

Academia de Ciência e Tecnologia

Perspectivas sobre a resistência antimicrobiana: uma breve revisão bibliográfica

Bianca Trabach Zuccon

São José do Rio Preto, São Paulo

2023

Bianca Trabach Zuccon

Trabalho de conclusão de curso apresentado a
Academia de Ciência e Tecnologia para obtenção do título
de especialista em Microbiologia.

São José do Rio Preto, São Paulo

2023

RESUMO

A resistência antimicrobiana é uma ameaça urgente à saúde global, levando cerca de 1,27 milhões de pessoas a óbito em todo o mundo, sendo uma das 10 principais ameaças à saúde global. Há um consenso que o principal fator associado ao desenvolvimento de infecções resistentes a medicamentos é o uso indevido e excessivo de antimicrobianos em seres humanos, animais e plantas. O presente estudo baseou-se em uma revisão bibliográfica narrativa acerca de estudos desenvolvidos sobre a resistência microbiana (i.e., bactérias e fungos) e as perspectivas relacionadas ao tema. Estima-se que, mundialmente, 700 mil pessoas morrem de infecções resistentes todos os anos. Os principais microrganismos relacionados as infecções resistentes estão classificadas em ameaças urgentes e ameaças graves. Por se tratar de um problema a nível global, líderes mundiais estão unindo forças para prevenir e controlar a resistência aos antimicrobianos através dos planos de ação a nível mundial e nacional.

SUMÁRIO

1.1	Introdução.....	5
1.2	Métodos	6
1.2.1	Revisão de literatura.....	6
1.2.2	Principais patógenos causadores de infecções resistentes.....	7
1.2.2.1	Ameaças urgentes	7
1.2.2.2	Ameaças graves.....	8
1.2.3	Resistencia antimicrobiana e a COVID-2019	10
1.2.4	Planos de ação a resistência antimicrobiana.....	10
1.3	Referências bibliográficas	10

1.1 Introdução

A resistência antimicrobiana é uma ameaça urgente à saúde global, levando cerca de 1,27 milhões de pessoas a óbito em todo o mundo, sendo uma das 10 principais ameaças à saúde global (Organização Mundial da Saúde - OMS, 2022). O desenvolvimento da resistência acontece quando microrganismos como bactérias, fungos, vírus e parasitas desenvolvem mecanismos capazes de derrotar as drogas utilizadas para matá-los como os antibióticos, antivirais, antifúngicos e antiparasitários, assim continuam se reproduzindo e gerando mais danos aos seus hospedeiros, pois infecções resistentes podem ser difíceis e, em muitos casos, impossíveis de serem tratadas (Centers for Disease Control and Prevention - CDC, 2019).

Há um consenso que o principal fator associado ao desenvolvimento de infecções resistentes a medicamentos é o uso indevido e excessivo de antimicrobianos em seres humanos, animais e plantas (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, 2022). Desde a introdução de antibióticos derivados da penicilina no tratamento de seres humanos na década de 1940, as bactérias demonstraram resistência a quase todos os novos antibióticos desenvolvidos e, apesar da existência do risco de resistência, o consumo global de antibióticos tem aumentado constantemente (BAEKESKOV et al., 2020). Entre os anos 2000 e 2015, o consumo de antibióticos aumentou 65% em 76 países (KLEIN et al., 2018). Além disso, o tempo em que os microrganismos levam para desenvolver resistência aos antibióticos tem diminuído bastante durante as décadas, por exemplo, o intervalo de tempo entre o surgimento de bactérias resistentes ao antibiótico tetraciclina, lançado em 1950, foi de nove anos, enquanto para o antibiótico ceftarolina lançado em 2010, organismos se demonstraram resistentes em um ano (CDC, 2019).

O uso de antibióticos na produção animal também é bastante significativo, sendo utilizados para prevenir ou tratar doenças nos rebanhos ou para acelerar o crescimento do gado (KAHN, 2016; LAXMINARAYAN et al., 2016). Antibióticos foram introduzidos na produção de animais de corte na década de 1950 e seu uso tem aumentado em todo o mundo até então (BAEKESKOV et al., 2020). A utilização de antimicrobianos na produção animal acelera o desenvolvimento de resistência microbiana, aumentando a pressão de seleção evolutiva sobre as espécies de microrganismos. Mais preocupante é o fato de que bactérias e vírus resistentes podem ser transmitidos entre animais e seres humanos através do contato direto, do meio ambiente contaminado (solo e água) e dos alimentos (WU, 2017; BAEKESKOV et al., 2020).

Vários fatores podem estar relacionados a resistência antimicrobiana e, segundo a OMS, um dos principais fatores que impulsiona o desenvolvimento de microrganismos resistentes a medicamentos é o uso indevido e excessivo de antimicrobianos em seres humanos, animais e plantas (OMS, 2022). Além disso, más práticas de prescrição médica e a falta de uso correto dos medicamentos pelos pacientes (e.g., interrupção do tratamento precocemente) também contribuem para o crescente aumento de resistência microbiana. Embora o uso indevido ou excessivo de medicamentos seja um dos principais impulsionadores da resistência, outros múltiplos fatores interconectados contribuem para sua prevalência e disseminação. Como fatores sociais, visto que taxas mais altas de resistência foram observados em países de média e baixa renda, apesar de ocorrer um menor consumo de antibióticos pelas

peças (OMS, 2022). Dessa forma, o desenvolvimento de estudos abordando sobre a temática da resistência antimicrobiana é fundamental para melhorar a base científica. Frente a esse contexto, o objetivo do presente estudo é trazer uma revisão bibliográfica acerca da resistência microbiana a antimicrobianos, abordando os principais patógenos de risco, informações e perspectivas sobre o tema.

1.2 Métodos

O presente estudo baseou-se em uma revisão bibliográfica narrativa acerca de estudos desenvolvidos sobre a resistência microbiana (*i.e.*, bactérias e fungos) e as perspectivas relacionadas ao tema. Por se tratar de uma revisão narrativa, não foram utilizados critérios específicos de busca e sistematização dos resultados.

A busca bibliográfica foi feita em bases de pesquisa como o “Google Scholar”; “PubMed”; “Science Direct”; “Elsevier”; “Eletronic Library Online (SCIELO)”, dentre outras, utilizando as palavras-chave “resistência antimicrobiana”; “resistência a antibióticos”; “Antimicrobial resistance”. Todos os estudos encontrados foram revisados e as informações de interesse foram extraídas para o desenvolvimento da narrativa textual.

1.2.1 Revisão de literatura

A resistência antimicrobiana é cada vez mais reconhecida como uma séria ameaça à saúde global, despertando atenção e vigilância de políticas globais. A resistência aos antibióticos tem sido comparada às alterações climáticas, visto que se trata de um problema global compartilhado entre todas as nações (RECHEL et al., 2018). Estima-se que, mundialmente, 700 mil pessoas morrem de infecções resistentes todos os anos (RECHEL et al., 2018). Em 2014 foi publicado um relatório desenvolvido por equipes de pesquisadores do Reino Unido com uma estimativa de que a resistência antimicrobiana causará 10 milhões de mortes por ano até 2050 (de KRAKER et al., 2016). Desde então, essa estimativa vem sendo amplamente reproduzida em estudos acerca da resistência antimicrobiana, apesar disso, essa conclusão é desacompanhada de ressalvas ou intervalos de confiança. Sabe-se que existe uma grande carga clínica e de saúde pública relacionada a resistência antimicrobiana, e que provavelmente aumentará ao longo do tempo e que ações urgentes são necessárias (de KRAKER et al., 2016).

A resistência acontece quando medicamentos antimicrobianos, sendo mais proeminente os antibióticos, mas também os antivirais, antifúngicos e medicamentos ativos contra parasitas, não conseguem eliminar por completo a carga de infecção, permitindo que os microrganismos se tornem resistentes a medicação utilizada, seja por mutação espontânea ou transferência de material genético de outros microrganismos através de plasmídeos, tornando os indivíduos descendentes cada vez mais resistentes (BROGAN & MOSSIALOS, 2016). Esse processo de resistência segue sendo incentivado pelo uso generalizado de antimicrobianos, especialmente na produção animal e por tratamentos incompletos ou má prescritos (BROGAN & MOSSIALOS, 2016).

O problema se agrava ainda mais pela falta do desenvolvimento de novos remédios antimicrobianos, sendo consequência do modelo dominante de formulação e comercialização de fármacos, pois da perspectiva comercial, o

melhor medicamento é aquele demandado para muitas pessoas e que irão utilizá-lo durante sua vida toda. Se tratando do cenário comercial, fabricantes de medicamentos possuem um tempo limitado para obter retorno sobre seu investimento, haja visto que sua patente irá expirar em algum momento, o que propulsiona o desafio de vender o máximo possível nesse período. Considerando os medicamentos antimicrobianos, a tendência é de que quanto mais forem vendidos em pouco tempo, maior a probabilidade de infecções apresentarem resistência, caindo assim a demanda pelo medicamento. Conseqüentemente a produção desses medicamentos pela indústria farmacêutica se torna pouco atraente e concentração de investimentos é voltada para o desenvolvimento de vacinas de doenças infecciosas (BROGAN & MOSSIALOS, 2016).

1.2.2 Principais patógenos causadores de infecções resistentes

Em 2013, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) publicou o primeiro relatório sobre as ameaças de infecções resistentes aos antibióticos, afirmando que a cada ano nos EUA cerca de 2 milhões de pessoas tiveram alguma infecção resistente a antimicrobianos, ocorrendo 23.000 óbitos (CDC, 2013). Em 2019 outro relatório foi publicado incluindo as últimas estimativas nacionais de mortes e infecções para 18 bactérias e fungos resistentes a antimicrobianos. As estimativas confirmam que mais de 2,8 milhões de infecções resistentes a antibióticos ocorrem nos Estados Unidos (EUA) a cada ano e são mais de 35.000 mortes relacionadas as infecções resistentes (CDC, 2019). No contexto do relatório, os microrganismos (*i.e.*, bactérias e fungos), estão divididos em duas principais categorias, de acordo com o nível risco a saúde humana, sendo i) Ameaças urgentes e ii) Ameaças graves.

1.2.2.1 Ameaças urgentes

Dentre o grupo de microrganismos considerados como ameaças urgentes, podem ser destacados o grupo *Acinetobacter* resistente aos carbapenêmicos. *Acinetobacter* é um grupo de bactérias encontradas naturalmente no ambiente, como no solo e na água. Embora existam muitas espécies, a principal responsável em causar infecções em seres humanos é *Acinetobacter baumannii* (CDC, 2019). As infecções por *Acinetobacter baumannii* podem ocorrer no sangue, trato urinário, em pulmões (pneumonia), ou em feridas em diferentes partes do corpo. Também podem coexistir no corpo humano sem causar infecções ou sintomas (CDC, 2019). As bactérias *Acinetobacter* são consideradas multirresistentes, pois além de apresentarem resistência aos antibióticos carbapenêmicos, também apresentam resistência a outros antibióticos (CDC, 2019). Só no ano de 2017 nos Estados Unidos (EUA), *Acinetobacter* resistente aos carbapenêmicos causou cerca de 8.500 infecções em pacientes hospitalizados e são estimadas 700 mortes. Por serem resistentes a muitos antibióticos, incluindo carbapenêmicos, o tratamento das infecções causadas por esse patógeno se torna difícil com os antibióticos disponíveis no mercado atualmente (CDC, 2019).

Outro patógeno considerado como ameaça urgente é *Candida auris*, um fungo emergente que apresenta uma séria ameaça a saúde global, pois apresenta resistência a vários medicamentos antifúngicos comumente usados para tratar infecções por *Candida*. Algumas cepas são resistentes a todas as três classes disponíveis de antifúngicos. É um patógeno difícil de ser identificado através dos métodos laboratoriais padrão, podendo ser erroneamente identificados em laboratórios sem tecnologia específica. Unidades de saúde em vários países relataram que *C. auris*

tem causado quadros graves de pacientes hospitalizados. Em alguns casos, essa levedura pode entrar na corrente sanguínea e se espalhar por todo o corpo, causando infecções invasivas graves (CDC, 2019).

No Brasil, o primeiro caso de infecção por *Candida auris* foi identificada em um paciente adulto internado em uma UTI de um hospital em Salvador, Bahia, devido a complicações da COVID-19 (ANVISA, 2020). Essa espécie de fungo na maioria dos casos não responde aos medicamentos antifúngicos comumente usados, tornando as infecções difíceis de serem tratadas. Pacientes que estão internados há longos períodos e submetidos a tratamentos especiais como a utilização de cateter venoso, ou que receberam anteriormente antibióticos ou medicamentos antifúngicos, parecem estar em maior risco de infecção por esse fungo (CDC, 2019).

Mais um patógeno em destaque como ameaça urgente no relatório é *Clostridioides difficile*, uma bactéria que causa diarreia e colite (inflamação do cólon). A maioria dos casos de *C. difficile* ocorre em pacientes que estão fazendo uso de antibióticos ou em algum tempo após a finalização do tratamento (CDC, 2019). Estima-se que nos EUA, ocorram quase meio milhão de infecções por *C. difficile* a cada ano. Além disso, cerca de 1 em cada 6 pacientes recuperados da infecção de *C. difficile* provavelmente irá se infectar novamente nas 2-8 semanas subsequentes. Uma em cada 11 pessoas com mais de 65 anos diagnosticadas com uma infecção por *C. difficile* associada aos cuidados de saúde morre no prazo de um mês (CDC, 2019). Esses fatores de risco estão associados a questão de que o uso de antibióticos além de combater infecções bacterianas, também pode combater os microrganismos bons que protegem o corpo contra infecções prejudiciais como, por exemplo, as infecções causadas por *C. difficile* (CDC, 2019).

1.2.2.2 Ameaças graves

Dentre o grupo de microrganismos considerados como ameaças graves, *Campylobacter* são bactérias que causam diarreia, sendo responsáveis por 1,3 milhões de doenças nos EUA a cada ano (SCALLAN et al., 2011). Atualmente, são descritas 26 espécies de *Campylobacter*, e *C. jejuni* é responsável pela maioria das infecções em seres humanos, seguida por *C. coli* (PATRICK et al. 2018). Os principais reservatórios de *Campylobacter* são aves, bovinos e suínos, no entanto, *Campylobacter* tem sido isolado de inúmeras outras espécies de animais e do ambiente, e a prevalência de diferentes espécies de *Campylobacter* em animais difere. A infecção pode se espalhar de animais para pessoas através de alimentos contaminados. As pessoas também podem se infectar através do contato com animais e seus ambientes, consumindo produtos contaminados como leite ou bebendo água contaminada (PATRICK et al. 2018).

Geralmente, pessoas com infecções por *Campylobacter* se recuperam naturalmente, mas algumas precisam de tratamento com antibióticos, como azitromicina e ciprofloxacina. No entanto, algumas espécies do grupo apresentam resistência a esses antibióticos, podendo dificultar o tratamento e até mesmo resultando em doenças mais graves. Assim, essas infecções podem levar a maiores custos de saúde e são uma séria ameaça a saúde pública (CDC, 2019). Estudos reforçam que viagens internacionais atuam como um fator de risco para infecções resistentes a antimicrobianos, especialmente entre pacientes com *C. coli*, e uma alta porcentagem de infecções resistentes ocorreu entre viajantes para a Ásia e América do Sul. Sabe-se que a resistência à ciprofloxacina é comum nessas regiões e parece estar aumentando (POLETT et al., 2012; POST et al. 2017; PATRICK et al., 2018), sendo uma preocupação,

visto que, é um medicamento comum no tratamento para diarreia em pessoas que retornaram de viagens (STEFFEN et al., 2015).

Também consideradas como ameaças graves, os Enterococos são bactérias que ocorrem naturalmente no intestino humano e no trato genital feminino, também são frequentemente encontrados no ambiente, como no solo e na água. Apesar de ocorrerem naturalmente no corpo humano, em determinadas situações essas bactérias podem causar sérias infecções, e apresentam resistência ao principal antibiótico usado no tratamento, a vancomicina (CDC, 2019). Os principais grupos de risco são pessoas que foram previamente tratadas com antibióticos, incluindo a vancomicina, por longos períodos; pessoas internadas em hospitais, que passaram por procedimentos cirúrgicos ou possuem dispositivos médicos inseridos em seus corpos (e.g., cateteres); pessoas com sistema imunológico enfraquecido, como pacientes internados em UTIs, ou em enfermarias de tratamento de câncer, por exemplo (CDC, 2019). A transmissão pode ocorrer através do contato com superfícies ou equipamentos contaminados, ou até mesmo pela disseminação de pessoa para pessoa através de mãos contaminadas (CDC, 2019). Em 2017, foram contabilizadas cerca de 54.500 infecções por Enterococos resistentes a vancomicina em pacientes hospitalizados e 5400 mortes estimadas nos EUA (CDC, 2019).

As bactérias *Pseudomonas aeruginosa* também são consideradas como patógenos de ameaças graves (CDC, 2019). *Pseudomonas* são bactérias comumente encontradas no ambiente, como no solo e na água. Dentre as várias espécies do gênero, a principal espécie causadora de infecções nos seres humanos é a *Pseudomonas aeruginosa*, que pode causar infecções no sangue, pulmões (pneumonia), ou outras partes do corpo após procedimentos cirúrgicos. Os principais grupos de risco são pessoas hospitalizadas que precisam do uso de respiradores; cateteres; que apresentam queimaduras ou feridas provenientes de cirurgias (CDC, 2019). O patógeno pode ser transmitido para pessoas em ambientes de saúde quando elas estão expostas à água ou solo contaminados com essas bactérias. Cepas resistentes dessas bactérias também podem se espalhar em ambientes de saúde de uma pessoa para outra por meio de mãos, equipamentos ou superfícies contaminadas (CDC, 2019).

Pseudomonas aeruginosa apresenta múltipla resistência aos antibacterianos comumente utilizados no tratamento e, em conjunto com a dificuldade em erradicar a doença em indivíduos infectados, são responsáveis por elevados índices de mortalidade e morbidade (MENDES et al., 2002; NEVES et al., 2011). Em 2017, *P. aeruginosa* multirresistente causou cerca de 32.600 infecções em pessoas hospitalizadas e 2.700 mortes estimadas nos EUA (CDC, 2019) e no Brasil, está entre os principais patógenos causadores de infecção nosocomial nos hospitais (NEVES et al., 2011).

Além do relatório publicado pela CDC, Murray e colaboradores em 2019, produziram uma revisão sistemática acerca da resistência antimicrobiana no cenário global (MURRAY et al., 2019). Foram mencionados pelos autores seis principais patógenos relacionados a óbitos por infecções resistentes: *Escherichia coli*, seguida por *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*. Juntos esses patógenos foram responsáveis por 929.000 mortes relacionadas a resistência antimicrobiana e 3,57 milhões de mortes associadas a resistência antimicrobiana em 2019 (MURRAY et al., 2019).

1.2.3 Resistencia antimicrobiana e a COVID-2019

A ameaça de infecções antimicrobianas piorou com o cenário da COVID-2019. Em 2020, primeiro ano de pandemia, mais de 29.400 pessoas vieram a óbito devido a infecções resistentes a antimicrobianos comumente associadas aos cuidados de saúde nos EUA (CDC, 2022). A presença de infecções no ambiente hospitalar foi mais observada, visto que os hospitais assistiam pacientes que necessitavam de aparelhos médicos como cateteres e ventiladores. As infecções e mortes associadas a resistência antimicrobiana aumentaram ao menos 15% nos hospitais de 2019 para 2020. O mesmo foi observado para patógenos resistentes aos antifúngicos, com destaque para o patógeno *Candida auris* que no ano de 2020 aumentou cerca de 60% (BADDLEY et al., 2021; CDC, 2022).

Antibióticos foram os principais medicamentos prescritos para pacientes com COVID-2019, mesmo que não apresentam eficácia para combate de vírus, era essencial para tratar as infecções associadas a COVID. Apesar dos antibióticos e antifúngicos salvarem vidas, sempre que são usados, podem contribuir para resistência antimicrobiana. Nos hospitais, aproximadamente metade dos pacientes hospitalizados receberam tratamento com ceftriaxona, que foi comumente prescrita com azitromicina, provavelmente refletindo a dificuldade em distinguir COVID-19 de quadros de pneumonia (CDC, 2022). A pandemia da COVID-19 reforçou a necessidade de parar a propagação de microrganismos antes que eles desenvolvam uma infecção. Isso inclui a necessidade do desenvolvimento de novos antibióticos, antifúngicos e vacinas para combater infecções que podem desenvolver a resistência antimicrobiana (CDC, 2022).

1.2.4 Planos de ação a resistência antimicrobiana

A resistência antimicrobiana é um problema de saúde única, impactando a saúde de seres humanos, animais, plantas e o meio ambiente. Com o intuito de prevenir e controlar a resistência aos antimicrobianos, o tema é tratado à nível global e nacional, requerendo um trabalho em conjunto de saúde humana, animal e ambiental (ANVISA, 2019). Para voltar atenção ao assunto, todos os anos ocorre a Semana Mundial de Conscientização sobre o uso de Antimicrobianos, entre os dias 18 e 24 de novembro, que reúne as autoridades mundiais para tratar sobre o tema.

No contexto nacional, existe o Plano de Ação Nacional para a Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos do Brasil (PAN-BR), que foi elaborado de acordo com os objetivos definidos pela aliança tripartite entre a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) e a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) e apresentados no Plano de Ação Global sobre Resistência aos Antimicrobianos. O objetivo geral desses planos é garantir que se mantenha a capacidade de tratar e prevenir doenças infecciosas com medicamentos seguros e eficazes, com qualidade assegurada, conscientizando os usuários sobre a forma responsável de utilização e que esses medicamentos sejam acessíveis a todos que necessitem (ANVISA, 2019).

1.3 Referências bibliográficas

ANVISA. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 11/2020 - Orientações para identificação, prevenção e controle de infecções por *Candida auris* em serviços de saúde. Brasília. 2020

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2022. OMS mobiliza países contra resistência microbiana. Disponível em: OMS mobiliza países contra resistência microbiana - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa (www.gov.br). Acessado em julho de 2023.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única. 2028-2022 (PAN-BR). Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

DE KRAKER, M. E. A., STEWARDSON, A. J., & HARBARTH, S. Will 10 million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050? PLOS Medicine, 13(11). 2016

OMS - Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2022.

BAEKESKOV, Erik et al. Antimicrobial resistance as a global health crisis. In: Oxford Research Encyclopedia of Politics. 2020.

BADDLEY, John W. et al. Coronavirus disease 2019–associated invasive fungal infection. In: Open forum infectious diseases. US: Oxford University Press, 2021.

BROGAN, David M.; MOSSIALOS, Elias. A critical analysis of the review on antimicrobial resistance report and the infectious disease financing facility. Globalization and health, v. 12, n. 1, p. 1-7, 2016.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention: Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; Disponível em:<<https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threatsreport/2019-ar-threats-report-508.pdf>>. Acessado em julho de 2023.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States, 2013. Disponível em: <[ar-threats-2013-508.pdf](https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf) (cdc.gov) >. Acessado em julho de 2023.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. Disponível em: <[cdc.gov/drugresistance/pdf/covid19-impact-report-508.pdf](https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/covid19-impact-report-508.pdf)>. Acessado em julho de 2023.

KAHN, L. One Health and the politics of antimicrobial resistance. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press. 2016.

KLEIN, E. Y., et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 115(15), E3463–E3470. 2018.

LAXMINARAYAN, R. Trans-boundary commons in infectious diseases. Oxford Review of Economic Policy, 32(1), 88–101. 2016.

MENDES, C. et al. Antimicrobial susceptibility in intensive care units: MYSTIC Program Brazil 2002. *Braz J Infect Dis*, v. 9, n. 1, p. 44-51. 2005.

MURRAY, Christopher JL et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, v. 399, n. 10325, p. 629-655. 2019.

NEVES, Patrícia R. et al. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 47, p. 409-420, 2011.

O'NEILL, Jim. *Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations*. 2016.

PATRICK, M. E. et al. Features of illnesses caused by five species of *Campylobacter*, foodborne diseases active surveillance network (FoodNet)–2010–2015. *Epidemiology & Infection*, v. 146, n. 1, p. 1-10, 2018.

POLLETT, S, et al. *Campylobacter* antimicrobial resistance in Peru: a ten-year observational study. *BMC Infectious Diseases*; 12: 193–200. 2012.

POST, A, et al. Antibiotic susceptibility profiles among *Campylobacter* isolates obtained from international travelers between 2007 and 2014. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2017.

RECHEL, Bernd (Ed.). *The role of public health organizations in addressing public health problems in Europe: the case of obesity, alcohol and antimicrobial resistance*. 2018.

SCALLAN, E, et al. Foodborne illness acquired in the United States – major pathogens. *Emerging Infectious Diseases*; 17(1): 7–15. 2011.

STEFFEN, R, HILL, DR, DUPONT, HL. Traveler's diarrhea: a clinical review. *Journal of the American Medical Association*; 313(1): 71–80. 2015.

WU, Z. Balancing food security and AMR. A review of economic literature on antimicrobial use in food animal production. *China Agricultural Economic Review*, 9(1), 14–31. 2017