

Impactos da utilização de antimicrobianos na resistência antimicrobiana: uma revisão de literatura com abordagem da saúde única

Wêslley Natam Martins Almeida^{1*}, Ricardo Vinicius Duarte Cavalcanti², Malena Leite Watts², Celso Barbosa Neves Júnior², Rubens Emanuel Tavares da Rocha³

¹Mestre em Biociência Animal, Professor do Núcleo de Medicina Veterinária, Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA, Brasil (*Autor correspondente: wesley.almeida@grupounibra.com)

²Bacharéis em Medicina Veterinária, Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, Brasil.

³Doutor em Biologia Aplicada à Saúde, Professor do Núcleo de Medicina Veterinária, Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA, Brasil.

Histórico do Artigo: Submetido em: 28/05/2023 – Revisado em: 05/07/2023 – Aceito em: 05/09/2023

RESUMO

Substâncias com propriedades antimicrobianas têm sido utilizadas na medicina há séculos, porém com o avanço tecnológico, novas substâncias capazes de combater os microrganismos foram sendo descobertas, como a penicilina, considerada como o grande marco no tratamento das infecções bacterianas. Em paralelo ao aumento do número de fármacos, passou-se a observar características relacionadas a sensibilidade das bactérias, onde diferentes cepas de microrganismos de uma mesma espécie eram sensíveis a um fármaco, quanto outras eram resistentes à sua ação, evidenciando-se o fenômeno da resistência antimicrobiana (RAM). Embora o desenvolvimento da RAM seja um fenômeno natural dos microrganismos, está ocorrendo uma maior pressão seletiva por fatores que favorecem sua disseminação, o que levou a criação de planos de ações em todo o mundo. A partir da busca bibliográfica foram selecionados um total de 51 artigos, dos quais, 33 foram utilizados na elaboração do presente trabalho. Nesse sentido, o presente trabalho aborda o conceito de “Saúde única” ou *One Health* (OH), como uma perspectiva integrativa e multissetorial, onde é instigada a atuação de setores relacionados à saúde de pessoas, animais e dos ecossistemas a trabalharem de forma conjunta para mitigar as ameaças à saúde pública local e global. Hoje, prevê-se que a RAM ofereça riscos à saúde pública em todo o mundo, pois o uso indiscriminado e inadequado de antibióticos acelerou a resistência a múltiplas drogas, necessitando de uma abordagem como a *One Health* para conter esse cenário.

Palavras-Chaves: saúde pública; resistência bacteriana; política pública.

Impacts of the use of antimicrobials on antimicrobial resistance: a literature review in one health approach

ABSTRACT

Substances with antimicrobial properties have been used in medicine for centuries, but with technological advances, new substances capable of fighting microorganisms have been discovered, such as penicillin, considered a major milestone in the treatment of bacterial infections. Parallel to the increase in the number of drugs, characteristics associated with bacterial sensitivity began to be identified, where certain strains of microorganisms of the same species were susceptible to a drug, while others were resistant, demonstrating the phenomena of Antimicrobial Resistance (AMR). Although AMR is a natural phenomenon of microbes, higher selective pressure is occurring due to factors that encourage its spread, leading to the creation of action plans around the world. From the bibliographic search, a total of 51 articles were selected, of which 33 were used in the elaboration of this work. In this regard, the current work tackles the concept of "One Health" (OH), as an integrative and multisectoral strategy in which sectors related to human, animal, and ecosystem health collaborate to alleviate threats to local and global public health. Today, AMR is predicted to pose risks to global public health as the widespread overuse and misuse of antibiotics has accelerated multidrug resistance, necessitating an approach like One Health to contain this scenario.

Keywords: public health; bacterial resistance; public policy.



1. Introdução

O advento dos antibióticos permitiu o desenvolvimento mais rápido de mecanismos de mutação relacionados a bactérias. Microrganismos expostos a medicações antibióticas naturalmente sofrem modificações de forma aleatória nos seus códigos genéticos para combater o medicamento. Essas modificações, por sua vez, são repassadas no código genético do microrganismo e fazem com que, a longo prazo, o acúmulo dessas adaptações de sobrevivência possam gerar o desenvolvimento da resistência antimicrobiana (RAM) (Lomazzi *et al.*, 2019).

No contexto global, observa-se que a RAM impactou na criação de duas eras: a primeira, pré-agente antimicrobiano; e, a segunda, pós-agente antimicrobiano, agravada pelo fato de que agentes antimicrobianos de última geração podem demonstrar ineficiência no tratamento de infecções causadas por cepas resistentes a múltiplas drogas de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (Matar *et al.*, 2020).

No Brasil, a criação do Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única 2018-2022 sugere que, embora de maneira tardia, houve a oficialização de uma estratégia no tema (Brasil, 2019).

Podemos definir Saúde Única ou *One Health* (OH) como uma abordagem integrativa e unificadora que tem como objetivo melhorar de forma sustentável a saúde humana, animal e ambiental. Na abordagem em OH, de forma multidisciplinar e multisetorial, é instigada a atuação de vários setores relacionados à saúde de pessoas, animais e dos ecossistemas para trabalharem de forma conjunta e mitigar ameaças à saúde pública local e global (Organização Mundial da Saúde, 2022).

Sobre o problema, Lomazzi *et al.* (2019), observam que “os desafios globais de saúde pública não são lineares e [...] são necessárias abordagens multifacetadas e com várias partes interessadas”. Nesse sentido, o presente trabalho pretende analisar como a partir da abordagem em saúde única pode-se avaliar o impacto do uso de antimicrobianos, especificamente os chamados antibióticos, na resistência antimicrobiana. Como hipótese, entende-se que a multidisciplinaridade e multisetorialidade da abordagem em OH podem ser fatores-chave para lidar com os impactos provenientes da RAM e auxiliar na contenção dessa problemática em escala local e global.

O presente trabalho se justifica diante da crescente emergência em saúde pública que a RAM vem se tornando em escala nacional e mundial. Nesse sentido, mesmo já havendo sistemas de vigilância em países do norte global, Thakur e Gray (2019) afirmaram que os diversos patógenos ultrapassam as fronteiras internacionais, o que significa que o surgimento de casos de resistência em um país específico pode representar um perigo global. Esses autores ainda salientam o expressivo risco em relação à RAM que países em desenvolvimento estão correndo, porque, além dos desafios relacionados à saúde pública, também há o aumento da produção intensiva de animais em locais com saneamento inadequado (Thakur e Gray, 2019).

Entende-se que o impacto da RAM é tão expressivo que O'Neill (2016) pontua que, em 2050, 10 milhões de vidas humanas estariam em risco por ano, caso a RAM não esteja controlada. Atualmente, o fluxo relacionado ao aumento de casos de RAM tem relação direta com o acréscimo de 65%, entre 2000 e 2015, do uso de antibióticos em seres humanos nos 76 países avaliados por Klein *et al.* (2018). Van Boeckel *et al.* (2015) observa o caso do uso de antibióticos em animais, relatando que, em 2010, mesmo havendo a administração de mais de 63.000 toneladas de antimicrobianos, a projeção é que até 2030 haja um aumento de 67% nesse consumo.

Observa-se, portanto, que o profissional da medicina veterinária, nesse âmbito, também precisa ser considerado no processo de combate à resistência antimicrobiana para estratégias integrativas de controle no uso de antimicrobianos com finalidade de preservar a saúde pública. Avalia-se a resistência antimicrobiana, lida por uma perspectiva transdisciplinar, como *case* para estudo de um elemento de conexão entre a saúde animal, humana e ambiental, de acordo com a bibliografia a ser apresentada, e como as estratégias apresentadas podem contribuir para o amadurecimento de políticas públicas integrativas em saúde. Nesse sentido, examina-se o potencial da combinação entre diferentes atores em saúde, com foco na medicina veterinária, para a

modificação do contexto urgente apresentado, pela elaboração de meios de controle aperfeiçoados, pelo movimento de conscientização local e global e/ou pela descoberta e aprimoramento científico de novos antimicrobianos.

2. Desenvolvimento

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura, tendo como finalidade reunir conhecimentos científicos publicados, através de uma ampla pesquisa bibliográfica, possibilitando a discussão e estruturação de novas perspectivas acerca da temática abordada.

A busca foi realizada durante os meses de setembro e outubro de 2022, mediante livros, trabalhos acadêmicos, artigos nacionais e internacionais obtidos a partir de bases de dados eletrônicos, como: Google acadêmico, *University of Oslo Library*, *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e PubMed.

Como critérios de inclusão considerou-se: estudos publicados no período de 2015 a 2022, em formato de artigos, revistas, revisões, teses e dissertações; disponíveis em língua portuguesa ou inglesa. Os descritores utilizados na pesquisa bibliográfica foram: “Resistência antimicrobiana”, “Impactos do uso de antibióticos na Saúde Única”, “*One Health*”. Foram excluídos desta pesquisa artigos não relacionados à temática abordada, bem como, de outros idiomas. A partir da busca bibliográfica foram selecionados um total de 51 artigos, dos quais, 33 foram utilizados na elaboração do presente trabalho.

2.1 Origem e função dos antimicrobianos

A tentativa de descobrir substâncias com potencial antimicrobiano é algo que faz parte das gerações. Estima-se que há mais de dois milênios, os chineses já utilizavam substâncias naturais de forma empírica para o tratamento de diversas infecções (Machado *et al.*, 2019).

A partir do século XV, com o desenvolvimento da alquimia, uma série de compostos com propriedades medicinais passaram a ser produzidas por meio de técnicas laboratoriais. Inicialmente, muitas substâncias testadas demonstravam-se efetivas, entretanto, sem utilidade terapêutica, mediante os danos à saúde atrelados ao seu uso. Posteriormente, com o avançar de novos estudos, foram descobertas substâncias que, quando utilizadas em doses adequadas, eram capazes de combater os microrganismos, mas sem acarretar tantas consequências a saúde humana (Machado *et al.*, 2019; Santos *et al.*, 2018)

Apenas no século XIX, Louis Pasteur, em seus experimentos, constatou que algumas linhagens de bactérias eram importantes para o processo de fermentação, e que estavam amplamente distribuídas pelo meio ambiente, levantando a hipótese de que estes microrganismos poderiam apresentar potencial patogênico. Após a segunda metade do século XIX, cientistas como Robert Koch identificaram microrganismos causadores de doenças como tuberculose, cólera e febre tifóide (Lima; Bejamim; Santos, 2017). Naquela época, muitas pesquisas foram conduzidas na busca por agentes químicos que atuassem diretamente sobre as bactérias, eliminando-as ou retardando seu crescimento e multiplicação (Vale, 2021).

Trabalhos como os de Paul Erlich revolucionaram a terapêutica, considerando os conceitos primários de toxicidade seletiva, na qual uma substância poderia ser capaz de inibir a proliferação de microrganismos, em concentrações toleráveis pelo hospedeiro; criando em 1910, o primeiro antibiótico de origem sintética, chamado salvarsan, utilizado no tratamento da sífilis (Machado *et al.*, 2019; Lima; Bejamim; Santos, 2017).

Apesar dos diversos avanços obtidos, o grande marco no tratamento das infecções bacterianas ocorreu com a descoberta da penicilina, em 1929, pelo médico inglês Alexander Fleming (Garcia; Comarella, 2021). Sua descoberta revolucionou a medicina, diante de uma nova possibilidade de tratamento contra doenças infecciosas (Costa; Junior, 2017). Porém, somente em 1941, obteve-se uma purificação bruta do composto, realizada por Howard Florey e Ernst Chain, para seu uso na prática clínica (Machado *et al.*, 2019).

Durante os conflitos da Segunda Guerra Mundial, soldados de guerra quando não chegavam a óbito pelos ferimentos graves, sucumbiam pelas infecções bacterianas secundárias; mulheres em período pós-parto,

frequentemente faleciam devido a febre puerperal. Neste cenário, a droga começou a ser utilizada no tratamento de infecções, dando início a era da antibioticoterapia, que teve como consequência uma mudança de expectativa de cura diante de diversas doenças infecciosas, que antes eram dificilmente tratadas e que passaram a apresentar um melhor prognóstico. Entretanto, a eficácia da penicilina disseminou seu uso sem critérios bem estabelecidos, levando com o tempo, ao surgimento das primeiras cepas resistentes (Machado *et al.*, 2019; Lima; Bejamim; Santos, 2017).

Entre as décadas de 1940 e 1960, diversos antibióticos de origem natural foram desenvolvidos, como: β -lactâmicos (cefalosporina), aminoglicosídeos (estreptomina), tetraciclina (clortetraciclina), macrolídeos (eritromicina), peptídeos (vancomicina), entre outros (Lima; Bejamim, Santos, 2017). Em paralelo ao aumento do número de fármacos antimicrobianos desenvolvidos, passou-se a observar características relacionadas a sensibilidade das bactérias, onde diferentes cepas de microrganismos de uma mesma espécie eram sensíveis a um fármaco, enquanto outras cepas eram resistentes à sua ação, evidenciando-se o fenômeno de “resistência bacteriana”, foco de extrema preocupação atualmente (Machado *et al.*, 2019).

Entre as décadas de 1960 e 1980 foram introduzidos no mercado os antibióticos semi-sintéticos, análogos aos antibióticos naturais já existentes e eficazes no tratamento contra infecções bacterianas. Já entre os anos de 1980 e 2000, no intuito de validar o uso de outros antibióticos, a genômica foi implementada como uma importante ferramenta na triagem de compostos, em detrimento a busca por antibióticos naturais. Entretanto, houve uma redução drástica na identificação de novos protótipos antibióticos, ao mesmo tempo em que ocorria um aumento na incidência de resistência bacteriana. Além disso, ocorre uma importante modificação no mercado de antimicrobianos, caracterizada pela introdução de antibióticos sintéticos, tais como, a classe das fluoroquinolonas (Garcia; Comarella, 2021; Lima; Bejamim, Santos, 2017).

Nesse contexto, os antibióticos podem ser definidos como compostos químicos naturais ou sintéticos, capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de microrganismos. Entretanto, para que isso ocorra de forma efetiva, o agente deve ser suscetível à ação desta droga (Spinosa, 2017). Atualmente, os antimicrobianos podem ser agrupados de diversas formas, sendo classificados baseado em características como: espectro de ação, estrutura química, efeito desempenhado contra os microrganismos e mecanismos de ação (Santos *et al.*, 2018).

2.2 Definição e mecanismos relacionados à resistência antimicrobiana

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a resistência aos antimicrobianos (AMR) pode ser descrita como “a capacidade de um microrganismo impedir a atuação de um antimicrobiano”, isso é, com o passar do tempo os microrganismos sofrem modificações genéticas, que impactam diretamente na sua resposta às medicações. Dessa forma, as infecções tornam-se cada vez mais persistentes, mediante a ineficácia dos tratamentos, aumentando o risco de propagação das enfermidades e contribuindo para piores desfechos clínicos ou até mesmo óbito (Oliveira *et al.*, 2021).

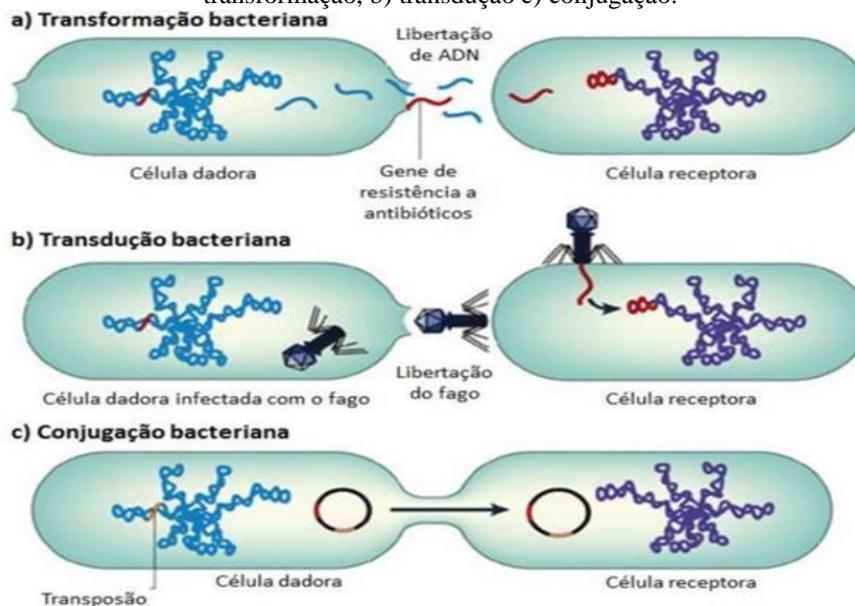
A resistência a antimicrobianos é um fenômeno que ocorre a milhares de anos (Lopes, 2021), como um processo natural de resposta adaptativa desencadeada pela interação dos microrganismos com meio ambiente, e favorecida pela plasticidade genética bacteriana, que permite a ela se modificar e desenvolver mecanismos em resposta às ameaças ambientais, tais como os antibióticos (Silva, 2019). Diante da ação destas substâncias, as bactérias sofrem pressão de seleção, ou seja, linhagens que apresentam genes de resistência aos antimicrobianos conseguem sobreviver ao contrário daquelas em que este gene é ausente (Christaki; Marcou; Tofarides, 2020).

Atualmente, a resistência bacteriana é descrita em quase todos os gêneros de bactérias (Teixeira; Figueiredo; França, 2019). Ela pode ser de 3 formas distintas: I) intrínseca, caracterizada pela resistência natural à ação de um dado fármaco, como efeito de uma particularidade funcional ou estrutural (Oliveira *et al.*, 2021; Kapoor; Saigal; Elongavan, 2018); II) induzida, que ocorre por influência da ação de antibióticos, agentes mutagênicos como radiação (ultravioleta ou ionizantes), agentes alquilantes ou espécies reativas a

oxigênio. (Teixeira; Figueiredo; França, 2019; Costa; Junior, 2017); e extrínseca ou adquirida, que ocorre quando bactérias anteriormente suscetíveis adquirem resistência a antibióticos através de mecanismos de recombinação genética que possibilitam que elas evoluam e se adaptem ao meio ambiente (Silva, 2019).

Nessa última, as mutações podem ocorrer durante o processo de replicação celular ou aquisição de material genético exógeno, já que estes genes de resistência não estão contidos no genoma do microrganismo, mas sim, incorporados a ele por meio de transferência gênica horizontal (Spinosa *et al.*, 2017). Essa transferência horizontal de genes é um mecanismo de recombinação genética, classificado de quatro formas distintas, de acordo com a forma de aquisição de DNA de um outro organismo ou do ambiente, sendo elas: conjugação, transformação, transdução, ou ainda por transposição (Teixeira; Figueiredo; França, 2019), como esquematizado na figura a seguir (Figura 1).

Figura 1. Esquematização dos mecanismos de resistência bacteriana adquirida por transferência horizontal de genes: a) transformação, b) transdução c) conjugação.



Fonte: Adaptado de (Teixeira; Figueiredo; França, 2019)

Na transformação, o material genético (cromossomo, plasmídeo ou bacteriófago) disperso no meio é captado e passa a incorporar no genoma de uma outra bactéria este novo DNA. Este processo só é possível quando, na superfície da bactéria receptora, ocorre síntese de proteínas que possibilitam a ligação do DNA. Esta capacidade está codificada em genes que se tornam ativos em determinadas condições externas (Lima; Bejamim; Santos, 2017).

Já na transdução, ocorre a integração acidental do DNA de uma bactéria cromossômica ou plasmidial através de um bacteriófago que efetua ação de vetor, infectando novas células, introduzindo o DNA com genes de resistência bacteriana (Lima; Bejamim; Santos, 2021; Spinosa *et al.*, 2017).

A conjugação, entretanto, é uma transferência direta de material genético na forma de plasmídeos, albergando genes que possibilitam sua replicação autônoma e transferência para outras células (Silva, 2019; Teixeira; Figueiredo; França, 2019).

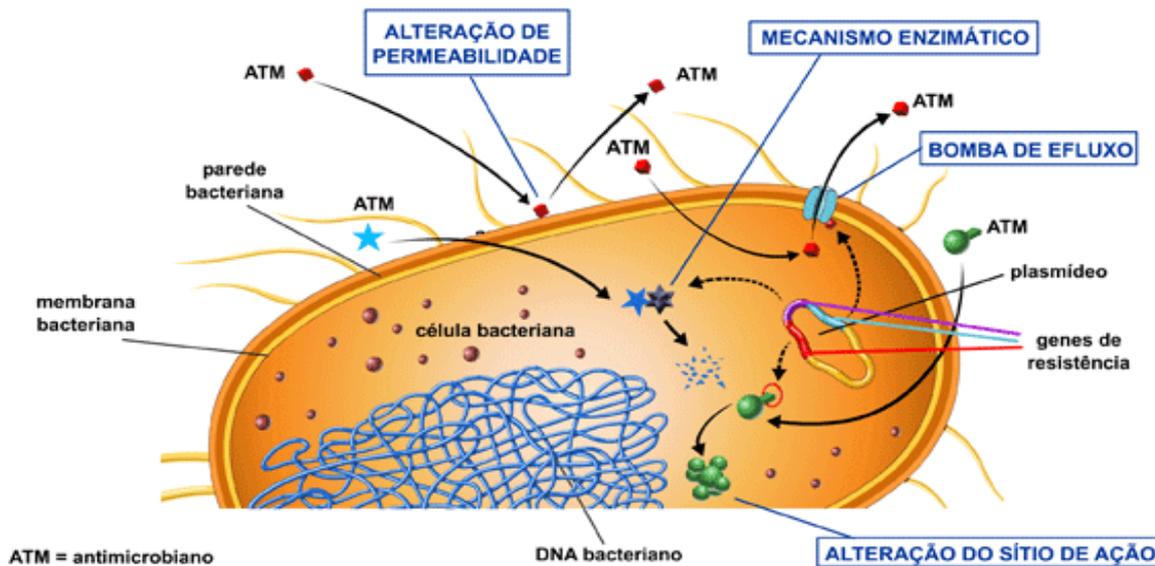
Por último, a transposição acontece pelos transposons, pequenos segmentos de DNA que podem ser transferidos de uma molécula de DNA para outra. Dessa forma, a transferência de genes de resistência pode ocorrer de um plasmídeo para outro, para um bacteriófago ou um cromossomo bacteriano. Entretanto, os transposons necessitam dos replicons, que são partes de DNA com capacidade de duplicação individual. Ao

se incorporarem ao cromossomo bacteriano ou plasmídeo, os transposons podem se manter estáveis e replicarem junto com o DNA bacteriano (Lima; Bejamim; Santos, 2021; Spinosa *et al.*, 2017).

Esses mecanismos de mutação genética e transferência horizontal de genes permitem que as bactérias desenvolvam estratégias de defesa que impedem a ação de antibióticos (Silva, 2019), representadas na Figura 2.

Figura 2. Representação dos mecanismos relacionados à resistência bacteriana

Mecanismos de resistência bacteriana



Os mecanismos para a entrada dos metabólitos dos antimicrobianos para inibir a função celular são vários, onde se destacam os processos de difusão simples, a entrada facilitada por proteínas de membrana, como nas porinas presentes em bactérias gram-negativas e por *self promoted uptake*, ou seja, característica das moléculas que facilitam ou impedem a absorção (carga elétrica, tamanho da molécula ou solubilidade).

Modificações no conteúdo de lipossacarídeos de membrana, bem como, na estrutura e quantidade de porinas, levam a resistência bacteriana, pois qualquer diminuição na função e quantidade de porinas, irá diminuir a permeabilidade e conseqüentemente, baixar os níveis de antibiótico no interior da célula bacteriana (Costa; Junior, 2017).

No caso da alteração na estrutura do sítio alvo, caracteriza-se pela diminuição ou ausência de compatibilidade entre o antibiótico seu local de ação, que ocorre devido a modificações estruturais do peptidoglicano, interferências na síntese proteica e na síntese de DNA (Teixeira; Figueiredo; França, 2019);

A alteração pelas bombas de efluxo transporta os antibióticos para o meio extracelular, mantendo a concentração intracelular em níveis baixos, sendo este um mecanismo de resistência que afeta todas as classes de antibióticos (Costa; Junior, 2017). Já na ativação enzimática de antimicrobianos, a inativação do fármaco acontece mediante a ação de enzimas, produzidas pelas bactérias, que degradam ou inativam as moléculas de antibiótico (Costa; Junior, 2017).

Por último, a alteração nos biofilmes consiste na adesão de células a uma superfície e na formação de pequenas colônias que iniciam a síntese da matriz extracelular que constituirá o biofilme, sendo esta, formada principalmente por proteínas e polissacarídeos (Teixeira; Figueiredo; França, 2019).

Os mecanismos de transferência de genes possibilitam que as bactérias sejam capazes de adquirir

resistência a diversos antibióticos de uma mesma classe terapêutica, sendo este fenômeno denominado resistência cruzada. Os antibióticos são classificados em grupos de moléculas que apresentam estruturas e modos de ação semelhantes. Considerando esta peculiaridade, algumas cepas de bactérias podem ser resistentes a grande parte ou a todos os antibióticos pertencentes a uma mesma classe. Entretanto, a resistência cruzada também pode ocorrer entre classes diferentes de antibióticos não relacionados, se o mecanismo de resistência não for específico ou caso atuem no mesmo alvo bacteriano (Silva, 2019).

A resistência aos antimicrobianos é um processo natural, observado desde o surgimento dos primeiros antibióticos, devido às interações dos microrganismos com o meio em que vivem (Castro, 2021). Aqueles que são mais resistentes evoluem e podem ser encontrados em diversos lugares, em pessoas, animais, alimentos, plantas, solo, ar e água (Vale, 2021).

Entretanto, alguns fatores têm contribuído para que a RAM ocorra de maneira mais acelerada e acentuada, tais como: o uso indiscriminado e inadequado de antimicrobianos, a falta de informação da população, o uso abundante de antimicrobianos na agropecuária, a poluição do meio ambiente resultante do despejo de resíduos de medicamentos na água e no solo (Silva *et al.*, 2020). Sendo ainda agravado por outros fatores, como a ausência ou insuficiência de uma legislação regulatória, a falta de fiscalização sobre o consumo de antimicrobianos por parte de instituições governamentais, bem como, a falta de antibióticos inovadores e o baixo investimento em pesquisa e desenvolvimento (Silva, 2019).

2.3 Conceito e aplicabilidade da One Health na análise dos impactos à saúde pública causados pela RAM

A OMS entende a One Health (OH) como uma abordagem para projetar e executar programas, políticas, legislação e pesquisa entre setores envolvidos concomitantemente para o alcance de melhores resultados na Saúde Pública e Global. Dada a grande relevância da OH, a abordagem é pertinente às áreas de combate à resistência antimicrobiana, segurança alimentar e controle de zoonoses, segundo Collignon e McEwen (2019). Somente a colaboração pode fazer com que setores possam aprender com o próprio monitoramento dos sistemas de vigilância, de maneira horizontal e recíproca, na qual haja complementaridade e aperfeiçoamento de estratégias (Kazuaki *et al.*, 2018).

A premissa básica do conceito de OH é a de que os seres humanos e os animais, por compartilharem o mesmo ambiente, também estão vulneráveis às mesmas doenças infectocontagiosas (Collignon; Mcewen, 2019). Nesse sentido, não somente a saúde humana e animal são consideradas pelo conceito contemporâneo, como também a própria saúde do ambiente que estes atores partilham.

A complexidade ecológica por trás da RAM é definida pela mútua interação de microrganismos que impactam na saúde humana, animal e ambiental. Como pontua Collignon e McEwen, grande parte das bactérias patogênicas, dos antimicrobianos utilizados para tratá-las e dos genes que conferem resistência também têm origens ambientais (2019). Portanto, fica evidente a necessidade de abordar a RAM, que naturalmente mobiliza diferentes atores ecológicos, com a abordagem também interdisciplinar trazida pela OH, que articula vários setores da saúde.

Lomazzi *et al.* (2019) já expressou através do seu trabalho, que as principais organizações de saúde, como a OMS, acompanhada da Federação Mundial de Associações de Saúde Pública, construíram um instrumento direcionado às ações de saúde mais complexas em RAM. A ferramenta foi chamada de Carta Global para a Saúde Pública (LOMAZZI), que dispõe orientações para o eixo de serviços de saúde, que compreende a prevenção, proteção e promoção; e do eixo funcional, que abrange a governança, o *advocacy* e a informação (Lomazzi, 2016). Essa iniciativa de organizações mundiais reforça a ideia de que uma leitura transversal dos problemas de saúde é importante para o desenvolvimento de políticas públicas na área.

Outro instrumento instaurado pelas três principais organizações de saúde mundiais — Organização Mundial da Saúde (OMS), Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) e Organização Mundial da Saúde Animal (WOAH) — foi, em 2017, uma pesquisa de autoavaliação em

educação, vigilância, monitoramento e regulamentação no uso de antimicrobianos, concluindo que na maioria dos países avaliados havia mais ações em relação ao combate da RAM na saúde humana do que na saúde animal e ambiental (Lomazzi *et al.*, 2019).

Mesmo com a difusão do conceito de OH, ainda há desarmonia entre os setores que deveriam ser integrados, principalmente devido à má governança e aos poucos recursos financeiros (Lomazzi *et al.*, 2019). Atualmente, existem diversas barreiras que precisam ser superadas para que haja êxito na abordagem de OH, dentre elas estão: os interesses distintos dos diversos atores (animal, humano e ambiental), a incorreta priorização nas ações de saúde, as falhas na vigilância da RAM e as fracas políticas de controle no uso de antimicrobianos no cenário global (Collignon; Mcewen, 2019).

Tomando como exemplo o sistema europeu, estudado por Rodolphe Mader (2022), pode-se observar ausência de dados sobre os *hotspots* da RAM em animais naquele cenário. Isso acontece atualmente porque não existe monitoramento laboratorial em animais no Sistema Europeu que possa identificar a evolução da resistência antimicrobiana em isolados clínicos de animais doentes, mesmo sabendo-se da necessidade de criação de estratégias para o uso racional de antibióticos no setor animal (Mader *et al.*, 2022).

Da mesma forma, é interessante observar que, como destaca Lomazzi, “as fronteiras nacionais são irrelevantes” em casos como a RAM, já que este fenômeno não pode ser compreendido nas abordagens tradicionais de “silo” (2019). Nesse âmbito, o movimento de vários países e agências internacionais de inclusão de uma abordagem de OH em seus planos de ação para lidar com a resistência antimicrobiana justifica-se diante da necessidade primária de integração (Collignon; Mcewen, 2019). Assim, pode-se entender que, a partir das ideias trazidas pelos autores, é perceptível que só haverá avanços no combate à RAM a partir da cooperação internacional com foco na prevenção, monitoramento e tomada de decisão.

Nesse sentido, como pontua Lomazzi, é tarefa da saúde pública promover parcerias multidisciplinares que permitam a cooperação estratégica entre setores como a indústria farmacêutica, assistência e educação ao paciente, ONGs (organizações não governamentais) e pesquisa e desenvolvimento biomédico para monitorar estratégias contra a RAM existentes. Isso pode ser feito através dos parâmetros de governança global estabelecidos pela Carta Global para a Saúde Pública, através da inclusão de dados confiáveis para promover a defesa contra a RAM de forma intersetorial e conjunta, aumentando a capacidade e a conscientização dos agentes. (Lomazzi *et al.*, 2019)

Para abordarmos qualquer ponto de interesse através da OH, se faz necessária a utilização da premissa básica do conceito, onde se deve levar em conta essa multi interação entre pessoas, animais domésticos, vida selvagem e o meio ambiente. Tratando-se da RAM, pode-se englobar a utilização (e abuso) de antimicrobianos nas três esferas. No intuito de investigar melhor o papel do ambiente na seleção e disseminação da resistência antimicrobiana e propor medidas mais específicas neste setor, deve-se adotar algumas medidas como: o monitoramento aperfeiçoado da poluição de fontes industriais, residenciais e agrícolas, melhorando o suporte à investigação e a avaliação dos riscos. (Collignon; Mcewen, 2019)

Desse modo, é necessário incluir mais fortemente a saúde ambiental nos planos de combate à RAM, já que, de acordo com a pesquisa da OH *Networks*, esse braço é o menos representado, mesmo havendo um movimento global para que haja essa inclusão. Em 2017, um relatório da Organização das Nações Unidas (ONU) retomou a urgência da RAM enquanto questão ambiental, sobretudo porque o descarte inadequado de antimicrobianos para uso humano, a presença não regulada de antimicrobianos no tratamento da água, e a poluição da produção farmacêutica geram risco potencial de contaminação da agricultura geram risco nesse campo (White; Hughes, 2019).

2.4 Estratégias de combate à RAM em âmbito nacional

No Brasil, o Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única (PAN-BR) está em consonância com os objetivos da Aliança Tripartite (OMS, FAO e WOA). O grande objetivo do plano de ação é agir sobre a RAM sem que haja um decréscimo na capacidade

de tratar e prevenir doenças infecciosas, que devem continuar utilizando-se de medicamentos igualmente eficazes, seguros, acessíveis e usados de maneira responsável (Brasil, 2019). Diante disso, o PAN-BR convoca diversos agentes para dar andamento ao plano, revelando a maneira com que o plano trata a interdependência entre setores da saúde, como: Ministério da Saúde, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento e o Ministério do Meio Ambiente.

O plano tem vigência entre 2018 e 2022, é composto por 14 Objetivos principais, 33 intervenções estratégicas e 75 atividades, alinhados aos 5 Objetivos Estratégicos do Plano de Ação Global, onde se destacam: Aprimoramento da comunicação sobre RAM, fortalecimento dos grupos de pesquisas que desenvolvam pesquisas na área de busca de novos fármacos, aumentar os níveis de saneamento e acesso a água potável, melhorando assim a higiene da população e a busca de novos agentes preventivos – vacinas, e de tratamento – antimicrobianos (Brasil, 2019).

Apesar de existir um Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única, não há dados nem atualizações sobre o andamento das ações propostas, até a data de realização da presente pesquisa.

2.5 Impactos provenientes da RAM

O uso excessivo e mau uso generalizado de antimicrobianos acelerou a resistência a múltiplas drogas, com isso, a RAM se tornou uma preocupação global, pois novos mecanismos de resistência estão surgindo e se espalhando globalmente, ameaçando a capacidade de tratar doenças infecciosas comuns, gerando prolongamento das doenças e a morte (Lomazzi *et al.*, 2019). Hoje, a resistência bacteriana oferece uma das piores previsões em cenários catastróficos em matéria de saúde pública global. Segundo relatório de combate à RAM de 2019, cerca de 2,8 milhões de infecções resistentes a antibióticos ocorrem nos EUA todos os anos, e mais de 35.000 pessoas morrem como resultado (Solano-Galvez *et al.*, 2021).

Já Singh *et al.* (2021), afirma que a RAM mata pelo menos 75.000 pessoas anualmente em todo o mundo e prevê que cerca de 2,4 milhões de pessoas morram pelo mesmo motivo somente na Europa, América do Norte e Austrália nos próximos 30 anos. O autor afirma também que, nos próximos 10 anos, a RAM será um enorme fardo econômico e de saúde, pública e privada, para os países. Por isso, de acordo com a OMS, caso não haja uma ação de controle dessas resistências microbianas de forma coordenada, o mundo caminhará para a época pós-antibiótico, onde as infecções comuns, como um leve ferimento, antes tratáveis, poderá levar à morte (Rodrigues *et al.*, 2018).

O controle ineficaz da RAM se torna um importante risco à saúde dos pacientes, em especial aqueles que necessitam de cuidados intensivos. As bactérias de maior prevalência e seu padrão de resistência podem variar em diferentes setores, sendo a UTI o local de maior representatividade. O controle ineficaz da RAM, especialmente nesse setor, torna-se um grande risco à saúde dos pacientes, sendo as infecções consideradas de maior gravidade. Pois, 75% destes são submetidos constantemente a procedimentos invasivos, como o uso de imunossupressores, uso de sondas vesicais, cateteres centrais e ventilação mecânica, tornando-os mais suscetíveis a infecções secundárias (Rodrigues *et al.*, 2018).

Tem-se observado também que o uso indiscriminado levou a poluição por antimicrobianos e seus resíduos em todos os nichos, como alimentos, solos, corpos d'água e esgoto, sendo originários principalmente de hospitais, unidades farmacêuticas, instalações agrícolas e fazendas de gado. Desse modo, é sugerido que a alta concentração de antibióticos está ligada à transferência horizontal de genes, passando por nichos ecológicos sobrepostos entre humanos, animais e meio ambiente, o que provoca a resistência a um ritmo ainda mais rápido (Singh *et al.*, 2021).

Em animais de fazenda, por exemplo, antibióticos são adicionados à água e ração para prevenir infecções. Além da utilização em níveis subterapêuticos como promotores de crescimento, alguns desses antibióticos são reservados para uso humano para tratar infecções terminais ou por patógenos multirresistentes, como as cefalosporinas. Essas atividades levam ao vazamento direto e indireto desses antibióticos no meio

ambiente, o que representa uma ameaça extrema para a população humana. Como por exemplo, a *E. coli*, *Salmonellas spp* e a *K. pneumoniae* que ganharam co-resistência após o uso excessivo das cefalosporinas entre animais destinados à alimentação humana (Singh *et al.*, 2021).

Em outro contexto, os resíduos gerados em fazendas, esterco, água de irrigação, fábrica de medicamentos e hospitais, acabam contaminando terras agrícolas. Geralmente, as hortaliças e frutas dessas terras absorvem os antibióticos e micróbios resistentes, o que acaba representando risco de transmissão de resistência antimicrobiana aos seres humanos. Corpos de água, como rios, lagos, mar e sistemas de água artificiais, também atuam como reservatórios dinâmicos de bactérias resistentes devido a múltiplos fatores edáficos e bióticos (Singh *et al.*, 2021).

Outro exemplo claro desse uso indiscriminado foi durante a pandemia da COVID-19. Essa infecção era oriunda do novo coronavírus, um RNA-vírus zoonótico de fita simples descoberto em 2019 após um surto de pneumonia desconhecida na cidade de Wuhan, na China. Tal sintomatologia justificou o uso de antibióticos mesmo sem comprovação de coinfeção bacteriana. Com isso, a terapia antimicrobiana foi utilizada não só em ambientes hospitalares e comunidade médica, como também pela população leiga que faz uso de automedicação (Silva; Nogueira, 2021).

Segundo a OMS, em cerca de 59% dos casos de pessoas internadas por COVID-19, houve o uso de antibioticoterapia, porém, apenas 15% tiveram a coinfeção bacteriana comprovada. Desse modo, o uso indiscriminado destes fármacos apresenta um risco iminente à saúde pública mundial, pois, segundo a OMS, chegará um momento em que não haverá tratamento farmacológico disponível para pacientes infectados por bactérias pan-resistentes, provocando um colapso nos hospitais devido ao aumento de número de leitos ocupados e óbitos relacionados (Silva; Nogueira, 2021).

3. Considerações Finais

De acordo com a metodologia proposta, o presente trabalho após analisar os materiais de pesquisa, constatou que mais medidas estão sendo tomadas no combate da RAM no âmbito da saúde humana do que nos setores relacionados à saúde animal e meio ambiente.

Os setores do meio ambiente são pouco representados nesses debates, o que impacta na maneira que lidamos com essa problemática, uma vez que os atores da saúde animal e ambiental são deixados mais frequentemente de lado em ações de controle da RAM, torna-se necessário um modelo mais eficiente de fiscalização.

Atualmente, há uma urgente necessidade do uso de antimicrobianos com eficácia para atender a produção de alimentos de boa qualidade, além de garantir a saúde e o bem-estar dos animais destinados à alimentação. Por outro ângulo, o uso indiscriminado de antimicrobianos precisa ser reduzido, tanto na produção animal e agrícola, quanto na saúde humana, de maneira que continue sendo somente presente em momentos de verdadeira necessidade.

Observamos que, para que haja a possibilidade de alcançar melhores resultados em relação à RAM, é necessário um maior investimento por parte dos governos destinado à promoção da saúde de sua população, garantindo uma boa alimentação, saneamento básico, manejo sanitário, biossegurança e informação. Outra estratégia importante para o combate à RAM, por exemplo, é a inclusão de calendários regulares de vacinação.

Outra abordagem interessante que foi proposta pela *Global Antibiotic Research and Development Partnership* (GARDP) é garantir “o acesso e não o excesso”, focando na melhoria da qualidade dos tratamentos a baixo custo orientados à saúde pública. Também é imprescindível notar que as fronteiras nacionais são irrelevantes. E, para combater de forma eficiente a RAM, será necessária uma cooperação global.

Notou-se, durante esta pesquisa, a escassez de publicações e materiais sobre a abordagem *One Health* no combate à RAM no âmbito nacional. Além disso, percebe-se a necessidade de controlar a venda de antibióticos de uso veterinário requerendo a retenção de receita, como já ocorre em farmácias humanas desde 2011.

4. Agradecimentos

Agradecimento a todos que participaram da elaboração desta revisão de literatura.

5. Referências

1. BRASIL. **Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única 2018-2022 (PAN-BR)**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_prevencao_resistencia_antimicrobianos.pdf.
2. CASTRO, L. H. A. **Ciências da Saúde: Pluralidade dos aspectos que interferem na Saúde Humana** [recurso eletrônico]. Paraná: Atena Editora, 2021. Disponível em: Ebook - Ciências da saúde: Pluralidade dos aspectos que interferem na saúde humana 3Atena Editora.
3. CHRISTAKI, E.; MARCOU, M.; TOFARIDES, A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution and Persistence. **Journal of Molecular Evolution**, v. 88, p. 26-40, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00239-019-09914-3>.
4. CRISTINA, R., editors. **Antimicrobial Resistance - A One Health Perspective [Internet]**. London, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.87316>.
5. COLLIGNON, P., BEGGS, J.J., WALSH, T.R., GANDRA, S., LAXMINARAYAN, R., Fatores antropológicos e socioeconômicos que contribuem para a resistência antimicrobiana global: uma análise univariada e multivariável. **Lancet Planeta Saúde**. v. 2, p. 398-405, 2018. Disponível em: doi: 10.1016/S2542-5196(18)30186-4. 30177008.
6. COSTA, A. L. P.; JUNIOR, A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, Macapá, v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017.
7. GARCIA, J. V. A. S.; COMARELLA, L. O Uso Indiscriminado de Antibióticos e as Resistências Bacterianas. **Caderno Saúde e Desenvolvimento**, Curitiba, v. 10, n. 18, p. 78-87, 2021. Disponível em: <https://www.cadernosuninter.com/index.php/saude-e-desenvolvimento/article/view/866>.
8. JINDAI, K. *et al.* One Health Report: o primeiro passo para a colaboração multissetorial. **Lancet Infect Dis**. 2018 Disponível em: doi:10.1016/S1473-3099(18)30566-8. Acesso em: 01 out. 2022
9. KAPOOR, G.; SAIGAL, S.; ELONGAVAN, A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. **Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, v. 33, p. 467-472, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_349_15.
10. KLEIN, E. Y. *et al.* Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2018;115(15):E3463-E3470. Disponível em: doi:10.1073/pnas.1717295115.
11. LIMA, C. C.; BENJAMIM, S. C. C.; SANTOS, R. F. S. Mecanismo de Resistências Bacteriana frente aos Fármacos: uma revisão. **CuidArte Enfermagem**, 11(1): p.105-113, 2017. Disponível em: http://www.webfipa.net/facfipa/ner/sumarios/cuidarte/2017v1/15%20Artigo_Mecanismo%20resist%C3%Aancia%20bacteriana%20a%20antibi%C3%B3ticos_27-07-17.pdf.
12. LOMAZZI, M. A Global Charter for the Public's Health-the public health system: role, functions, competencies and education requirements. **European journal of public health**, vol.26, n. 2, p. 210-212. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckw011>.
13. LOMAZZI, M. *et al.* Antimicrobial resistance – moving forward?. **BMC Public Health**, vol. 19, p. 858, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7173-7>.
14. LOPES, G. A. P. **Papel do médico veterinário na prevenção da resistência bacteriana aos antimicrobianos: uma perspectiva da saúde**. Monografia (Graduação) – Universidade Júlio de Mesquita filho, São Paulo, 2021.

15. MACHADO, O. V. O. **Antimicrobianos**: revisão geral para graduandos e generalistas [recurso eletrônico]. Fortaleza: EdUnichristus, 2019. Disponível em: [Antimicrobianos-Revisão-Geral-para-Graduandos-e-Generalistas.pdf](https://unichristus.edu.br/antimicrobianos-revisao-geral-para-graduandos-e-generalistas.pdf) (unichristus.edu.br).
16. MADER, R. *et al.* Defining the scope of the European Antimicrobial Resistance Surveillance network in Veterinary medicine (EARS-Vet): a bottom-up and One Health approach, **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Volume 77, Issue 3, March 2022, Pages 816–826. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jac/dkab462>.
17. MATAR, G. M.; ANDREMONT, A.; BAZZI, W. Editorial: Combate à Resistência Antimicrobiana - Uma Abordagem Única de Saúde. **Fronteiras em microbiologia celular e infecção**. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00458>.
18. O'NEILL, J. **Tackling Drug-Resistant Infections Globally**: Final Report and Recommendations (Review on Antimicrobial Resistance, 2016). Disponível em: <https://amr-review.org/Publications.html>.
19. OLIVEIRA, R. X. *et al.* O uso de antimicrobianos na Atenção Primária à Saúde. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v.4, n.1, p. 3048-3056, 2021.
20. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **One Health**. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/europe/initiatives/one-health#:~:text=One%20Health'%20is%20an%20approach,animal%2C%20human%20and%20environment%20interface>.
21. RODRIGUES, T. S. *et al.* Resistência Bacteriana a Antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva: Revisão Integrativa. **Rev Pre Infec e Saúde[Internet]**. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.26694/repis.v4i0.7350>.
22. SANTOS, D. V. A. *et al.* Antibióticos através da Abordagem do Mecanismo de Resistência Bacteriana. **Ciência Atual**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 1, p. 02-14, 2018. Disponível em: <https://revista.saojose.br/index.php/cafsj/article/view/240>.
23. SILVA, L. O. P., NOGUEIRA, J. M. R. Uso indiscriminado de antibióticos durante a pandemia: o aumento da resistência bacteriana pós-COVID-19. **Carta ao Editor – Edição especial Covid-19**. Recebido em 10/03/2021. Aprovado em 29/04/2021. 2021:185-186. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/uso-indiscriminado-de-antibioticos-durante-pandemia-o-aumento-da-resistencia-bacteriana-pos-covid-19/>.
24. 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, Rio de Janeiro, 2019.
25. SILVA, R. A. *et al.* Resistência a Antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global. **Saúde em Debate**, v. 44, p. 607-623, 2020. Disponível em: <https://saudeemdebate.org.br/sed/article/view/3519>.
26. SINGH, K. S. *et al.* Dinâmica de resistência antimicrobiana e a estratégia de uma saúde: uma revisão. **Environ Chem Lett**. v. 19, p. 2995-3007, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01238-3>.
27. SOLANO - GÁLVEZ, S. G. *et al.* Mechanisms of Resistance to Quinolones. In: MARES, M. *et al.* editors. **Antimicrobial Resistance: A One Health Perspective**. London: IntechOpen, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.5772/intechopen.92577>.
28. SPINOSA, H.; GÓRNIK, S.; BERNARDI, Maria. **Farmacologia: aplicada à medicina veterinária**. Sexta edição. São Paulo: Guanabara Koogan, 2017.
29. TEXEIRA, R. A.; FIGUEIREDO, A. F. C.; FRANÇA, R. F. Resistência Bacteriana Relacionada ao uso de Antibióticos. **Revista Saúde em Foco**, n. 11, p. 853-875, 2019. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/09/077_RESIST%C3%80NCIA-BACTERIANA-RELACIONADA-AO-USO-INDISCRIMINADO-DE-ANTIBI%C3%93TICOS.pdf.

30. THAKUR, S.; GRAY, G. C. Editorial The Mandate for a Global “One Health” Approach to Antimicrobial Resistance Surveillance Siddhartha. **Sou J Trop Med Hyg.** 2019; 100(2):227-228. Disponível em: doi:10.4269/ajtmh.18-0973.
31. VALE, V. R. **Resistência aos Antimicrobianos na Medicina Veterinária.** Monografia (Graduação) - Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos, Distrito Federal, 2021.
32. VAN BOECKEL, T. P. *et al.* Global trends in antimicrobial use in food animals. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 2015;112(18):5649-5654. Disponível em: doi:10.1073/pnas.1503141112.
33. WHITE, A., HUGHES, J. M. Importância Crítica de uma abordagem de uma única saúde para resistência antimicrobiana. **EcoHealth.** 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10393-019-01415-5>.