicillin resistance are not fully understood. Some mechanisms already elucidated include mutations in the promoter region of the *mtrR* gene resulting in overexpression of the MtrC–MtrD–MtrE efflux pump, reduced permeability of the outer membrane protein PorB1b, probable mutations in *pilQ*, the gene which encodes secretory proteins, and mutations in *penA*, which promote modifications in PBP2, decreasing the rate of penicillin acylation, in addition to creating the PBP2 mosaic, which reduces susceptibility and/or contributes to treatment failure with cefixime and ceftriaxone, as well as the determinant *porA*, which encodes mutations in PBP1, action similar to the *penA* determinant [50–52] (for a more detailed review of the mechanisms of resistance to beta-lactams, consult the article [53]).

Tetracycline was introduced in the 1950s to target patients allergic to penicillin [54]. Tetracyclines act by reversibly binding to the 30S subunit of the ribosome, blocking the binding of transfer RNA, preventing protein synthesis, resulting in a bacteriostatic ef- fect [55]. The resistance of *N. gonorrhoeae* to tetracycline is chromosomally mediated and results from a combination of three genetic mutations that resemble beta-lactam resistance
(i) *mtrR* mutation, which results in the overexpression of efflux pump MtrC–MtrD–MtrE,
(ii) the *penB* determinant, which results in a porin mutation that decreases the influx of tetracycline into the cell, and (iii) the *rpsJ* allele, which encodes an altered form of ribosomal protein [56]. Of the mechanisms described, the *rpsJ1* determinant is the only one specific (to date) for tetracycline resistance, making it the first specific resistance gene identified for this antimicrobial in chromosomally mediated tetracycline-resistant gonococcal strains.

In the mid-1980s, fluoroquinolones, especially ciprofloxacin, became widely used for the treatment of gonorrhoea [43]. Quinolones act by inhibiting DNA gyrase and topoisomerase IV, two essential topoisomerases for DNA replication, transcription, recombination, and repair, resulting in bactericidal activity [57]. As with the previously described antibiotic classes, a few years after their use on a global scale, strains resistant to fluoroquinolones have been described worldwide. Currently, three mechanisms of resistance to quinolones have been described: (i) mutations that alter drug targets, (ii) mutations that reduce drug accumulation, and (iii) plasmids that protect bacterial cells from the lethal effects of quinolones [58]. In 2007, ciprofloxacin left the list of drugs recommended by the CDC for the treatment of gonorrhoea.

Following the disuse of fluoroquinolones, most countries changed their therapeutic guidelines, including the use of third-generation cephalosporins as first-line therapy for the treatment of gonorrhoea [59]. Like other beta-lactam antibiotics, cephalosporins interfere with peptidoglycan cell-wall synthesis via inhibition of PBPs. Thus, via the inhibitory action on cell-wall synthesis, the bacterium undergoes osmotic lysis. The mechanisms of resistance to cephalosporins are related to the penA mosaic that encode PBP2s enzymes with a reduced rate of PBP2 acylation [60].

As described above the primary problem with treatment of gonorrhoea is the continual development of multidrug-resistant strains of *N. gonorrhoeae*, combined with the lack of development of new antimicrobials [61]. The process of developing new antibiotics is expensive and laborious, since, for each drug that reaches the market as a successful drug, the industry often has to screen a high number of compounds. Another aggravating factor, compared to continuous-use drugs, is that developing new antibiotics, which will be used in exceptional cases of infections and for a short period of time, is not economicallyviable. Therefore, companies are failing to invest in the selection and development of new antibiotics, unless they receive state incentives.

In view of the scenario described above, alternative regimens with ciprofloxacin may be an option if the strain is considered susceptible after phenotypic or genetic testing [62]. Alternatives include high-dose (2 g) azithromycin monotherapy or spectinomycin, and gentamicin (both together with high-dose azithromycin) [35]. A study conducted in Brazil indicated the absence of *N. gonorrhoeae* isolates resistant to spectinomycin and gentamicin, showing that these two antimicrobials are potential treatment options for current cases of therapeutic failure [63]. Similar results for the efficacy of gentamicin were found in a study conducted in China [64]. In isolates of *N. gonorrhoeae* with decreased susceptibility or resistance to extended-spectrum cephalosporins (ESCs), ertapenem was considered effective [65].

It is worth remembering that some of the second-line drugs used to treat gonorrhoea have significant adverse effects, such as fluoroquinolones, which can cause disabling and permanent side-effects in tendons, muscles, joints, and the central and peripheral nervous system [40]. Another second-line drug used is gentamicin, and, although no adverse effects have been reported in the treatment of gonorrhoea, given that the treatment is performed in a single dose [41], it is well reported that aminoglycosides can cause ototoxicity and nephrotoxicity [42].

The control of gonorrhoea is an essential issue in public health, requiring an integrated approach where the provision of effective treatment is essential to interrupt the chain of transmission and reduce the impact of the disease [66]. Knowledge of the sensitivity patterns of this microorganism is essential to establish the best form of treatment. Without this effort, there is a risk that gonorrhoea will become intractable [67–69]. In view of this, the generation and maintenance of national and international programs aimed at control, awareness, and treatment would contribute to a reduction in the incidence and spread of resistant strains of *N. gonorrhoeae*. The ideal would be the creation and implementation of surveillance systems and/or improvement of existing programs, especially in low- income countries, with the objective of collecting epidemiological data on gonorrhoea in each country, region, and/or economic block, since population characteristics can directly influence resistance patterns. In addition, information sharing should be improved at a global level, thus allowing better options for personalised control and treatment to be found [32,70,71].

2.2. Development of New Therapies against N. gonorrhoeae

The development and validation of new drugs require significant time and financial investment, with new antimicrobials often having insufficient efficacy during clinical trials [72]. In addition, research and development of new drugs for the treatment of gonorrhoea and other STIs are relatively scarce when compared to other diseases. By way of comparison, there are 133 studies on gonorrhoea registered on ClinicalTrials.gov,

196 for chlamydia, 86 for syphilis, 44 for trichomoniasis, and 3628 studies for type 1 diabetes mellitus.

There are currently only three molecules with antigonococcal agents at various stages of clinical development, solithromycin, for which a phase III study was recently completed, and gepotidacin and zoliflodacin, which completed a phase II trial.

Solithromycin is a new oral fluoroketolide developed by Cempra, Inc. that targets prokaryotic ribosomes, being active against fastidious Gram-positive and Gram-negative bacteria, including *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, and *Mycoplasma genitalium*. Solithromycin is quite active against intracellular bacteria as it has the ability to accumulate in the intracellular medium [73]. The current status of this compound is a phase III trial completed in 2019, where orally administered solithromycin was tested in a noninferiority trial against intramuscular ceftriaxone in combination with oral azithromycin in patients with uncomplicated gonorrhoea [74]. However, the current development status of the drug is unknown as Cempra, Inc has gone through several merger and incorporation processes.

Gepotidacin is a new antibiotic for oral and intravenous use, developed through a public–private partnership between GlaxoSmithKline (GSK), US government's Biomedical Advanced Research and Development Authority, and the Defence Threat Reduction Agency, which acts by inhibiting bacterial topoisomerase type II, of the new triazaacenaphthylene class of antibacterial. Gepotidacin inhibits bacterial DNA gyrase and topoisomerase IV via a different mechanism of action from that of quinolones. Gepotidacin is a broad-spectrum antibiotic active against multidrug-resistant bacteria such as MRSA, ESBL-producing Enterobacteriaceae, and *N. gonorrhoeae* [75]. In 2019, GSK started phase III studies, called EAGLE-1 (project BTZ116577) and EAGLE-2 (project 204989), which did not have their data published. However, we believe the findings were promising given that it announced, in March 2022, phase I pharmacokinetic studies in healthy volunteers (ClinicalTrials.gov identifier NCT05271799).

Zoliflodacin is the first representative of a new class of antibiotics called spiropyrimidinetriones, developed by Entasis Therapeutics. Its mechanism of action is through gyrase/topoisomerase II inhibition, with binding sites different from those of fluoroquinolones. It has potent activity against *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, and other atypical bacteria [76]. Currently, phase III clinical trials with zoliflodacin have been carried out in a partnership between Entasis with the Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP) (ClinicalTrials.gov identifier NCT03959527).

3. Conclusions

The treatment of gonorrhoea, as well as other STIs, has been a challenge, since its spread has been favoured due to the increase in unprotected sex. In addition, the indiscriminate use of antibiotics during the COVID-19 pandemic has raised concerns about increasing selective pressure on *N. gonorrhoeae*, which may contribute to the rapid emergence and spread of resistant strains of bacteria. Therefore, a joint effort between public and private initiatives is essential for the search and development of new antibiotics. In addition to more investments in medical education, since STIs are preventable diseases, investments in educational campaigns are necessary to raise awareness among the general population.

Author Contributions: Conceptualization, O.N.S. and J.L.R.M..; writing—original draft preparation, O.N.S.; writing—review and editing, J.L.R.M., E.M.H.P., S.A.O., O.N.S. and F.A.C.G.; visualization, J.L.R.M.; supervision, O.N.S.; project administration, O.N.S. and J.L.R.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Gerbase, A.C.; Rowley, J.T.; Mertens, T.E. Global Epidemiology of Sexually Transmitted Diseases. *Lancet* **1998**, *351*, S2–S4. [CrossRef]
2. Nguyen, S.H.; Dang, A.K.; Vu, G.T.; Nguyen, C.T.; Le, T.H.T.; Truong, N.T.; Hoang, C.L.; Tran, T.T.; Tran, T.H.; Pham, H.Q.; et al. Lack of Knowledge about Sexually Transmitted Diseases (STDs): Implications for STDs Prevention and Care among Dermatology Patients in an Urban City in Vietnam. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2019**, *16*, 1080. [CrossRef] [PubMed]
3. WHO. Sexually Transmitted Infections (STIs). Available online: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis) (accessed on 23 June 2022).
4. Belda, W.; Shiratsu, R.; Pinto, V. Approach in Sexually Transmitted Diseases. *An. Bras. Dermatol.* **2009**, *84*, 151–159. [CrossRef]
5. Queiroz, A.A.F.L.N.; Matos, M.C.B.; Araújo, T.M.E.; Reis, R.K.; Sousa, Á.F.L. Infecções Sexualmente Transmissíveis e Fatores Associados Ao Uso Do Preservativo Em Usuários de Aplicativos de Encontro No Brasil. *Acta Paul. Enferm.* **2019**, *32*, 546–553. [CrossRef]
6. Abraha, M.; Egli-Gany, D.; Low, N. Epidemiological, Behavioural, and Clinical Factors Associated with Antimicrobial-Resistant Gonorrhoea: A Review. *F1000Research* **2018**, *7*, 400. [CrossRef]
7. Kirkcaldy, R.D.; Weston, E.; Segurado, A.C.; Hughes, G. Epidemiology of Gonorrhea: A Global Perspective. *Sex. Health* **2019**, *16*, 401–411. [CrossRef]
8. Budkaew, J.; Chumworathayi, B.; Pientong, C.; Ekalaksananan, T. Prevalence and Factors Associated with Gonorrhea Infection with Respect to Anatomic Distributions among Men Who Have Sex with Men. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0211682. [CrossRef]
9. Aslam, A.; Zin, C.S.; Ab Rahman, N.S.; Gajdács, M.; Ahmed, S.I.; Jamshed, S. Self-Medication Practices with Antibiotics and Associated Factors among the Public of Malaysia: A Cross-Sectional Study. *Drug. Healthc. Patient Saf.* **2021**, *13*, 171–181. [CrossRef]
10. Anderson, K. Self-Medication by Patients Attending a Venereal Diseases Clinic. *Br. J. Vener. Dis.* **1966**, *42*, 44–45. [CrossRef]
11. Ferreyra, C.; Redard-Jacot, M.; Wi, T.; Daily, J.; Kelly-Cirino, C. Barriers to Access to New Gonorrhea Point-of-Care Diagnostic Tests in Low- and Middle-Income Countries and Potential Solutions: A Qualitative Interview-Based Study. *Sex. Transm. Dis.* **2020**, *47*, 698–704. [CrossRef]
12. Morris, J.L.; Lippman, S.A.; Philip, S.; Bernstein, K.; Neilands, T.B.; Lightfoot, M. Sexually Transmitted Infection Related Stigma and Shame among African American Male Youth: Implications for Testing Practices, Partner Notification, and Treatment. *AIDS Patient Care STDS* **2014**, *28*, 499–506. [CrossRef] [PubMed]
13. Quillin, S.J.; Seifert, H.S. *Neisseria gonorrhoeae* Host-Adaptation and Pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol.* **2018**, *16*, 226–240. [CrossRef]
14. Bignell, C.; Unemo, M. 2012 European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults. *Int. J. STD AIDS* **2013**, *24*, 85–92. [CrossRef]
15. de Lannoy, L.H.; Silva, R.J.d.C.d.; Júnior, E.P.N.; de Oliveira, E.C.; Gaspar, P.C. Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections, 2020: Infections That Cause Urethral Discharge. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **2021**, *54*, e2020633. [CrossRef] [PubMed]
16. Gottwald, C.; Schwarz, N.G.; Frickmann, H. Sexually Transmitted Infections in Soldiers–a Cross-Sectional Assessment in German Paratroopers and Navy Soldiers and a Literature Review. *Eur. J. Microbiol. Immunol.* **2019**, *9*, 138–143. [CrossRef] [PubMed]
17. Workowski, K.A.; Bachmann, L.H.; Chan, P.A.; Johnston, C.M.; Muzny, C.A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J.M.; Bolan, G.A. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines,2021. *MMWR Recomm. Rep.* **2021**, *70*, 1–187. [CrossRef]
18. Darville, T. Pelvic Inflammatory Disease Due to *Neisseria gonorrhoeae* and Chlamydia Trachomatis: Immune Evasion Mechanisms and Pathogenic Disease Pathways. *J. Infect. Dis.* **2021**, *224*, S39–S46. [CrossRef]
19. Barberá, M.J.; Serra-Pladevall, J. Gonococcal Infection: An Unresolved Problem. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clínica Engl. Ed.* **2019**, *37*, 458–466. [CrossRef]
20. Salmerón, P.; Viñado, B.; El Ouazzani, R.; Hernández, M.; Barbera, M.J.; Alberny, M.; Jané, M.; Larrosa, N.; Pumarola, T.; Hoyos-Mallecot, Y.; et al. Antimicrobial Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Barcelona during a Five-Year Period, 2013 to 2017. *Eurosurveillance* **2020**, *25*, 1900576. [CrossRef]
21. Młynarczyk-Bonikowska, B.; Majewska, A.; Malejczyk, M.; Młynarczyk, G.; Majewski, S. Multiresistant *Neisseria gonorrhoeae*: A New Threat in Second Decade of the XXI Century. *Med. Microbiol. Immunol.* **2020**, *209*, 95–108. [CrossRef]
22. Fernàndez-López, L.; Reyes-Urueña, J.; Conway, A.; Saz, J.; Morales, A.; Quezadas, J.; Baroja, J.; Rafel, A.; Pazos, A.; Avellaneda, A.; et al. Antimicrobial Resistance Point-of-Care Testing for Gonorrhoea Treatment Regimens: Cost-Effectiveness and Impact on Ceftriaxone Use of Five Hypothetical Strategies Compared with Standard Care in England Sexual Health Clinics. *Eurosurveillance* **2020**, *25*, e1900402. [CrossRef]
23. Yang, F.; Yan, J. Antibiotic Resistance and Treatment Options for Multidrug-Resistant Gonorrhea. *Infect. Microbes Dis.* **2020**, *2*, 67–76. [CrossRef]
24. Tapsall, J. Current Concepts in the Management of Gonorrhoea. *Expert Opin. Pharmacother.* **2002**, *3*, 147–157. [CrossRef] [PubMed]
25. Unemo, M.; Seifert, H.S.; Hook, E.W.; Hawkes, S.; Ndowa, F.; Dillon, J.A.R. Gonorrhoea. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **2019**, *5*, 1–23. [CrossRef] [PubMed]
26. Weston, E.J.; Wi, T.; Papp, J. Strengthening Global Surveillance for Antimicrobial Drug–Resistant *Neisseria gonorrhoeae* through the Enhanced Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program. *Emerg. Infect. Dis.* **2017**, *23*, S52. [CrossRef]
27. Stover, J.A.; Kheirallah, K.A.; Delcher, P.C.; Dolan, C.B.; Johnson, L. Improving Surveillance of Sexually Transmitted Diseases through Geocoded Morbidity Assignment. *Public Health Rep.* **2009**, *124*, 65–71. [CrossRef]

28. Yaesoubi, R.; Cohen, T.; Hsu, K.; Gift, T.L.; Cyr, S.B.S.; Salomon, J.A.; Grad, Y.H. Evaluating Spatially Adaptive Guidelines for the Treatment of Gonorrhea to Reduce the Incidence of Gonococcal Infection and Increase the Effective Lifespan of Antibiotics. *PLoS Comput. Biol.* **2022**, *18*, e1009842. [CrossRef]
29. WHO. *WHO Guidelines for the Treatment of Neisseria gonorrhoeae*; World Health Organisation: Genebra, Switzerland, 2016.
30. Unemo, M.; Golparian, D.; Eyre, D.W. Antimicrobial Resistance in Neisseria Gonorrhoeae and Treatment of Gonorrhea. *Methods Mol. Biol.* **2019**, *1997*, 37–58. [CrossRef]
31. Eyre, D.W.; Sanderson, N.D.; Lord, E.; Regisford-Reimmer, N.; Chau, K.; Barker, L.; Morgan, M.; Newnham, R.; Golparian, D.; Unemo, M.; et al. Gonorrhoea Treatment Failure Caused by a *Neisseria gonorrhoeae* Strain with Combined Ceftriaxone and High-Level Azithromycin Resistance, England, February 2018. *Euro Surveill.* **2018**, *23*, 1800323. [CrossRef]
32. Machado, H.D.M.; Martins, J.M.; Schörner, M.A.; Gaspar, P.C.; Bigolin, A.; Ramos, M.C.; Ferreira, W.A.; Pereira, G.F.M.; Miranda, A.E.; Unemo, M.; et al. National Surveillance of *Neisseria gonorrhoeae* Antimicrobial Susceptibility and Epidemiological Data of Gonorrhoea Patients across Brazil, 2018–2020. *JAC-Antimicrob. Resist.* **2022**, *4*, dlac076. [CrossRef]
33. Unemo, M.; Workowski, K. Dual Antimicrobial Therapy for Gonorrhoea: What Is the Role of Azithromycin? *Lancet. Infect. Dis.* **2018**, *18*, 486–488. [CrossRef]
34. Willie, B.; Sweeney, E.L.; Badman, S.G.; Chatfield, M.; Vallely, A.J.; Kelly-Hanku, A.; Whiley, D.M. The Prevalence of Antimicrobial Resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Papua New Guinea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 1520. [CrossRef] [PubMed]
35. St. Cyr, S.; Barbee, L.; Workowski, K.A.; Bachmann, L.H.; Pham, C.; Schlanger, K.; Torrone, E.; Weinstock, H.; Kersh, E.N.; Thorpe, P. Update to CDC's Treatment Guidelines for Gonococcal Infection, 2020. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **2020**, *69*, 1911–1916. [CrossRef]
36. Brazil, M.d.S. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Atenção Integral Às Pessoas Com Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs)*; Ministério da Saúde Publisher: Brasilia, Brasil, 2021; pp. 1–215.
37. Jamison, C.D.; Coleman, J.S.; Mmeje, O. Improving Women's Health and Combatting Sexually Transmitted Infections Through Expedited Partner Therapy. *Obstet. Gynecol.* **2019**, *133*, 416–422. [CrossRef] [PubMed]
38. Gift, T.L.; Kissinger, P.; Mohammed, H.; Leichliter, J.S.; Hogben, M.; Golden, M.R. The Cost and Cost-Effectiveness of Expedited Partner Therapy Compared with Standard Partner Referral for the Treatment of Chlamydia or Gonorrhea. *Sex. Transm. Dis.* **2011**, *38*, 1067–1073. [CrossRef] [PubMed]
39. Grosse, S.D.; Teutsch, S.M.; Haddix, A.C. Lessons from Cost-Effectiveness Research for United States Public Health Policy. *Annu. Rev. Public Health* **2007**, *28*, 365–391. [CrossRef]
40. Baggio, D.; Ananda-Rajah, M.R. Fluoroquinolone Antibiotics and Adverse Events. *Aust. Prescr.* **2021**, *44*, 161–164. [CrossRef] [PubMed]
41. Ross, J.D.C.; Brittain, C.; Cole, M.; Dewsnap, C.; Harding, J.; Hepburn, T.; Jackson, L.; Keogh, M.; Lawrence, T.; Montgomery, A.A.; et al. Gentamicin Compared with Ceftriaxone for the Treatment of Gonorrhoea (G-ToG): A Randomised Non-Inferiority Trial. *Lancet* **2019**, *393*, 2511–2520. [CrossRef]
42. Kahlmeter, G.; Dahlager, J.I. Aminoglycoside Toxicity-a Review of Clinical Studies Published between 1975 and 1982. *J. Antimicrob. Chemother.* **1984**, *13* (Suppl. A), 9–22. [CrossRef]
43. Unemo, M.; Shafer, W.M. Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st Century: Past, Evolution, and Future. *Clin. Microbiol. Rev.* **2014**, *27*, 587–613. [CrossRef]
44. Kampmeier, R.H. Introduction of Sulfonamide Therapy for Gonorrhea. *Sex. Transm. Dis.* **1983**, *10*, 81–84. [CrossRef] [PubMed]
45. Yun, M.K.; Wu, Y.; Li, Z.; Zhao, Y.; Waddell, M.B.; Ferreira, A.M.; Lee, R.E.; Bashford, D.; White, S.W. Catalysis and Sulfa Drug Resistance in Dihydropteroate Synthase: Crystal Structures Reveal the Catalytic Mechanism of DHPS and the Structural Basis of Sulfa Drug Action and Resistance. *Science* **2012**, *335*, 1110–1114. [CrossRef] [PubMed]
46. Mahoney, J.F.; Ferguson, C.; Buchholtz, M.; Van Slyke, C.J. The Use of Penicillin Sodium in the Treatment of Sulfonamide. Resistant Gonorrhoea in Men. A Preliminary Report. *Am. J. Syph.* **1943**, *27*, 525–528.
47. Van Slyke, C.J.; Arnold, R.C.; Buchholtz, M. Penicillin Therapy in Sulfonamide-Resistant Gonorrhea in Men. *Am. J. Public Health Nations. Health* **1943**, *33*, 1392–1394. [CrossRef]
48. Phillips, I. Beta-Lactamase-Producing, Penicillin-Resistant Gonococcus. *Lancet* **1976**, *2*, 656–657. [CrossRef]
49. Zapun, A.; Contreras-Martel, C.; Vernet, T. Penicillin-Binding Proteins and Beta-Lactam Resistance. *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, *32*, 361–385. [CrossRef]
50. Warner, D.M.; Folster, J.P.; Shafer, W.M.; Jerse, A.E. Regulation of the MtrC-MtrD-MtrE Efflux-Pump System Modulates the in Vivo Fitness of *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Infect. Dis.* **2007**, *196*, 1804–1812. [CrossRef]
51. Helm, R.A.; Barnhart, M.M.; Seifert, H.S. PilQ Missense Mutations Have Diverse Effects on PilQ Multimer Formation, Piliation, and Pilus Function in *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Bacteriol.* **2007**, *189*, 3198–3207. [CrossRef]
52. Egli, K.; Roditscheff, A.; Flückiger, U.; Risch, M.; Risch, L.; Bodmer, T. Molecular Characterization of a Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Strain Found in Switzerland: A Case Report. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* **2021**, *20*, 1–4. [CrossRef]
53. Rostamian, M.; Chegene Lorestani, R.; Jafari, S.; Mansouri, R.; Rezaeian, S.; Ghadiri, K.; Akya, A. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Antibiotic Resistance of Neisseria Meningitidis in the Last 20 Years in the World. *Indian J. Med. Microbiol.* **2022**, *40*, 323–329. [CrossRef]
54. Reyn, A.; Korner, B.; Bentzon, M.W. Effects of Penicillin, Streptomycin, and Tetracycline on *N. gonorrhoeae* Isolated in 1944 and in 1957. *Br. J. Vener. Dis.* **1958**, *34*, 227–239. [CrossRef] [PubMed]

55. Chopra, I.; Roberts, M. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2001**, *65*, 232–260. [CrossRef] [PubMed]
56. da Costa-Lourenço, A.P.R.; dos Santos, K.T.B.; Moreira, B.M.; Fracalanzza, S.E.L.; Bonelli, R.R. Antimicrobial Resistance in *Neisseria Gonorrhoeae*: History, Molecular Mechanisms and Epidemiological Aspects of an Emerging Global Threat. *Brazilian J. Microbiol.* **2017**, *48*, 617–628. [CrossRef]
57. Drlica, K.; Zhao, X. DNA Gyrase, Topoisomerase IV, and the 4-Quinolones. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **1997**, *61*, 377–392. [CrossRef] [PubMed]
58. Jacoby, G.A. Mechanisms of Resistance to Quinolones. *Clin. Infect. Dis.* **2005**, *41* (Suppl. 2), S120–S126. [CrossRef]
59. Lewis, D.A. Global Resistance of *Neisseria Gonorrhoeae*: When Theory Becomes Reality. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2014**, *27*, 62–67. [CrossRef] [PubMed]
60. Suay-García, B.; Pérez-Gracia, M.T. Future Prospects for *Neisseria gonorrhoeae* Treatment. *Antibiotics* **2018**, *7*, 49. [CrossRef]
61. Dutescu, I.A.; Hillie, S.A. Encouraging the Development of New Antibiotics: Are Financial Incentives the Right Way Forward? A Systematic Review and Case Study. *Infect. Drug Resist.* **2021**, *14*, 415–434. [CrossRef]
62. Fifer, H.; Saunders, J.; Soni, S.; Sadiq, S.T.; FitzGerald, M. 2018 UK National Guideline for the Management of Infection with *Neisseria gonorrhoeae*. *Int. J. STD AIDS* **2020**, *31*, 4–15. [CrossRef]
63. Martins, J.M.; Scheffer, M.C.; Machado, H.D.M.; Schörner, M.A.; Golfetto, L.; dos Santos, T.M.; Barazzetti, F.H.; de Albuquerque, V.C.B.; Bazzo, M.L. Spectinomycin, Gentamicin, and Routine Disc Diffusion Testing: An Alternative for the Treatment and Monitoring of Multidrug-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*? *J. Microbiol. Methods* **2022**, *197*, 106480. [CrossRef]
64. Li, X.; Le, W.; Lou, X.; Wang, B.; Genco, C.A.; Rice, P.A.; Su, X. In Vitro Efficacy of Gentamicin Alone and in Combination with Ceftriaxone, Ertapenem, and Azithromycin against Multidrug-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Microbiol. Spectr.* **2021**, *9*, e00181211. [CrossRef] [PubMed]
65. Li, X.; Le, W.; Lou, X.; Genco, C.A.; Rice, P.A.; Su, X. In Vitro Activity of Ertapenem against *Neisseria gonorrhoeae* Clinical Isolates with Decreased Susceptibility or Resistance to Extended-Spectrum Cephalosporins in Nanjing, China (2013 to 2019). *Antimicrob. Agents Chemother.* **2022**, *66*, e0010922. [CrossRef] [PubMed]
66. Ghosh, S.; Bornman, C.; Zafer, M.M. Antimicrobial Resistance Threats in the Emerging COVID-19 Pandemic: Where Do We Stand? *J. Infect. Public Health* **2021**, *14*, 555–560. [CrossRef] [PubMed]
67. Abdelmalek, S.M.A.; Mousa, A. Azithromycin Misuse during the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study from Jordan. *Infect. Drug Resist.* **2022**, *15*, 747–755. [CrossRef] [PubMed]
68. Freires, M.S.; Junior, O.M.R. Bacterial Resistance to Indiscriminate Use of Azithromycin versus COVID-19: An Integrative Review. *Res. Soc. Dev.* **2022**, *11*, e31611125035. [CrossRef]
69. Derbie, A.; Mekonnen, D.; Woldeamanuel, Y.; Abebe, T. Azithromycin Resistant Gonococci: A Literature Review. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **2020**, *9*, 138. [CrossRef]
70. Yakobi, S.H.; Pooe, O.J.; Yakobi, S.H.; Pooe, O.J. Antimicrobial Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Sub-Saharan Populations. *Bacteria* **2022**, *1*, 96–111. [CrossRef]
71. Unemo, M. Current and Future Antimicrobial Treatment of Gonorrhoea0-the Rapidly Evolving *Neisseria gonorrhoeae* Continues to Challenge. *BMC Infect. Dis.* **2015**, *15*, 1–15. [CrossRef]
72. Yildirim, O.; Gottwald, M.; Schüler, P.; Michel, M.C. Opportunities and Challenges for Drug Development: Public–Private Partnerships, Adaptive Designs and Big Data. *Front. Pharmacol.* **2016**, *7*, 461. [CrossRef]
73. Lemaire, S.; Van Bambeke, F.; Tulkens, P.M. Cellular Accumulation and Pharmacodynamic Evaluation of the Intracellular Activity of Cem-101, a Novel Fluoroketolide, against Staphylococcus Aureus, Listeria Monocytogenes, and Legionella Pneumophila inHuman Thp-1 Macrophages. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 3734–3743. [CrossRef]
74. Fernandes, P.; Craft, J.C. Phase 3 Trial of Treating Gonorrhoea with Solithromycin. *Lancet Infect. Dis.* **2019**, *19*, 928. [CrossRef]
75. Jacobsson, S.; Golparian, D.; Scangarella-Oman, N.; Unemo, M. In Vitro Activity of the Novel Triazaacenaphthylene Gepotidacin (GSK2140944) against MDR *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Antimicrob. Chemother.* **2018**, *73*, 2072–2077. [CrossRef] [PubMed]
76. Bradford, P.A.; Miller, A.A.; O'Donnell, J.; Mueller, J.P. Zoliflodacin: An Oral Spiropyrimidinetrione Antibiotic for the Treatment of Neisseria Gonorrheae, Including Multi-Drug-Resistant Isolates. *ACS Infect. Dis.* **2020**, *6*, 1332–1345. [CrossRef] [PubMed]