



**ACADEMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA DE
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MICROBIOLOGIA CLÍNICA E
LABORATORIAL**

VICTÓRIA DOS SANTOS ABRITTA FERREIRA

**MULTIRRESISTÊNCIA DOS MICRORGANISMOS PROVOCADA PELO USO
INDISCRIMINADO DE ANTIMICROBIANOS: UMA REVISÃO**

BRASÍLIA- DF

2023

RESUMO

O uso irracional dos antimicrobianos desencadeia um fenômeno atual de saúde pública bastante preocupante mundialmente, a alta capacidade de adaptação dos microrganismos aos fármacos existentes denominado, assim, de resistência antimicrobiana. Quando esse processo ocorre, os medicamentos se tornam ineficazes prolongando a infecção no paciente e, conseqüentemente, elevando as chances de disseminação para outras pessoas, provocando impactos significativos tanto na saúde pública quanto na comunidade com o surgimento de cepas resistentes. Foi realizada uma revisão de literatura, utilizando por meio de pesquisas de artigos nos seguintes bancos de dados bibliográficos: Biblioteca Científica Eletrônica Virtual (SciELO), Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Diante do exposto, foi concluído que é de extrema importância maior atenção das autoridades de saúde na fiscalização e execução dos planos de ações existentes para gerenciar esse fato junto com orientações para conter o avanço da resistência em diversas partes do mundo.

Palavras-chave: “resistência”, “antimicrobianos”, “uso racional de antimicrobianos”, “multirresistência”.

ABSTRACT

The irrational use of antimicrobials triggers a current public health phenomenon that is of great concern worldwide the high adaptability of microorganisms to existing drugs, thus called antimicrobial resistance. When this process occurs, the drugs become ineffective prolonging the infection in the patient and consequently increasing the chances of dissemination to others, causing significant impacts on both public health and the community with the emergence of resistant strains. A literature review was carried out, using searches of articles in the following bibliographic databases: Virtual Electronic Scientific Library (SciELO), National Library of Medicine (PubMed), Virtual Health Library (BVS), Latin American Literature and of the Caribbean in Health Sciences (LILACS). In view of the above, it was concluded that it is extremely important to pay greater attention to health authorities in the supervision and execution of existing action plans to manage this fact along with guidelines to contain the advance of resistance in various parts of the world.

Keywords: “resistance”, “antimicrobials”, “rational use of antimicrobials”, “multi-resistance”.

INTRODUÇÃO

A utilização inadequada de certos produtos medicamentosos resulta no que as autoridades sanitárias classificam em resistência antimicrobiana, processo definido pelo desenvolvimento de microrganismos resistentes aos efeitos dos tratamentos contra infecções (ANVISA, 2022). Patologias desencadeadas por diversos patógenos (por bactérias, vírus, fungos, parasitas) estão cada vez mais difíceis de tratar e prevenir de uma maneira eficaz devido ao aumento deste processo (Resistência antimicrobiana - OPAS/OMS, 2020).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a resistência antimicrobiana é considerada uma das dez maiores ameaças para a saúde pública em escala global. Se não houver interferências, é estimado que até o ano de 2050, o fenômeno provocará a perda de 10 milhões de vidas, anualmente, em todo o mundo e com um impacto econômico de aproximadamente 100 trilhões de dólares (ANVISA, 2022).

A resistência antimicrobiana surge quando os microrganismos são repetidamente expostos ao uso de um ou mais fármacos (antibióticos, antivirais, antifúngicos, antiparasitários). Ao passar do tempo, os patógenos responsáveis por infecções deixam de ser controlados e os medicamentos se tornam inúteis na erradicação da doença (ANVISA, 2022).

Esse problema de saúde pública mundial é evidenciado pela falta de antimicrobianos eficientes na prevenção e tratamento de doenças infecciosas. Isso acarreta em um aumento dos riscos associados a procedimentos médicos, tais como transplante de órgãos, quimioterapia, e cirurgias de grande porte, como cesarianas (Resistência antimicrobiana - OPAS/OMS, 2020).

O processo de resistência antimicrobiana apresenta uma ameaça em progresso à saúde pública e requer atenção e ação tanto dos setores governamentais quanto da sociedade como um todo (Resistência antimicrobiana - OPAS/OMS, 2020). Nessa perspectiva, o intuito desta revisão literária é destacar a problemática dessa classe medicamentosa devido ao seu uso inadequado, o perigo iminente de microrganismos multirresistentes para a saúde e propor medidas corretivas para controlar e, até mesmo, reduzir esse impacto.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura, utilizando por meio de pesquisas de artigos nos seguintes bancos de dados bibliográficos: Biblioteca Científica Eletrônica Virtual (SciELO), Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), nos idiomas português, inglês e espanhol, no período de 2018 a 2022. Para identificar os artigos relevantes, foram utilizados os termos “resistência”, “antimicrobianos”, “uso racional de antimicrobianos”, “multirresistência”. Foram excluídos artigos que não correspondiam com a temática do estudo, os repetidos nas bases de dados, publicações com mais de cinco anos e os que não apresentavam uma abordagem clara e concisa do tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os fármacos antimicrobianos são substâncias produzidas tanto de forma natural como sintética, com o intuito de eliminar ou inibir o crescimento e o avanço de microrganismos causadores de enfermidades. A sua aplicação na prática médica tem colaborado, significativamente, para melhorar o prognóstico das infecções (TEIXEIRA, et al., 2019).

No ano de 1970, Scheckler e Bennet realizaram uma observação revelando que cerca de 62% das prescrições médicas de antimicrobianos eram destinadas a pacientes sem qualquer relato de infecção, demonstrando, assim, o uso inadequado dessa classe medicamentosa. Em 1973, Kunin reforça esses dados constatando que metade das prescrições não apresentavam uma justificativa cabível. Essa evidência foi, ainda, reforçada por Jogerst e Dippe, em 1981, ao classificarem incorretamente 59% das prescrições emitidas (TEIXEIRA, et al., 2019).

A resistência antimicrobiana não é um desafio recente. Desde o ano de 1998, quando a Assembleia Mundial da Saúde ratificou uma resolução encorajando os países-membros a adotarem ações corretivas contra esse problema, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem divulgado várias estratégias de alcance global para combater tal questão (ANVISA, 2017).

O conceito de resistência antimicrobiana está relacionada com a capacidade de um microrganismo (bactéria, vírus, fungos, parasitas) sobreviver à ação de um fármaco antimicrobiano. Esse processo é considerado uma adaptação do patógeno ao seu meio ambiente resultando em uma diminuição ou extinção da eficácia do medicamento no tratamento e na prevenção da infecção (ANVISA, 2017). Ocorre de forma natural ao longo do tempo, muitas vezes, por variações genéticas e esses microrganismos podem ser encontrados em seres humanos, animais, alimentos, plantas, na água, no solo e no ar. Possuem a habilidade de se propagarem de pessoa para pessoa, pessoa para animal ou, até mesmo, através do consumo de alimentos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021; Resistência antimicrobiana - OPAS/OMS, 2020).

Apesar da resistência microbiana ser um fenômeno comum, sua difusão está fortemente relacionada a uma série de fatores, tais como: o uso irracional de antimicrobianos, programas inadequados de controle de infecção e de gerenciamento da terapia antimicrobiana, medicamentos de baixa qualidade, inspeção ineficaz e pouca regulamentação sobre o uso desses fármacos (ANVISA, 2017). A adversidade provoca várias complicações para a população, tal como o prolongamento de doenças, aumento da taxa de mortalidade e de internações hospitalares, assim como, a ineficácia de terapias preventivas (ANVISA, 2022).

Conforme informações fornecidas pela OMS, são prescritos, dispensados ou vendidos mais de 50% de produtos farmacêuticos no mundo de maneira imprópria e que metade dos pacientes não os usa de forma apropriada. Em termos de classificação, o Brasil está em 17º posição entre 65 países pesquisados no que diz respeito ao número de doses de antibióticos ingeridas (DANDARA, 2022).

Na União Europeia morrem, a cada ano, cerca de 25.000 pacientes com patologias provocadas por bactérias multirresistentes, gerando custos de, aproximadamente, 1,5 bilhão de euros anualmente. Nos Estados Unidos, essas infecções custeiam, aproximadamente, mais de 20 bilhões de dólares por ano, acarretando mais de 8 milhões de dias adicionais de internação hospitalar. De modo geral, dentre as despesas hospitalares os antimicrobianos são responsáveis por 20% a 50% ocupando a segunda posição de fármacos mais administrados e sua prescrição em âmbito ambulatorial é bastante difundida. Essas prescrições generalizadas podem acarretar um impacto negativo na microbiota do paciente, como, também, a nível hospitalar (ANVISA, 2017).

Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), 480 mil pessoas, a cada ano, manifestam Tuberculose Multirresistente (TBMR) (Resistência antimicrobiana - OPAS/OMS, 2020). Em relação às bactérias, o seu processo de resistência a alguns antibióticos podem ocorrer de forma natural, o que é chamado de resistência intrínseca, contudo o que se torna mais preocupante é quando algumas são vulneráveis aos antibióticos e adquirem resistência em consequência da sua adaptação por mudanças genéticas, denominado de resistência adquirida (ANVISA, 2017).

De acordo com Neta, os hospitais, em todo o mundo, enfrentam a crise da resistência antimicrobiana encorajada pelos microrganismos ESKAPE (Gram positivos *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*; e Gram negativos *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*). Esse grupo de patógenos são os principais responsáveis por desencadear infecções em pacientes hospitalizados e apresentam dificuldade significativa no seu controle por meio da terapia (WYRES, et al., 2018).

O *Staphylococcus aureus* são bactérias naturalmente encontradas na microbiota da pele, porém também possuem a capacidade de causar infecções, tanto na comunidade como no âmbito hospitalar. Quando essa infecção é provocada por cepas de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA), o quadro clínico se torna preocupante, pois os pacientes apresentam 64% de chance maior de mortalidade comparado com aqueles que possuem patologias sensíveis aos antimicrobianos disponíveis (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

A prévia exposição a antibióticos comprovou ser o fator de risco mais prevalente para o surgimento de infecções respiratórias adquiridas na comunidade por *Streptococcus pneumoniae* resistente aos fármacos. Esse achado não é inesperado, visto que essas doenças do trato respiratório aguda superior apresentam a maior parte das prescrições de antibióticos no setor ambulatorial, mesmo quando são dispensados em casos onde o seu uso não era indicado (DOS SANTOS MONTEIRO, et al., 2020).

O fármaco denominado colistina se encontra como a única opção de tratamento para infecções consideradas fatais provocadas por Enterobacteriaceae resistentes a carbapenem, tais como *E.coli*, *Klebsiella*. Foram encontradas cepas de bactérias resistentes à colistina em diversos países e regiões, acarretando infecções em que não existe antibioticoterapia eficaz disponível atualmente (WORLD HEALTH

ORGANIZATION, 2021). Um estudo feito no Instituto Nacional Materno-Perinatal de Lima, no Peru, revelou que dentro de 36 cepas utilizadas, obtida entre 2015 e 2018, de *Klebsiella Pneumoniae*, cinco eram resistentes, fato que preocupa os sistemas de saúde, uma vez que o antibiótico está incluído como opção de tratamento de último recurso disponível (NAOMI-MATSUOKA, et al., 2021).

No Chile, a infecção provocada por *Helicobacter pylori* continua sendo considerada uma problemática para o sistema de saúde, envolvendo tanto o setor público quanto o privado, expondo uma alta prevalência da enfermidade acima de 70%. Nos dias atuais, o recurso terapêutico mais indicado é a administração de antibiótico para evitar o curso da infecção, entretanto vem notando, no mundo, falhas no sucesso terapêutico de primeira linha por conta do desenvolvimento de resistência da bactéria à claritromicina, se tornando ineficaz ao tratamento (PARRA-SEPÚLVEDA, et al., 2019).

Outro fator relevante que deve ser ponderado, são os pacientes imunossuprimidos. Um estudo realizado na UTI pediátrica do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), em São Paulo (SP), Brasil, demonstrou que pacientes com essa clínica apresentam uma probabilidade nove vezes maior do que pacientes sem essa comorbidade de adquirir uma infecção por bactéria multirresistente. (SILVA, 2022). É importante salientar, também, a preocupação com o aumento da resistência aos medicamentos antivirais entre pacientes desse grupo de risco, visto que a replicação é constante e a exposição a longo prazo aos fármacos resultam na seleção de cepas resistentes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Há a possibilidade, incluindo os fármacos atuais, dos antirretrovirais (ARV) se transformarem, parcial ou totalmente, inativos em razão do aparecimento do HIV resistente a medicamentos (HIVDR). Mais de 50% das crianças na África Subsaariana, foram recém diagnosticadas sendo portadoras da cepa de HIV resistente aos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs). Diante dessas descobertas, as mais recentes diretrizes de ARV da OMS preconiza a utilização do dolutegravir como a primeira linha de escolha para o tratamento tanto para crianças, quanto para adultos. O uso desse fármaco se faz mais do que necessário para conter os efeitos adversos da resistência aos NNRTIs (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Está em constante crescimento a incidência de infecções fúngicas resistentes aos fármacos atualmente disponíveis, dificultando o tratamento. Diversas dessas infecções manifestam problemas já existentes em relação ao seu controle devido à toxicidade, por exemplo, principalmente em pacientes que apresentam outras infecções subjacentes, como, o HIV. *Candida auris* resistente a medicamentos é considerada como um dos tipos mais comuns das infecções fúngicas invasivas resistente aos antifúngicos tendo relatos dessa disseminação elevada ao fluconazol, anfotericina B e voriconazol, além do surgimento, também, à caspofungina (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

A manifestação de parasitas resistentes às terapias medicamentosas deixa em evidência umas das principais ameaças no combate da malária, o que resulta no aumento das taxas de morbidade e mortalidade. As chamadas Terapias Combinadas

com Artemisinina (ACTs) consistem em, combinar um componente de artemisinina associando com um outro medicamento e são indicados como linha de tratamento de primeira escolha para malária não complicada causada por *P. falciparum*. Estudos feitos entre 2001 e 2019 na região do Pacífico Ocidental e no Sudeste Asiático, comprovaram a existência de resistência parcial à artemisinina, assim como aos variados medicamentos associados aos ACTs no Camboja, República Democrática Popular do Laos, Mianmar, Tailândia e Vietnã (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Outro detalhe importante que deve ser observado, são os patógenos multirresistentes também estarem apresentando um aumento significativo entre os animais domésticos, essa ocorrência traz uma ameaça à saúde pública devido à transmissão pelo contato direto ou indireto com eles, tanto com seus tutores quanto com os profissionais veterinários (SOUZA, et al., 2020).

Conforme a resistência medicamentosa se difunde mundialmente, cada vez mais a antibioticoterapia está sendo falha, resultando em infecções difíceis ao tratamento e até mesmo ocasionando óbitos. É extremamente necessário o desenvolvimento de novos antibacterianos, principalmente, para combater infecções bacterianas Gram-negativas resistentes a carbapenêmicos, conforme indicado na lista de microrganismos prioritários da OMS. Entretanto, a menos que ocorra uma mudança na forma de como os antibióticos são prescritos, os novos poderão ter o curso semelhante aos dos atuais, se transformando igualmente ineficazes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Existe o conhecimento sobre os diversos mecanismos (intrínsecos e extrínsecos) que contribuem no processo do patógeno desenvolver resistência aos fármacos antimicrobianos. Diante deste fato, é de extrema importância e urgência adotar estratégias para conter a disseminação desse tipo de resistência para serem inseridas em todas as unidades de atendimento de saúde no país (DOS SANTOS MONTEIRO, et al., 2020).

É imprescindível ter atenção a várias condições, como: o uso apropriado de antimicrobianos, um diagnóstico preciso, definir a necessidade e o momento certo para iniciar a terapia, além de conhecer como a dosagem influencia as atividades metabólicas de diferentes patógenos para adequar com as características do paciente. Isso inclui aplicar o espectro mais estreito e oferecer um tempo menor de duração da terapia, fazendo a alteração para fármacos orais o mais cedo possível (DOS SANTOS MONTEIRO, et al., 2020).

A administração de fármacos antimicrobianos em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI), muitas vezes, é realizada de forma empírica, sem obter todas as informações para a escolha do tal medicamento. Contudo, alguns fatores são levados em consideração como: a epidemiologia local, o foco infeccioso e os possíveis patógenos envolvidos. Conhecer as condições do paciente, também, são essenciais no processo de escolha do espectro e da dose medicamentosa para a terapia, como, uso prévio de antimicrobianos, hospitalização ou procedimentos invasivos recentes. Assim, deve se ter a mesma atenção na seleção dos medicamentos, analisando cuidadosamente as suas características farmacocinéticas

e farmacodinâmicas. Em alguns casos, se torna mais importante para o prognóstico do paciente, identificar e controlar o foco infeccioso ao invés de iniciar um tratamento (ARANCIBIA, 2019).

Com o intuito de conter o consumo acentuado de antibióticos e, por consequência, diminuir a resistência bacteriana, é indispensável implementar medidas para combater essa disseminação de multirresistência em ambientes hospitalares, como, também, no âmbito comunitário. Dentre as ações que podem ser implementadas incluem: higienização das mãos, reduzir o número de prescrições com antibióticos, produzir programas para educar os profissionais de saúde e a comunidade e desenvolver novos medicamentos dessa classe pela indústria farmacêutica (DOS SANTOS SALDANHA et al., 2018).

Entretanto, a indústria farmacêutica vem diminuindo os estudos e, conseqüentemente, a produção dessa classe medicamentosa nos últimos anos, por motivos de acreditarem que esse desenvolvimento seja pouco atrativo em âmbito comercial quando comparadas a outras áreas terapêuticas. Uma das principais justificativas para essa decisão é de que a duração do tratamento com esses fármacos costumam ser administrados em curtos períodos de tempo, entre 7 a 10 dias e, por isso, a indústria não visa um lucro tão considerável (DOS SANTOS SALDANHA et al., 2018).

Uma das medidas citadas como importante para conter o avanço acentuado da resistência, é o Uso Racional dos Medicamentos. Segundo a OMS, esse conceito consiste em ter a prescrição medicamentosa correta alinhada com as condições clínicas do paciente, nas doses apropriadas dentro de um certo período de tempo, além de ter o menor custo tanto para si quanto para a comunidade. Eventos adversos à saúde podem ser relatados, como por exemplo, intoxicação e até mesmo dependência, em razão do consumo de medicamentos inapropriados (DANDARA, 2022).

O Dia Nacional do Uso Racional de Medicamentos tem o intuito de proporcionar a conscientização e boas práticas de uso medicinal, e ainda orienta a população sobre os riscos à saúde provocados pela automedicação e consumo inapropriado de medicamentos, em especial os antibióticos. Outro ponto importante é a administração medicamentosa no período certo, e simultaneamente, com os horários estipulados. A pausa do tratamento com antibiótico ocorre frequentemente em pacientes, por exemplo, que apresentam tuberculose e endocardite devido o esquema terapêutico ser de longa duração (seis meses) (DANDARA, 2022).

Em maio de 2015, foi aprovado o Plano de Ação Global para Combater a Resistência Antimicrobiana, na 68ª Assembleia Mundial da Saúde, com o intuito principal de garantir, pelo maior tempo possível, o tratamento contínuo de sucesso e prevenir infecções com fármacos eficazes, seguros e de extrema qualidade. Além do mais, pretende garantir que a administração seja acessível e de forma responsável a todos que o necessitam (ANVISA, 2017).

O gerenciamento do uso de antimicrobianos tem como propósito assegurar o máximo efeito fármaco-terapêutico, diminuir episódios de eventos adversos,

prevenir a seleção e, conseqüentemente, a disseminação de microrganismos resistentes e reduzir os custos relacionados à assistência (ANVISA, 2017).

No ano de 2022, aconteceu a Semana Mundial de Conscientização Sobre Antimicrobianos para fins de mobilização nos dias 18 e 24 de novembro. Contou com o apoio da Coalizão Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities- ICMRA) que é composta por 29 membros, incluindo a ANVISA, além da OMS. A campanha tem como principal objetivo informar a sociedade, por meio da ICMRA, e combater a resistência antimicrobiana. Neste sentido, foi publicado um documento voltado para a indústria de medicamentos, aos profissionais de saúde (humana e animal), líderes globais de saúde, pesquisadores e mídia para que realizem ações conjuntas sobre o risco da resistência (ANVISA, 2022).

Conforme a Infectious Diseases Society of America, a Society for Healthcare Epidemiology of America e a Pediatric Infectious Diseases Society o conceito de Programa de Controle de Antimicrobianos (PCA) é definido por um conjunto de intervenções coordenadas com o propósito de conscientizar o uso racional de antibióticos pela melhor seleção medicamentosa em cada caso, a escolha da via de administração mais adequada, dose correta, tempo de tratamento apropriado e a administração dos antimicrobianos de maneira regulamentada. No Brasil, diversas instituições já dispõem de programas estabelecidos, mesmo com a recente padronização da implantação de PCAs (SILVA, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência antimicrobiana é considerada um problema de saúde pública mundial de acordo com a OMS, acarretando inúmeras consequências a nível hospitalar, na comunidade e nos setores políticos. Se não houver uma mudança significativa, medicamentos irão continuar sendo cada vez mais escassos ao tratamento dessas infecções desencadeadas por cepas de microrganismos resistentes. É de suma importância para a contenção dessa adversidade estratégias a serem implementadas e, principalmente, executadas e fiscalizadas.

Exercer o uso racional dos antimicrobianos é indispensável para obter a escolha certa da antibioticoterapia associada com as condições clínicas do paciente, assim como, também, a dispensação supervisionada pelos profissionais da saúde. A higienização das mãos é essencial para romper a transmissão desses microrganismos, especialmente, em âmbito hospitalar. Realizar campanhas para informar e educar a comunidade sobre esse perigo iminente e como o reduzir, e o desenvolvimento de novos medicamentos pela indústria farmacêutica.

Outro ponto crucial para conter essa crise é a execução e fiscalização assídua dos programas de gerenciamento, como o PCA, para garantir a efetividade do fármaco na terapia com o mínimo possível de efeito adverso, prevenir a disseminação dos patógenos resistentes o que reduz, em sequência, os custos em relação à assistência.

Desse modo, o entendimento em relação à resistência antimicrobiana e suas drásticas consequências futuras para o mundo, se faz extremamente necessário para impor e praticar as estratégias capazes de prevenir e reduzir essa problemática preocupante atual.

REFERÊNCIAS

1. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de antimicrobianos em Serviços de Saúde. 2017.
2. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/resistencia-antimicrobiana-e-ameaca-global-diz-oms>>. Acesso em: 29 abril. 2023.
3. ARANCIBIA, José Miguel. Estrategias para el uso de antibióticos en pacientes críticos. **Revista Médica Clínica Las Condes**, v. 30, n. 2, p. 151-159, 2019.
4. DANDARA, Luana. **Uso racional de medicamentos**: pesquisadores alertam para resistência microbiana. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/dia-nacional-do-uso-racional-de-medicamentos-pesquisadores-alertam-para-resistencia>> . Acesso em: 29 abr. 2023.
5. DOS SANTOS MONTEIRO, Roberta Farias et al. O uso indiscriminado de antimicrobianos para o desenvolvimento de micro-organismos resistentes. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 53, p. e3597-e3597, 2020.
6. DOS SANTOS SALDANHA, Danielle Maria et al.. O USO INDISCRIMINADO DOS ANTIBIÓTICOS: UMA ABORDAGEM NARRATIVA DA LITERATURA.
7. NAOMI-MATSUOKA, Andrea et al. Colistin resistance in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains at a perinatal maternal institute in Lima, Peru, 2015-2018. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, v. 37, p. 716-720, 2021.
8. PARRA-SEPÚLVEDA, Cristian et al. Antibiotic resistance surveillance of *Helicobacter pylori* at the Biobío region (Chile) in a decade. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 56, p. 361-366, 2019.
9. **Resistencia antimicrobiana - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/resistencia-antimicrobiana>>. Acesso em: 29 abr. 2023.
10. SILVA, Barbara Barduchi Oliveira da et al. Factors associated with multidrug-resistant bacteria in healthcare-associated infections: a pediatric intensive care unit case-control study. **einstein (São Paulo)**, v. 20, 2022.
11. SILVA, Cristófer Farias da. Avaliação de um programa de controle de antimicrobianos em um hospital universitário. 2021.
12. SOUZA, Marília M. et al. Antimicrobial resistance evaluation of bacteria isolated from infections in small animals in the Umuarama region, Paraná. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 40, p. 804-813, 2020.
13. TEIXEIRA, Alysson Ribeiro et al. Resistência bacteriana relacionada ao uso indiscriminado de antibióticos. 2019.
14. **WORLD HEALTH ORGANIZATION**. **Antimicrobial resistance**. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>>. Acesso em: 29 abr. 2023.

15. WYRES, Kelly L.; HOLT, Kathryn E. *Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria. **Current opinion in microbiology**, v. 45, p. 131-139, 2018.