

IMPACTO DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA NA SAÚDE PÚBLICA: revisão de literatura

Julia Martins Zobot¹

Maria Julia Pereira Campos²

Cibele Leon³

Rafael Rovares⁴

Gabriel Fernandes⁵

Larissa da Silva Joaquim⁶

Ana Paula de Medeiros Reginaldo⁷

Luísa Lemos Vieira⁸

Resumo: A resistência antimicrobiana como um pilar da *One Health*, é caracterizada pela capacidade do microrganismo impedir a atuação de um antimicrobiano. O processo de adaptação e modificação ocorre naturalmente na evolução dos seres vivos, denominado de mutação genética. No entanto, alguns fatores como o uso indiscriminado de antibióticos culminam na aceleração deste processo, tornando os microorganismos resistentes as medicações. Com a saúde global está ameaçada pela resistência antimicrobiana e diversos são os esforços a nível mundial. Denota-se que a busca da união da saúde única com a saúde humana, saúde animal e saúde ambiental previne tal evolução. O uso indiscriminado de antibióticos em na medicina veterinária tem sido um dos principais impulsionadores da crescente resistência a esses medicamentos. A prática de antibiótico terapia sem um controle prévio permite o acesso e a falta de informação culmina no uso incorreto. A crescente domesticação de cães e gatos com os seres humanos favorece este cenário. No entanto, as informações perante a resistência antimicrobiana na medicina veterinária de cães e gatos carecem de maiores esclarecimentos. Assim, objetiva-se avaliar a influência da resistência no contexto da medicina veterinária de cães e gatos.

Palavras-chave: One Health. Resistencia antimicrobiana. Saúde Pública.

¹ Aluna do Curso de Medicina Veterinária.

² Professora colaborador do curso de Medicina Veterinária.

³ Professora colaboradora do curso de Medicina Veterinária.

⁴ Professor colaboradora do curso de Medicina Veterinária.

⁵ Professor colaboradora do curso de Medicina Veterinária.

⁶ Professora colaboradora do curso de Medicina Veterinária.

⁷ Professora colaboradora do curso de Medicina Veterinária.

⁸ Professora orientadora do curso de Medicina Veterinária.

1 INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana (RAM) é uma mutação genética de bactérias, vírus, fungos e parasitas que ocorre ao decorrer do tempo e deixa de responder a medicações a quais eram susceptíveis anteriormente (Corrêa *et al.*, 2022). A utilização desenfreada de antibióticos juntamente com a administração incorreta é um dos fatores que levam à multiplicação de cepas resistentes (Nicolini *et al.*, 2008). A interação entre animais, humanos e meio ambiente promove a transferência de genes resistentes entre diferentes espécies, o que torna a RAM um importante desafio para saúde única (Adekanye *et al.*, 2020).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2023), estima-se que em 2019, a RAM foi diretamente responsável por 1,27 milhões de mortes, sendo uma das principais ameaças globais à saúde pública. Nos Estados Unidos da América (EUA), segundo o Centro de Controle de Prevenção de Doenças (*Centers for Disease Control and Prevention - CDC*), anualmente, ocorrem mais de 2,8 milhões de infecções resistentes a antibióticos (Watkins; Bonomo, 2020).

A disseminação da resistência antimicrobiana pode ocorrer em diversas formas entre animais e humanos: pelo contato direto, pela cadeia alimentar ou indiretamente pelo meio ambiente. Um importante propulsor da RAM é o uso de antimicrobianos na agricultura e na medicina veterinária, embora o uso desses medicamentos em animais de companhia seja significativamente menor do que em animais de produção, o contato próximo entre animais tratados, equipe veterinária, proprietários e suas famílias, e o público aumentou o risco de transmissão e infecção entre eles (Lloyd; Page, 2018).

A saúde animal e a saúde humana estão conectadas, visto que, os animais são responsáveis por 60-70% das infecções que acometem os humanos (Orand, 2012; Roken *et al.*, 2022), chamadas zoonoses. A Organização Mundial da Saúde Animal (OIE) contribuiu para a criação do conceito "*One Health*" e direcionou sua política estratégica para assegurar a saúde e o bem-estar dos animais em nível global (Orand, 2012).

É fato que a resistência antimicrobiana é uma grande preocupação mundial de saúde pública que aumenta as taxas de mortalidade e tornando infecções mais difíceis de serem combatidas (CFMV, 2023). O processo de resistência bacteriana é natural e ocorre devido a interação entre os microrganismos e o ecossistema (Marques; Santos; Costa, 2023). No entanto, a resistência antimicrobiana carece de maiores esclarecimentos, assim, objetiva-se realizar uma revisão a cerca da resistência antimicrobiana e saúde pública sob o ponto de vista da medicina veterinária.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), a resistência aos antimicrobianos (RAM) é definida como "a capacidade de um microrganismo impedir a atuação de um antimicrobiano", o que significa que, ao longo do tempo, os microrganismos passam por mutações e modificações que os tornam resistentes (FAO, 2021). Esse processo é parte de um mecanismo natural de adaptação dos microrganismos, que pode ocorrer por meio da aquisição de genes de resistência. No entanto, o uso indiscriminado de antimicrobianos acelera esse fenômeno, criando uma pressão seletiva que favorece a sobrevivência e proliferação de organismos resistentes (Greene, 2015).

Na medicina veterinária, o uso indiscriminado de antimicrobianos, muitas vezes sem a devida orientação de profissionais da área, é uma questão preocupante. É comum que esses medicamentos sejam comprados em locais como pet shops e lojas agropecuárias sem a exigência de prescrição médica e essa prática facilita o uso incorreto e excessivo, contribuindo para o aumento da resistência microbiana (Aquino, 2008).

Cães e gatos, por serem animais que convivem de maneira próxima aos seres humanos, podem desempenhar um papel importante na disseminação da resistência antimicrobiana, especialmente em ambientes urbanos, onde são muitas vezes tratados como membros da família (Miranda *et al.*, 2021). O uso de antimicrobianos nesses animais tem aumentado significativamente nos

últimos anos, muitas vezes sem a realização de exames laboratoriais, como culturas bacterianas e testes de sensibilidade aos antimicrobianos, antes de prescrever o tratamento. Essa prática, associada à falta de orientação adequada, contribui para o aumento das taxas de resistência entre as bactérias (Jerzsele; Pásztiné-Gere, 2015).

O aumento global da resistência a antibióticos ameaça o tratamento de infecções bacterianas comuns. O relatório *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS)* de 2022 revela a média feita em 76 países, sendo que, 42% das infecções são por *Escherichia coli* resistentes às cefalosporinas de terceira geração e 35% dos casos de *Staphylococcus aureus* à metilicina. *Klebsiella pneumoniae* também apresentam altos níveis de resistência que exploram o uso de antibióticos de última linha, como carbapenêmicos, para os quais a resistência está aumentando e conforme a eficácia desses medicamentos de último recurso são comprometidas com aumento dos riscos de infecções que não podem ser tratadas. Trata-se de um problema complexo, que exige ações coordenadas entre saúde humana, animal e ambiental. A abordagem “*One Health*” promove uma integração entre esses três setores, unindo partes interessadas para desenvolver, implementar e monitorar políticas e programas que combatam a resistência antimicrobiana (WHO, 2023).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A RAM é uma grave ameaça à saúde global, estima-se que anualmente seja responsável por 700 mil mortes em todo o mundo, com projeções que indicam que esse número poderá chegar a 10 milhões por ano até 2050 (O'Neill, 2014). Estudos mostram que mais de 70% das bactérias patogênicas são resistentes a pelo menos um antibiótico. Essa propagação global, combinada com a escassez de novos medicamentos, traz um quadro alarmante para a saúde mundial. A aprovação de novos antibióticos caiu 90% nas últimas três décadas, evidenciando a urgência de encontrar soluções para esse problema (Watkins; Bonomo, 2020).

Em 2019, seis patógenos foram responsáveis por mais de 250 mil mortes associadas à RAM: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*

pneumoniae, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, esses seis patógenos foram responsáveis por 929 mil de 1,27 milhões de mortes atribuíveis à RAM (Murray *et al.*, 2022). A prevalência desses patógenos em infecções clínicas reforça a importância de protocolos rígidos de uso de antimicrobianos e de práticas de higiene e prevenção nas áreas de saúde.

Um estudo realizado na África do Sul com médicos veterinários mostrou que 12% dos pequenos animais chegam à clínica tendo sido tratados previamente por seus proprietários. A pesquisa também apontou um uso indiscriminado de antibióticos, com 91,16% dos veterinários reportando a prescrição empírica desses medicamentos, sem a realização de um antibiograma para identificar o agente causador da infecção e sua susceptibilidade aos antibióticos. Essa prática, associada ao uso "*off-label*" de medicamentos, ou seja, uso de medicamentos para finalidades não aprovadas, pode contribuir para o desenvolvimento de resistência bacteriana, tornando as infecções cada vez mais difíceis de tratar (Chipangura *et al.*, 2017).

No Brasil, a situação da RAM é agravada pela escassez de pesquisas locais, Costa (2016) destaca a necessidade de um maior investimento em pesquisas nacionais para identificação de especificidades dos patógenos e as condições locais do país para o desenvolvimento de protocolos mais adequados, visto que hoje, as diretrizes para o controle de doenças infecciosas se baseiam em documentos internacionais, como a *Food and Drug Administration (FDA)*, *Center for Disease Control (CDC)*, *World Health Organization (WHO)* e o *National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)*. A implementação de estudos locais e a adaptação de diretrizes ao cenário epidemiológico nacional são fundamentais para compreender a situação atual.

2.3 FISIOPATOLOGIA

A resistência antimicrobiana (RAM) é um processo natural que ocorre ao decorrer do tempo por meio de mutações genéticas em patógenos. No entanto, a disseminação vem sendo acelerada devido ao uso indevido de antimicrobianos (WHO, 2023). As interfaces entre humanos, animais e o meio

ambiente são pontos críticos para a troca de microrganismos resistentes a antimicrobianos e seus genes de resistência (Hassell *et al.*, 2019). Além disso, os antimicrobianos são frequentemente liberados no meio ambiente em decorrência de seu uso intensivo, contribuindo para o surgimento de cepas resistentes (Guo *et al.*, 2017; Le *et al.*, 2018).

A RAM pode ser dividida em intrínseca, adquirida e adaptativa. A intrínseca refere-se à habilidade de um microrganismo sobreviver na presença de agentes antimicrobianos, devido às suas características genéticas, enquanto a resistência adquirida surge a partir de mutações genéticas (Mathur; Singh, 2005) ou através da obtenção de material genético exógeno, por meio da transferência horizontal de genes, que é um mecanismo de recombinação genética, que pode ocorrer através de três mecanismos: transformação, transdução e conjugação (Holmes *et al.*, 2016; Munita; Arias, 2016).

Na transformação, bactérias captam fragmentos de DNA livre presentes no ambiente, que podem ser oriundos de cromossomos, plasmídeos ou bacteriófagos. Esse DNA incorporado se integra ao genoma da bactéria receptora, modificando suas características. No entanto, apenas algumas bactérias têm a capacidade natural de realizar esse processo, que depende da ativação de genes específicos responsáveis pela produção de proteínas na superfície celular. Essas proteínas facilitam a captura e integração do DNA, e sua expressão é induzida por condições ambientais favoráveis. A **transdução** é mediada por bacteriófagos, que transferem material genético entre uma célula doadora e outra receptora. Já na **conjugação**, o DNA é transferido diretamente entre duas bactérias por contato físico, onde um plasmídeo é transferido da célula doadora para a receptora, esse mecanismo pode transferir múltiplos genes de resistência de uma só vez, facilitado por elementos genéticos móveis (Mathur e Singh, 2005; Christaki, Marcou, Tofarides, 2019; Lima, Bejamim, Santos, 2017).

A resistência adaptativa, por sua vez, ocorre por ajustes na expressão gênica em resposta a mudanças ambientais, sem necessidade de mutações genéticas irreversíveis. Esse processo gera variações na expressão gênica, no qual favorece a resistência (Motta *et al.*, 2015). O mecanismo de transferência horizontal de genes e mutação genética permitem que as bactérias criem formas de defesa que bloqueiam a ação dos antibióticos (Silva, 2019).

Os principais mecanismos de resistência foram divididos de acordo com a forma de inativação do antibiótico: (1) inativação enzimática, (2) alteração do sítio alvo, (3) sistemas de efluxo, (4) alteração da permeabilidade da membrana externa, (5) formação de biofilmes. Na inativação enzimática, a resistência antimicrobiana ocorre quando as bactérias produzem enzimas capazes de degradar ou neutralizar esses fármacos (Costa; Júnior, 2017). Este processo envolve três tipos principais de reações: hidrólise, transferência de grupos químicos e oxirredução (Costa, 2016). Um exemplo clássico desse mecanismo é a produção de β -lactamase, uma enzima que hidrolisa o anel β -lactâmico presente em penicilinas e cefalosporinas, que leva a perda da ação do antimicrobiano sobre a bactéria (Kumar; Varela, 2013). As β -lactamases de espectro estendido (ESBLs), que conferem resistência a diversas penicilinas e cefalosporinas de terceira geração, são frequentemente encontradas em bactérias como *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* (Blair et al., 2015).

Outro mecanismo de resistência é a modificação do sítio-alvo do antibiótico, caracterizada pela redução ou falta de compatibilidade entre o fármaco e seu local de ação. Essas alterações podem ocorrer devido a modificações estruturais nas bactérias, bem como interferências na síntese de proteínas e DNA (Teixeira; Figueiredo; França, 2019).

As bombas de efluxo são proteínas presentes na membrana bacteriana que atuam como mecanismos de defesa, expulsando antibióticos e outras substâncias tóxicas para o meio extracelular. Esses sistemas podem ser codificados por genes cromossômicos ou adquiridos por plasmídeos (Costa; Junior, 2017). Em bactérias gram-negativas, os sistemas de efluxo são frequentemente mais complexos, envolvendo múltiplas proteínas e formando canais de efluxo através da membrana externa. A atividade desses sistemas pode ser inespecífica, conferindo resistência a diferentes classes de antibióticos, ou específica para determinados fármacos. A hiperexpressão ou a aquisição de novos genes de efluxo pode aumentar significativamente a capacidade das bactérias em resistir a múltiplos antibióticos. Esse mecanismo é um dos principais fatores contribuindo para a disseminação da resistência antimicrobiana, tanto em bactérias gram-positivas quanto gram-negativas (Baptista, 2013).

A alteração da permeabilidade da membrana é um mecanismo crucial de resistência bacteriana, especialmente em gram-negativas, que possuem uma membrana externa adicional. Os antibióticos podem entrar nas bactérias por difusão simples, facilitada por porinas (proteínas de membrana) ou por outros mecanismos. Em gram-negativas, a redução da permeabilidade ocorre frequentemente por alterações na estrutura das porinas ou perda dessas proteínas, diminuindo a entrada de antibióticos como β -lactâmicos e fluoroquinolonas. Mudanças na composição de lipopolissacarídeos (LPS) e na estrutura das porinas podem reduzir a permeabilidade a antibióticos em ambas as gram-positivas e gram-negativas. Bactérias como *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* e *P. aeruginosa* frequentemente utilizam esse mecanismo para resistir a antibióticos (Baptista, 2013; Dzidic *et al.*, 2008).

A formação de biofilmes consiste no agrupamento de bactérias em superfícies e criando pequenas colônias envoltas em uma matriz extracelular de proteínas e polissacarídeos. Essa estrutura protege as bactérias contra a ação de múltiplos agentes antimicrobianos, tornando o tratamento de infecções mais desafiador (Souza *et al.*, 2011).

Esses mecanismos de resistência, incluindo a inativação enzimática, a modificação do alvo, as bombas de efluxo, a alteração da permeabilidade e a formação de biofilmes, permitem que as bactérias adquiram resistência a múltiplos antibióticos, levando ao fenômeno conhecido como resistência cruzada, onde uma cepa se torna resistente a vários antibióticos da mesma classe ou até mesmo de classes diferentes (Silva, 2019).

O uso indiscriminado de antibióticos em cães e gatos tem sido um dos principais impulsionadores da crescente resistência a esses medicamentos na medicina veterinária. A falta de critérios precisos para a prescrição de antibióticos, muitas vezes sem a realização de exames que identifiquem o agente infeccioso e sua susceptibilidade aos fármacos, tem levado à seleção de bactérias cada vez mais resistentes. Essa situação é particularmente preocupante em ambientes hospitalares veterinários, onde a ausência de protocolos rigorosos de controle de infecção facilita a disseminação de microrganismos multirresistentes (WHO, 2021). A crescente incidência de infecções hospitalares em pequenos animais, está diretamente ligada à

complexidade dos cuidados intensivos oferecidos nesses ambientes. A utilização frequente de dispositivos invasivos, como cateteres e sondas, a prolongada internação de animais, o uso inadequado de antimicrobianos, a realização de cirurgias e o emprego de medicamentos imunossupressores criam um ambiente propício para o desenvolvimento de infecções. Essa combinação de fatores torna os hospitais veterinários um foco importante para a disseminação de microrganismos resistentes a antibióticos (Arias *et al.*, 2013).

A duração do tratamento antimicrobiano é outro fator crucial a ser considerado. Embora a prática de prolongar a terapia tenha sido amplamente recomendada para prevenir a resistência bacteriana, estudos recentes, como o de Huttner *et al.* (2013), sugerem que essa abordagem pode, na verdade, intensificar a pressão seletiva sobre as bactérias, favorecendo o surgimento de cepas resistentes. Essa descoberta desafia a noção de que a terapia prolongada é sempre a melhor opção e ressalta a necessidade de uma abordagem mais individualizada para cada caso, considerando fatores como o tipo de infecção, o patógeno envolvido e o estado imunológico do paciente.

2.4 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

A falta de diagnósticos rápidos e acessíveis nos ambientes de saúde contribui para o uso indiscriminado de antibióticos. A identificação precisa do agente etiológico e a detecção de resistência antimicrobiana são cruciais para otimizar o tratamento e conter a disseminação de microrganismos resistentes (Vasala, Hytonen, Laitinen, 2020).

Por muitos anos, o padrão ouro para o diagnóstico de infecções bacterianas era o cultivo de microrganismos em meios de cultura, seguidos de testes bioquímicos para identificação de espécies (Tsalik, Bonomo, Fowler, 2018). Trata-se de um diagnóstico com boa especificidade (Ozenci *et al.*, 2018), mas que apesar de eficaz, é um processo demorado, exigindo de 24 a 72 horas para o crescimento de bactérias e 18 a 24 horas para a sua identificação (Tenover, 2018).

As tecnologias moleculares, em especial a reação em cadeia polimerase (PCR), transformaram o diagnóstico de doenças infecciosas ao reduzir o tempo

de diagnóstico de dias para algumas horas, pois, permite identificar agentes infecciosos sem cultivo prévio (Yoshida, Iguchi, Kikuchi, 2016; Lecuit, Eloit, 2015).

2.5 CONTROLE E PREVENÇÃO

A Organização Mundial de Saúde Animal (WOAH) e a OMS ressaltam a importância do uso e prescrição dos medicamentos de forma correta e no investimento contínuo na educação dos profissionais da área (WOAH, 2024). A proximidade entre os animais de companhia e seus proprietários vem favorecendo a transmissão de patógenos, reforçando a necessidade de uma abordagem integrada baseada no conceito de Saúde única. Esse conceito sugere que a saúde humana, animal e ambiental está interligada, tornando a RAM uma prioridade (Meira, 2024).

Para enfrentar essa questão de forma eficaz, programas de controles de infecções em hospitais e clínicas veterinárias podem ser implementados. A WOAH realiza campanhas de conscientização sobre o uso consciente de antibióticos, propondo cinco diretrizes fundamentais: uso apenas sob prescrição, apenas quando necessário, dosagem adequada, observância do tempo de tratamento e a integração com práticas adequadas de gestão e higiene (WOAH, 2024).

A seleção adequada de um antimicrobiano é crucial para o sucesso do tratamento infeccioso. A abordagem pode ser empírica, ou seja, baseada em hipóteses sobre o agente causador e o local da infecção. No entanto, a confirmação diagnóstica por meio de exames laboratoriais e a realização de testes de sensibilidade são fundamentais para garantir a escolha do antimicrobiano mais eficaz. Ao definir o tratamento, é preciso levar em conta características individuais do paciente, como idade, função renal e hepática, estado imunológico e histórico de uso de antibióticos. Além disso, o perfil farmacocinético e farmacodinâmico do medicamento, sua segurança, custo e facilidade de administração devem ser cuidadosamente avaliados. A escolha inadequada do antimicrobiano pode levar ao fracasso terapêutico, à disseminação de microrganismos resistentes e ao aumento de complicações (Brasil, 2022).

O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), disponibiliza um Guia de Uso Racional de Antimicrobianos para Cães e Gatos que destaca a importância do Médico Veterinário seguir as diretrizes da Organização Mundial de Saúde Animal (OIE). A OIE classifica os antibióticos em três categorias de acordo com sua importância para a saúde animal e humana. Os antibióticos críticos, como as fluoroquinolonas e as cefalosporinas de terceira e quarta geração, são considerados indispensáveis para o tratamento de infecções bacterianas graves, pois são eficazes contra uma ampla variedade de bactérias. No entanto, o uso indiscriminado desses medicamentos pode levar ao desenvolvimento de resistência bacteriana. Por isso, o Guia recomenda que o uso desses antibióticos seja restrito a casos específicos, somente após a confirmação do diagnóstico por meio de culturas e testes de sensibilidade (OIE, 2018).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência antimicrobiana como um dos pilares da Saúde Única no contexto da One Health** é uma abordagem integrada entre a saúde humana, a saúde animal e a saúde ambiental. Essa perspectiva considera que a saúde de cada um desses componentes está intrinsecamente ligada e que a saúde global está ameaçada por este fator. A filosofia One Health é especialmente relevante em contextos como a resistência antimicrobiana, doenças zoonóticas e segurança alimentar. Na medicina veterinária de cães e gatos o uso indiscriminado de antibióticos eleva o grau de adaptação e mutação genética dos microorganismos. Dessa maneira, sugere-se que as intervenções de combate a resistência antimicrobiana seja prioridade a nível mundial.

REFERÊNCIAS

ADEKANYE, Usman O. *et al.* Knowledge, attitudes and practices of veterinarians towards antimicrobial resistance and stewardship in Nigeria. **Antibiotics**, 2020, 9(8). p. 453. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics9080453>. Acesso em: 10 jun. 2024.

ARIAS, M. V. B.; AIELLO, G.; BATTAGLIA, L. A.; Freitas, J. C. Estudo da ocorrência de infecção hospitalar em cães e gatos em um centro cirúrgico

veterinário universitário. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 33, 2013. p. 771-779. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2013000600014>. Acesso em: 10 jun. 2024.

BAPTISTA, M. G. F. M. Mecanismos de resistência aos antibióticos. Monografia (Dissertação de Mestrado) - Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa, 2013.

BLAIR, J. M. *et al.* Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature**, 13. 2013. p. 42- 51.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Guia de uso racional de antimicrobianos para cães e gatos. Brasília: Secretaria de Defesa Agropecuária, 2022. 110p.

CHRISTAKI, E.; MARCOU, M.; TOFARIDES, A. Resistência antimicrobiana em bactérias: mecanismos, evolução e persistência. **J Mol Evol**, 88, 2020. p. 26–40. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00239-019-09914-3>. Acesso em: 10 jun. 2024.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA. Resistência bacteriana na Medicina Veterinária é tema de simpósio gratuito na USP, 2023. Disponível em: <https://www.cfmv.gov.br/resistencia-bacteriana-na-medicina-veterinaria-e-tema-de-simposio-gratuito-na-usp/>. Acesso em: 10 jun. 2024.

CORRÊA, Juliana Silva *et al.* Antimicrobial resistance in Brazil: an integrated research agenda. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, 56, 2022. p. 1-3. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1980-220x-reeusp-2021-0589>. Acesso em: 10 jun. 2024.

COSTA, A. L. P.; JUNIOR, A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, 7(2), 2022. p. 45-57.

COSTA, A.L.P. **Resistência bacteriana aos antibióticos**: uma perspectiva do fenômeno biológico, suas consequências e estratégias de contenção. 63 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biologia) – Curso de Ciências Biológicas, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, UNIFAP. 2016.

COURVALIN P. Transferência de genes de resistência a antibióticos entre bactérias gram-positivas e gram-negativas. **Antimicrob. Agents Chemother**, 38, 2013. p. 1447–1451.

DZIDIC, S.; SUSKOVIC, J.; KOS, B. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: biochemical and genetic aspects. **Food Technology and Biotechnology**, 46 (11), 2008. p. 11-21.

FAO - Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura. **Resistência antimicrobiana**. 2021.

GREENE, C.E.; BOOTHE, D.M. Quimioterapia antibacteriana. Doenças infecciosas em cães e gatos. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020. p. 623-73.

GUO, Jianhua *et al.* Metagenomic analysis reveals wastewater treatment plants as hotspots of antibiotic resistance genes and mobile genetic elements. **Water Research**, 123, 2017. p. 468–478. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.07.002>.

HASSELL, James M. *et al.* Clinically relevant antimicrobial resistance at the wildlife–livestock–human interface in Nairobi: an epidemiological study. **The Lancet Planetary Health**. 3(6), 2019. p. 259–269. [http://dx.doi.org/10.1016/s2542-5196\(19\)30083-x](http://dx.doi.org/10.1016/s2542-5196(19)30083-x).

HOLMES, Alison H. *et al.* Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. **The Lancet**, 387 (10014). 2016. p.176-187. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0).

Huttner, A., *et al.* Antimicrobial resistance: a global view from the 2013. World Healthcare – Associated Infections Forum. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, 2, 2013. p.1-13. <https://doi.org/10.1186/2047-2994-2-1>.

JERZSELE, Á; PÁSZTINÉ-GERE, E. Evaluating synergy between marbofloxacin and gentamicin in *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from dogs with otitis externa. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 62(1).2013. p. 45-55. <https://doi.org/10.1556/amicr.62.2015.1.4>.

KUMAR, S., VARELA, M. F. Molecular Mechanisms of bacterial Resistance to antimicrobial Agents. *Microbial Pathogens and strategies for Combating Them: Science, technology and education*, 2013. p. 522-534.

LECUIT, M., ELOIT, M. The potential of whole genome NGS for infectious disease diagnosis. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, 2015, v. 15, Issue 12, pp. 1517–1519. Taylor and Francis. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1111140>. Acesso em: 23 jun. 2024.

LIMA, C. C.; BENJAMIM, S. C. C.; SANTOS, R. F. S. Mecanismo de resistências bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. **CuidArte Enfermagem**, 11(1), 2017. p. 105-113.

LLOYD, D. H.; PAGE, S. W. Antimicrobial stewardship in veterinary medicine. **Microbiology Spectrum**, 6, (3), 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0023-2017>. Acesso em: 23 jun. 2024.

MARQUES, G. R; SANTOS, A. C. C.; COSTA, M. T. Resistência bacteriana na medicina veterinária e implicações com a saúde pública. **Vet. e Zootecnia**, 30, 2023. p. 001-012.

MATHUR S.; SINGH, R. Resistência a antibióticos em bactérias lácticas alimentares: uma revisão. **Int. J. Microbiol Alimentar**, 105, 2017. p. 281–295. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2005.03.008>. Acesso em: 23 jun. 2024.

MEHROTRA, T. *et al.* Antimicrobial resistance heterogeneity among multidrug-resistant gram-negative pathogens: phenotypic, genotypic, and proteomic analysis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 120, (33), 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.2305465120>. Acesso em: 23 jun. 2024.

MEIRA, J.; VIEIRA, F. Resistência antimicrobiana em hospitais veterinários no Brasil. **Enciclopédia Biosfera**, 21(48), 2024.

MIRANDA C. *et al.* Impact of European pet antibiotic use on *enterococci* and *staphylococci* antimicrobial resistance and human health. **Future Microbiol**, 16, 2021. p. 185-201. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0119>.

MOTTA S., Cluzel P., ALDANA M. Adaptive Resistance in Bacteria Requires Epigenetic Inheritance, Genetic Noise, and Cost of Efflux Pumps. **Plos One**, 10(3), 2015. p. 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118464>.

MUNITA J. M.; ARIAS C. A. Mecanismos de resistência a antibióticos. **Microbiol Spectr**, 4(2), 2016. p. 1–37. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>.

MURRAY, C. J. *et al.* Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The Lancet**, 399(10325), 2022. p. 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).

NICOLINI, P. *et al.* Fatores relacionados à prescrição médica de antibióticos em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo. **Ciência & Saúde Coletiva**, 13, 2008. p. 689–696. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232008000700018>.

OIE. **List of antimicrobials of veterinary importance**. [Documentação OIE]. Organização Mundial de Saúde Animal, 2018.

ORAND, J. P. Antimicrobial resistance and the standards of the World Organisation for Animal Health. **Revue Scientifique Et Technique de L'Oie**, 31(1), 2012. p. 335-342. <http://dx.doi.org/10.20506/rst.31.1.2120>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **A partir de agora, a "Semana Mundial de Conscientização sobre o Uso de Antimicrobianos" (WAAW, em inglês) será chamada de "Semana Mundial de Conscientização sobre a RAM**. 2023.

ÖZENCI, V., *et al.* Demise of Polymerase Chain Reaction/Electrospray Ionization-Mass Spectrometry as an Infectious Diseases Diagnostic Tool.

Clinical Infectious Diseases, 66(3), 2018. p. 452–455.
<https://doi.org/10.1093/cid/cix743>.

RENTSCHLER, S.; KAISER, L.; & DEIGNER, H. P. Emerging options for the diagnosis of bacterial infections and the characterization of antimicrobial resistance. **International Journal of Molecular Science**, 22(1), 2021. p. 1–29..
<https://doi.org/10.3390/ijms22010456>.

RØKEN, M., *et al.* Antimicrobial resistance - Do we share more than companionship with our dogs?. **Journal of Applied Microbiology**, 133(2), 2022. p.1027–1039. <https://doi.org/10.1111/jam.15629>.

SILVA DE AQUINO, D. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? **Ciência & Saúde Coletiva**, 13, 2008. p.733-736.
<http://dx.doi.org/10.1590/s1413-81232008000700023>.

SILVA, R. A. **A resistência a antimicrobianos**: revisão sobre o uso de antibióticos em animais e a resistência em humanos. Dissertação (Mestrado) - Fundação Oswaldo Cruz, 2019.

SOUZA, C., BOTELHO, C., OLIVEIRA, R. Nanotechnology Applied to Medical Biofilms Control. *Science Against Microbial Pathogens: Communicating Current Research and Technological Advances*, 2008. p. 878-888.

TENOVER, F. C. The role for rapid molecular diagnostic tests for infectious diseases in precision medicine. **Expert Review of Precision Medicine and Drug Development** Vol. 3, Issue 1, 2018. pp. 69–77.
<https://doi.org/10.1080/23808993.2018.1425611>.

TEXEIRA, R. A., FIGUEIREDO, A. F. C., FRANÇA, R. F. (2019). Resistência Bacteriana Relacionada ao uso de Antibióticos. **Revista Saúde em Foco**, 11, 2018. p. 853-875.

TSALIK, E. L., BONOMO, R. A., FOWLER, V. G. New Molecular Diagnostic Approaches to Bacterial Infections and Antibacterial Resistance. **Annual Review of Medicine**, 69, 2018. p.379–394. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052716-030320>.

VASALA, A.; HYTÖNEN, V. P., LAITINEN, O. H. Modern tools for rapid diagnostics of antimicrobial resistance. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, 2020. Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00308>.

WATKINS, R. R.; BONOMO, R. A. Overview: the ongoing threat of antimicrobial resistance. **Infectious Disease Clinics of North America**, 34(4), 2020. p. 649–658. <https://doi.org/10.1016/J.IDC.2020.04.002>.

WHO - World Health Organization. **Antibacterial agents in clinical and preclinical development**, 2021.

WHO - World Health Organization. **Resistência antimicrobiana**, 2023.

WOAH -World Organization for Animal Health. **WOAH calls for continued vigilance amidst rise of antimicrobial use in animals**, 2024.

YOSHIDA, A.; IGUCHI S.; KIKUCHI K. Translational Applications of Diagnostics of Infectious Diseases using Infectomics Approaches in Clinical Settings. **Journal of Bacteriology & Mycology**, 3, 4, 2021.
<https://doi.org/10.15406/jbmoa.2016.03.00071>.