

Fatores associados à resistência antimicrobiana: dura realidade a ser enfrentada

Factors associated with antimicrobial resistance: harsh reality to be faced

Factores asociados a la resistencia antimicrobiana: dura realidad a enfrentar

Recebido: 01/12/2022 | Revisado: 19/12/2022 | Aceitado: 20/12/2022 | Publicado: 23/12/2022

Arthur Anderson Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6739-4492>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: arthuranderson@unipam.edu.br

Flávia Garcia Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7457-0693>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: flaviagf@unipam.edu.br

Vanessa Pereira Tolentino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2566-2222>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: vanessapt@unipam.edu.br

Resumo

As infecções microbianas, desde os primórdios da humanidade, são descritas como grandes problemas enfrentados pelas populações. Diante de muitas delas, diversas civilizações padeceram sem ter, ao menos, conhecimento sobre o que os afetava. Ademais, nota-se que esses prejuízos advindos de doenças infecciosas não afligiram apenas os humanos, mas tiveram também um ônus sobre as comunidades de animais e o meio ambiente como um todo. No entanto, após muito tempo de estudo e desenvolvimento na área médica, foram desenvolvidos os fármacos antimicrobianos, os quais revolucionaram as técnicas até então conhecidas para o combate desses diversos patógenos. Assim sendo, muitos desses medicamentos passaram a ser receitados de forma indiscriminada para o combate ou prevenção de certas enfermidades, o que ocasionou o início de uma Resistência Antimicrobiana (AMR), fato que gerou intensas discussões pelo mundo. Ao se tomar nota disso, buscou-se, através deste, aprofundar os saberes a respeito de todo o processo biológico intrínseco a esse mecanismo de seleção natural de determinados organismos agressores. Dessa maneira, o presente estudo objetivou o desenvolvimento de uma rede de conhecimentos que interligasse os fatores associados à resistência antimicrobiana com o melhor conhecimento dos antimicrobianos, seus efeitos e limites de uso. Portanto, para que os antibacterianos continuem fazendo efeito e exercendo sua função na saúde humana, animal e no meio ambiente, é importante a adoção de medidas de controle sobre a prescrição de certos compostos, a fim de evitar uma potencial adaptação e resistência de seres indesejáveis.

Palavras-chave: Resistência antimicrobiana; Saúde planetária; Seleção natural; Saúde única.

Abstract

Microbial infections, since the dawn of humanity, are described as major problems faced by populations. Faced with many of them, several civilizations suffered without having, at least, knowledge about what affected them. Furthermore, it is noted that these losses arising from infectious diseases did not only afflict humans, but also had a burden on animal communities and the environment as a whole. However, after a long time of study and development in the medical field, antimicrobial drugs were developed, which revolutionized the techniques hitherto known to combat these various pathogens. Therefore, many of these drugs began to be prescribed indiscriminately to combat or prevent certain diseases, which led to the onset of Antimicrobial Resistance (AMR), a fact that generated intense discussions around the world. By taking note of this, we sought, through this, to deepen the knowledge about the entire biological process intrinsic to this mechanism of natural selection of certain aggressor organisms. Thus, the present study aimed to develop a knowledge network that interconnects the factors associated with antimicrobial resistance with better knowledge of antimicrobials, their effects and limits of use. Therefore, for antibacterials to continue to be effective and exert their function in human, animal and environmental health, it is important to adopt control measures on the prescription of certain compounds, in order to avoid potential adaptation and resistance of undesirable beings.

Keywords: Antimicrobial resistance; Planetary health; Natural selection; One health.

Resumen

Las infecciones microbianas, desde los albores de la humanidad, se describen como los principales problemas que enfrentan las poblaciones. Ante muchos de ellos, varias civilizaciones sufrieron sin tener, al menos, conocimiento sobre lo que les afectaba. Además, se observa que estas pérdidas derivadas de enfermedades infecciosas no solo

afligieron a los humanos, sino que también representaron una carga para las comunidades animales y el medio ambiente en su conjunto. Sin embargo, después de mucho tiempo de estudio y desarrollo en el campo médico, se desarrollaron fármacos antimicrobianos, que revolucionaron las técnicas hasta ahora conocidas para combatir estos diversos patógenos. Por lo tanto, muchos de estos medicamentos comenzaron a ser prescritos de manera indiscriminada para combatir o prevenir ciertas enfermedades, lo que llevó a la aparición de la Resistencia a los Antimicrobianos (RAM), hecho que generó intensas discusiones en todo el mundo. Al tomar nota de esto, buscamos, a través de esto, profundizar en el conocimiento sobre todo el proceso biológico intrínseco a este mecanismo de selección natural de ciertos organismos agresores. Por lo tanto, el presente estudio tuvo como objetivo desarrollar una red de conocimiento que interconecta los factores asociados con la resistencia a los antimicrobianos con un mejor conocimiento de los antimicrobianos, sus efectos y límites de uso. Por tanto, para que los antibacterianos sigan siendo efectivos y ejerzan su función en la salud humana, animal y ambiental, es importante adoptar medidas de control sobre la prescripción de determinados compuestos, con el fin de evitar posibles adaptaciones y resistencias de seres indeseables.

Palabras clave: Resistencia antimicrobiana; Salud planetaria; Selección natural; Una salud.

1. Introdução

Desde a descoberta da Penicilina, pelo médico e bacteriologista escocês Alexander Fleming, em 1928, o uso dos antibacterianos passou a se dar em diversos tratamentos humanos e animais. Nesse sentido, são indiscutíveis os avanços nas numerosas esferas da saúde, proporcionados pela disseminação desses fármacos. Além disso, nota-se um significativo desenvolvimento dessas drogas ao longo do tempo, proporcionando maior eficácia contra os patógenos à medida em que se tornaram mais específicas (Mcewen & Collignon, 2018).

Em contrapartida, apesar dos benefícios e das conquistas proporcionadas pelos antibacterianos, o uso indevido deles vem causando sérios problemas, o que deixa a comunidade científica em situação de alerta. Tais adversidades estão relacionadas com a resistência bacteriana advinda da seleção imposta pela má administração desses medicamentos em seres humanos e também em animais domésticos. Assim, as cepas que conseguem sobreviver ao tratamento se reproduzem e dão seguimento a uma linhagem de bactérias imunes àquele determinado princípio ativo (Collignon & Mcewen, 2019).

A resistência aos antimicrobianos é uma ameaça à saúde em todo o mundo porque ela limita o tratamento farmacológico que controla as infecções bacterianas, tanto em humanos quanto em animais. Com o uso indiscriminado desses antimicrobianos em animais e o contato íntimo deles com o homem, em razão da domesticação dos animais e redução de áreas silvestres, a transmissão de bactérias resistentes para os humanos tornou-se facilitada e, por consequência, isso se tornou um problema de saúde pública devido à dificuldade de resolução (Sens-Junior et al., 2018).

Com efeito, a presente revisão de literatura foca no uso indevido de antibacterianos em populações de animais domésticos e, principalmente, nos animais de produção, abordando sobre as consequências desse fato para a saúde humana. Nesse aspecto, realizou-se uma busca em variadas bases de dados a fim de encontrar informações a respeito de como ocorre o processo de seleção bacteriana, dos motivos que levam ao uso indiscriminado das drogas referidas nas diversas espécies, e acerca da relação entre o consumo humano de produtos derivados de animais e a infecção por bactérias resistentes (Kasimanickam et al., 2021).

Destarte, busca-se, através deste, aprofundar os conhecimentos sobre todos os pontos envolvidos na densa rede de fatores ligados à utilização de antimicrobianos em animais, seja para aumentar os lucros de uma produção ou de maneira acidental e errônea. Como resultado, poderá desencadear-se um processo de adaptação bacteriana e uma posterior ineficácia dos medicamentos já existentes para o tratamento de patologias nos próprios animais e também nos seres humanos. Em suma, torna-se importante o conhecimento dos riscos advindos de uma possível resistência de espécies de bactérias, para que seja possível conscientizar os criadores e também alguns profissionais da área de saúde animal que receitam antimicrobianos de forma desregrada (Pearson & Chandler, 2019).

Nas circunstâncias atuais, muito se tem falado acerca da propagação de novas cepas de bactérias portadoras de

adaptações capazes de resistir aos mais modernos fármacos. Nesse aspecto, o tema chamou a atenção para o desenvolvimento de uma pesquisa aprofundada, a fim de promover um reconhecimento dos fatores que levam à seleção natural em diversos pontos nesses organismos, demonstrando os reflexos disso para a saúde humana e para os demais animais. Logo, esse estudo apresenta sua relevância à medida em que congrega conhecimentos para promover uma conscientização a favor do uso adequado de antimicrobianos em setores agropecuários e clínicos, e, assim, garantir a funcionalidade desses fármacos de extrema importância social e biológica (Collignon & Mcewen, 2019).

Portanto, com o desenvolvimento dessa revisão bibliográfica, dados serão reunidos e o tema da Resistência Antimicrobiana (AMR) poderá ser estruturado sobre uma base ainda mais sólida, mitigando a proliferação dessas adaptações de organismos bacterianos pelo ambiente. Com isso, estabelece-se uma investigação voltada as interdependências entre a saúde dos sistemas naturais do planeta e a saúde da civilização humana, “saúde planetária”. (Qiao et al., 2018).

2. Metodologia

O presente estudo consiste de uma revisão exploratória integrativa de literatura. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão.

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome) (Santos et al., 2007). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “Qual a influência, sobre a saúde humana, do uso indevido de antimicrobianos em animais e no meio ambiente?” Nela, observa-se o P: ser humano; I: uso indevido de antimicrobianos em animais e no meio ambiente; C: não se aplica; O: efeito sobre a saúde humana.

Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde, desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: Bacterial resistance, animal health and human health. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or”, “not”.

Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), National Library of Medicine (PubMed), Google Acadêmico.

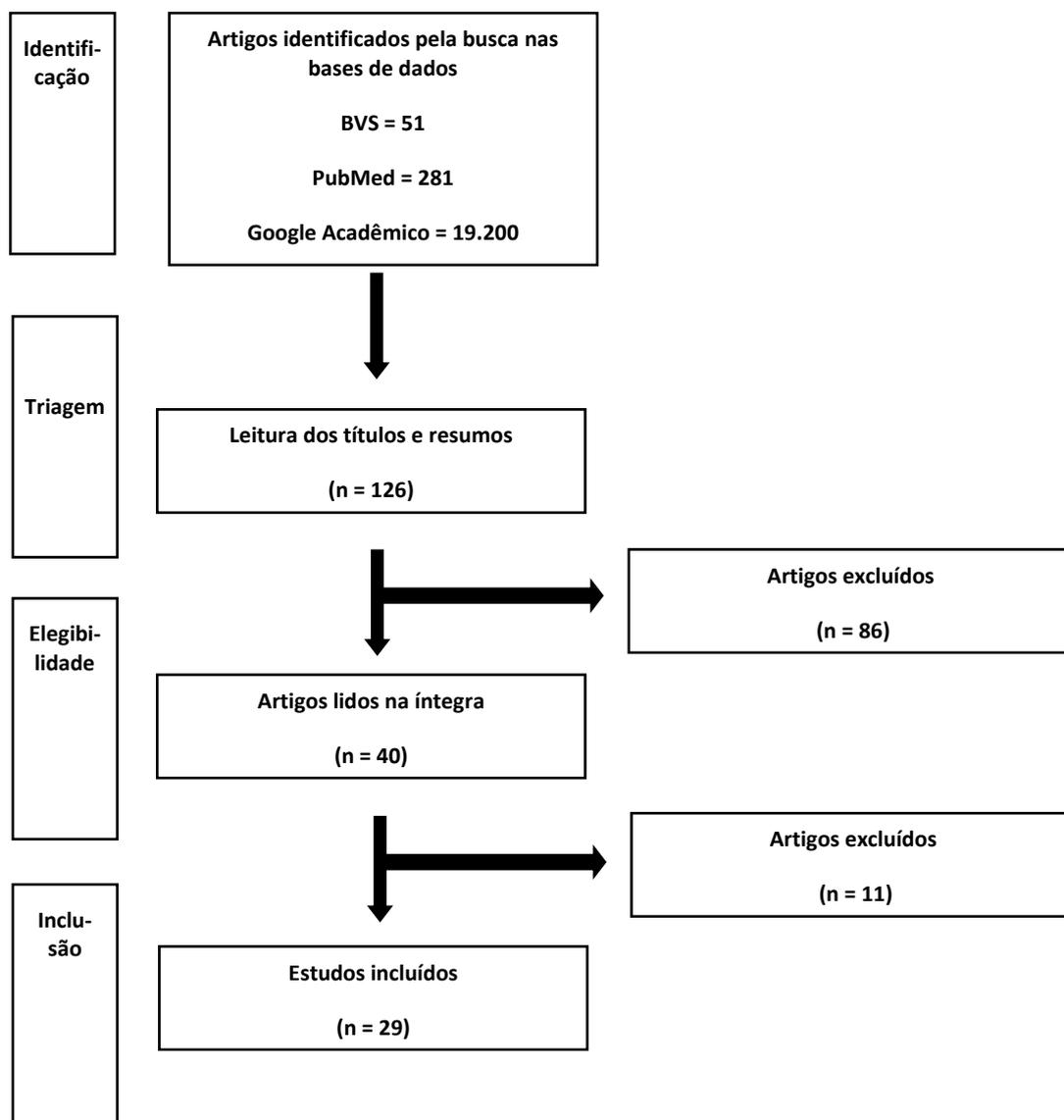
A busca foi realizada entre os meses de julho e novembro de 2022. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em Português, Inglês e Espanhol publicados entre 2017 e 2022, que abordassem o tema pesquisado e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral. Foram excluídos os artigos que não obedeceram aos critérios de inclusão, com base na análise crítica do tema, do conteúdo e do discurso de cada um.

Após a etapa de levantamento das publicações, realizou-se uma triagem para excluir artigos que não se enquadravam na temática principal e que estavam duplicados, a fim de filtrar a grande quantidade de obras encontradas entre as que realmente seriam úteis e as que não apresentavam tanta relevância. Logo, encontrou-se 126 artigos, dos quais foi realizada a leitura do título e resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão definidos. Em seguida, realizou-se a leitura na íntegra de 40 publicações selecionadas, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 11 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Foram elegidos 29 artigos para análise final e construção da revisão.

Posteriormente à seleção dos artigos, realizou-se um fichamento das obras selecionadas a fim de selecionar a coleta e análise dos dados. Os dados coletados foram disponibilizados em um quadro, possibilitando ao leitor a avaliação da aplicabilidade da revisão integrativa elaborada, de forma a atingir o objetivo desse método.

A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos por meio das palavras-chaves de busca e da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão citados na metodologia. O fluxograma leva em consideração os critérios elencados pela estratégia PRISMA.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos primários adaptado do Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses (PRISMA) (Page, 2021).



Fonte: adaptado do Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses (PRISMA) Page, (2021).

3. Resultados

Nos artigos analisados, conforme explicitado no quadro 1, apontou-se uma possível resistência antimicrobiana advinda de vários fatores sociais e econômicos, visto que está ligada ao conceito de One Health e, assim, relaciona-se

intimamente com as noções de saúde humana, animal e ambiental.

Quadro 1 – Artigos selecionados para revisão integrativa acerca da Resistência Antibacteriana.

Autor	Ano	Achados principais
Cunningham, A. A.; Daszak, P.; Wood, J. L. N.	2017	A vida selvagem foi vista como originária de uma série de infecções que afetam as pessoas, tendo por base o fato de que é dessa parte ecológica que surgem grande número de mudanças biológicas com potencial para afetar o ser humano.
Mcewen, S. A.; Collignon, P. J.	2018	Através do conceito de One Health, o estudo demonstrou os efeitos positivos e negativos de diversas interações entre humanos, animais domésticos e selvagens e meio ambiente. Foco: resistência bacteriana advinda do uso de certos compostos nas áreas de saúde humana, animal e agrícola.
Ström, G. Et Al.	2018	Em economias emergentes como o Camboja, ocorreu uma maior prevalência de AMR devido ao uso inconsciente de antimicrobianos por parte de alguns agricultores.
Aidara-Kane, A. Et Al.	2018	Constatou-se que as Diretrizes da OMS recomendam reduções no uso geral de antimicrobianos em animais produtores de alimentos, incluindo a restrição completa do uso de antimicrobianos para promoção do crescimento e prevenção de doenças.
Qiao, M. Et Al	2018	O controle das prescrições de fármacos na China ainda não é muito efetivo, o que torna o acesso a essas drogas ainda mais facilitado e aumenta as chances de surgimento das “superbactérias” e, concomitantemente, a disseminação para outros países
Torres, C. Et Al.	2018	Os Enterococos são bactérias oportunistas que habitam naturalmente o trato gastrointestinal do ser humano e de animais. Com o tempo, eles desenvolveram modificações em certos genes, possibilitando uma resistência antibiótica cada vez mais acentuada. O estudo revela que diversas espécies do gênero <i>Enterococcus</i> spp. se tornaram resistentes a antibacterianos como as penicilinas, a vancomicina, entre outros, recebendo sinal de alerta para possíveis contaminações de caráter mais relevante em diversos setores do meio ambiente.
Manyi-Loh, C. Et Al.	2018	Os antibacterianos são vistos tanto como causa quanto como solução para o surgimento de resistência bacteriana, visto que podem servir como mecanismos efetivos de controle das populações de patógenos, mas também podem ser usados de maneira indevida e gerar uma maior resistência dos indivíduos expostos aos seus efeitos. Nessa lógica, o referido estudo aborda as variadas utilizações de compostos antimicrobianos na agricultura e relaciona com as possíveis influências na saúde humana, principalmente em países não desenvolvidos, onde os efeitos negativos são mais perceptíveis.
Sens-Junior, H. Et Al.	2018	Após analisar quatro espécies de morcegos da família <i>Phyllostomidae</i> que habitam algumas regiões brasileiras, foi possível concluir que a microbiota oral e perianal dos indivíduos selecionados era composta por enterobactérias, portadoras de resistência à certos antimicrobianos disponíveis para uso na medicina humana e animal. Portanto, acendeu-se um alerta visto que esse fato pode acarretar problemas sérios de saúde pública pelo mundo.
Ström, G. Et Al.	2018	A agricultura de pequena escala se apresenta como uma grande impulsionadora da resistência antimicrobiana, visto que, de acordo com os resultados da pesquisa, a maior parcela dos agricultores não seguem à risca as dosagens seguras das drogas e suas formas corretas de aplicação.
Hernando-Amado, S. Et Al.	2019	A população bacteriana pode ter sua estrutura biológica afetada e adquirirem maior capacidade de expansão local e global através de clones resistentes a antimicrobianos.
Pearson, M.; Chandler, C.	2019	Em países de Renda Média Baixa, em geral, ocorreu uma maior limitação da parte dos profissionais de saúde acerca da correta utilização de antimicrobianos e das ocorrências de resistência.
Collignon, P. J.; Mcewen, S. A.	2019	Afirmou-se que o controle da resistência antimicrobiana virá com a restrição do uso desses medicamentos na profilaxia de doenças, principalmente das que afetam animais domésticos.
Nang, S. C.; Li, J.;	2019	Devido a resistência a uma vasta gama de antimicrobianos, algumas bactérias passaram a ser

Velkov, T.		combatidas com os fármacos da classe das polimixinas, no entanto, houve o surgimento de genes MCR, que são resistentes também a essas drogas, dificultando o controle de certos organismos patogênicos.
Roth, N. Et Al.	2019	O uso de antibacterianos na produção alimentícia é um assunto bem delicado e que deve ser tratado com bastante atenção. Um dos setores que mais fazem o uso dessas substâncias é o da criação avícola, principalmente na produção de frangos de corte, em que os antimicrobianos são usados como métodos profiláticos, terapêuticos e promotores de crescimento.
Ben, Y. Et Al.	2019	O presente trabalho relatou o risco do desenvolvimento de resistência em indivíduos com patogenicidade elevada e demonstrou haver pouca disponibilidade de dados a respeito desse processo de aquisição de resistência antimicrobiana. Nesse sentido, foram elucidados os principais aspectos que devem ser abordados para conseguir uma avaliação quantitativa de risco, sendo que, de modo superficial, definiu-se como características basilares a serem analisadas a identificação de perigos, a avaliação de exposição, a avaliação de dose-resposta e a caracterização de risco.
Amarasiri, M.; Sano, D.; Suzuki, S.	2019	Os ambientes aquáticos são vistos como importantes abrigos para a aquisição e disseminação de resistência antibacteriana. No entanto, os dados sobre a exposição às bactérias resistentes nesses ecossistemas são pouco claros e algumas questões que ainda precisam ser solucionadas são abordadas ao longo da pesquisa. Destarte, fica nítido que, para se alcançar o pleno conhecimento sobre este assunto, faz-se necessário o entendimento sobre os <i>hotspots</i> mais influentes sobre a resistência em ambientes aquáticos, sobre as alterações genéticas mais prevalentes nesses habitats e também sobre os marcadores de contaminação mais significativos para a avaliação do risco à saúde humana.
Pagani, L. Et Al.	2020	Visto que a AMR é encontrada em bactérias que infectam animais e humanos, concluiu-se que esse problema não pode ser resolvido olhando para ambos isoladamente.
Gebreyes, W. A. Et Al.	2020	As doenças zoonóticas e pecuárias são muito relevantes devido à íntima relação que elas possuem com o meio ambiente e com a saúde humana. Portanto, torna-se necessário o pleno conhecimento da parte genética de cada patógeno responsável por essas doenças, a fim de se estabelecerem parâmetros para tais enfermidades e maneiras de contenção epidemiológicas.
Buchy, P. Et Al.	2020	As drogas antimicrobianas representaram um grande avanço quando foram criadas. Porém, atualmente o uso indevido delas está intimamente relacionado com a resistência adquirida pelos patógenos. Nesse sentido, a vacinação se colocou como uma importante ferramenta para reduzir a RAM, visto que diminui a incidência de certas doenças e, conseqüentemente, evita o uso inadequado de antibacterianos.
Antunes, P.; Novais, C.; Peixe, L.	2020	A infecção de patógenos através da ingestão humana de alimentos contaminados representa uma importante via de contaminação. Nesse sentido, entre os aspectos mais preocupantes está a aquisição de patologias relacionadas com bactérias que desenvolveram resistência durante o processo de produção do alimento, especialmente nas fazendas criadoras de animais de consumo do homem. Portanto, nota-se a importância de haver um rigoroso controle sanitário nas diferentes fases da produção, com vistas a combater a seleção e disseminação de zoonoses de origem alimentar.
Zainab, S. M. Et Al.	2020	Os antimicrobianos se acumulam nos corpos d'água porque são apenas parcialmente degradados no meio ambiente. É necessário correlacioná-los, juntamente com seus metabólitos, à qualidade da água para reduzir a existência e permanência dessas drogas nas águas subterrâneas.
Kobs, V. C. Et Al.	2020	No presente trabalho, foram identificados os primeiros isolados de determinadas espécies de microrganismos portadores do gene <i>mcr-1</i> advindos de animais de companhia no Brasil. Como conclusão, notou-se a realidade da proliferação da resistência às polimixinas, o que reforça a necessidade de rigoroso controle de usos indevidos de antimicrobianos e a extrema importância de vigilância adequada.
Gazal, L. E. De S. Et Al	2020	O desenvolvimento de bactérias adaptadas está muito relacionado ao mau uso de antibacterianos, no entanto a co-seleção de genes de resistência e também o processo de resistência cruzada têm grande relação com esse fato. Logo, os organismos multirresistentes na piscicultura se apresentam como uma preocupação relevante, visto que podem infectar humanos no manuseio ou na cadeia alimentar, representando um problema de saúde pública.
Kasimanickam, V.; Kasimanickam, M.;	2021	Constatou-se a necessidade de uma maior conscientização dos produtores de alimentos advindos de

Kasimanickam, R.		animais sobre o impacto da AMR.
Aslam, B. Et Al.	2021	A resistência antimicrobiana (ABR) está intimamente relacionada com a tríade homem-animal-ambiente e todo esse processo de adaptação de genes resistentes em microrganismos deve ser analisado com base nessas três vertentes.
Becker, K.	2021	As modificações genéticas são vistas à medida em que os organismos se adaptam, como é o caso do <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina (MRSA), que engloba linhagens clonais diversas e com dinâmica contínua de propagação. Os MRSA estão relacionados com a saúde animal e humana, abrangendo ainda muitos fatores gerais relacionados ao ecossistema.
Micoli, F. Et Al.	2021	A Resistência Antimicrobiana se tornou um problema grave que afeta tanto os países de alta renda quanto os menos favorecidos, o que se deve, principalmente, aos usos inadequados dos antimicrobianos em todos os contextos econômicos. No entanto, o presente artigo demonstrou que novas ferramentas estão sendo priorizadas para combater essa resistência, sendo que a vacina foi referida como uma das maneiras mais relevantes para isso.
Mateus, K. A. Et Al.	2021	Durante o processo de produção da carne para consumo humano, padrões sanitários rigorosos devem ser cumpridos com vistas a evitar a proliferação de certas doenças. Durante a realização dessa pesquisa, foram coletadas algumas amostras de <i>Escherichia coli</i> de carcaças de ovinos durante as fases de produção. Como resultados, constatou-se que houve desenvolvimento de resistência nos isolados em testes em determinadas etapas do processo, o que comprova a necessidade da fiscalização sanitária supracitada.
Garegnani, L. Et Al.	2022	De acordo com o estudo, setenta por cento (70%) do uso de antimicrobianos se dá na área agroveterinária e não na saúde humana. Devido a isso notou-se que a maior parte dos casos de resistência antimicrobiana advêm das fazendas criadoras de animais, principalmente aquelas que trabalham com a pecuária intensiva, não excluindo, porém, a criação baseada no modelo extensivo. Isso se deve majoritariamente pelo grande uso de antibacterianos nesse tipo intensivo de produção, o que acarreta maiores chances de seleção natural em microrganismos e o surgimento de patógenos hiper-resistentes.

Fonte: Autoria própria (2022).

4. Discussão

Quando foram criados, os antibacterianos passaram a ser vistos como drogas revolucionárias e que mudariam a forma de tratar infundadas doenças. Há mais de cinco décadas, com a aplicação em massa de antimicrobianos e vacinas no tratamento e prevenção de patologias, a sociedade científica imaginou ter conquistado a vitória sobre o processo saúde-doença de várias infecções que acometiam o ser humano até então (Cunningham et al, 2017). Nessa perspectiva, houve realmente um avanço significativo, no meio da saúde humana e animal, relacionado à elaboração desses medicamentos.

No entanto, com o passar do tempo, o problema da resistência antibacteriana foi ganhando espaço nas discussões de saúde mundo afora. Muitos dos fármacos que possuíam uma eficácia satisfatória contra determinadas classes de bactérias e outros organismos, passaram a não culminar no efeito desejado, o que inviabilizou a utilização dos mesmos. Tal adversidade, teve origem na má aplicação dessas drogas, o que, devido aos excessos de uso, provocou uma adaptação dos patógenos às substâncias presentes na composição dessas formulações farmacêuticas. (Roth et al., 2019).

Nessa perspectiva, a dita resistência antibacteriana adquiriu relevância à medida em que se potencializou a Pressão Seletiva ao Uso de Antimicrobianos. Ou seja, enquanto os patógenos resistiram à exposição às substâncias produzidas para combatê-los, maiores aptidões lhes foram garantidas. Portanto, passaram a expressar genes de resistência, compartilhando-os, em seguida, com outros indivíduos e formando uma população capaz de resistir a compostos letais até então (Collignon & Mcewen, 2019).

A ameaça da resistência antimicrobiana (AMR, da sigla em inglês para Antimicrobial Resistance) é mais severa para os agentes antibacterianos sintéticos, mas também incluem os antifúngicos, antiparasitários e antivirais (Cunningham et al.,

2017). Nessa perspectiva, ações reparadoras passaram a ser estabelecidas, levando em conta a tríade homem-animal-ambiente, visto que a OMS e outros órgãos internacionais consideram que os esforços baseados nesses três pilares são a maneira mais efetiva de controlar a AMR, já que diferentes ecossistemas participam da aquisição, surgimento e proliferação dela (Aslam et al., 2021).

De acordo com Qiao et al. (2018), um dos locais onde a crise de resistência bacteriana mais demonstrou seus sintomas foi na China, devido ao fato de este ser um dos países que apresentam a maior produção e consumo de antibacteriano ao redor do mundo. Ainda segundo o estudo, ficou claro que o país utiliza a classe desses fármacos para variados fins, como tratamento, prevenção e até mesmo para promoção de crescimento animal. Dessa maneira, nota-se um relevante aumento na incidência de “superbactérias”, as quais influenciam negativamente no equilíbrio entre ser humano, animal e meio ambiente.

Portanto, é possível constatar que em países como a China, em que não há um controle efetivo das prescrições médicas e veterinárias, torna-se mais facilitado o acesso a essas drogas supracitadas, aumentando as chances de utilizações inapropriadas. Nessa lógica, as estatísticas mostram que, dos pacientes ambulatoriais hospitalares no referido país asiático, cinquenta por cento (50%) foram instruídos a fazerem uso de antimicrobianos. Ademais, 74% dessa parcela de pacientes receberam prescrição de apenas um desses fármacos e 25,3% tiveram duas ou mais prescrições (Qiao et al., 2018).

4.1 Importâncias e variações de usos dos antibacterianos em humanos e animais

A existência das drogas antibacterianas, favorece não só a atenção em saúde humana, mas também possibilita inúmeras intervenções em animais e em setores da agricultura. Dessa forma, ressalta-se o cuidado que se deve haver no manuseio desses aparatos farmacológicos para garantir o benefício advindo deles, sem ocasionar um ônus em algum setor. Nessa lógica, é de extrema importância a compreensão da origem, das formas de transmissão e de prevenção, além dos fatores de risco de cada doença infecciosa zoonótica e pecuária, o que tem sido um desafio devido, principalmente à relação íntima entre os setores humano, meio ambiente e saúde animal (Gebreyes et al., 2020).

Em animais, os antibacterianos são usados para tratar doenças e para prevenir possíveis infecções a indivíduos vulneráveis, como é o caso das cefalosporinas de terceira geração e fluoroquinolonas e também, em uma outra vertente, para produzir crescimento nos chamados animais de produção, em que são empregados, por exemplo, a colistina, as tetraciclina e os macrolídeos. Com vistas a isso, para regulamentar o uso de compostos antimicrobianos que são aplicados tanto em humanos quanto em animais, foram elaboradas diretrizes e normas, que buscam amenizar uma possível AMR (Collignon, 2019).

Além desse fato, os antimicrobianos são usados também para o crescimento de animais a fim de maximizar o rendimento granjeiro, por exemplo, fato que aumenta a resistência à maioria dos antibacterianos e, por consequência, limita as opções terapêuticas disponíveis. Tal fato evidencia a estreita relação entre implementação da criação intensiva de animais e a resistência antimicrobiana (Garegnani, 2022).

Nesse aspecto, uma das áreas que apresenta a regulamentação mais rígida é a dos animais de produção, supracitados no texto. A explicação para isso, pode ser inferida segundo a definição publicada no portal eletrônico do Centro para o Conhecimento Animal (instituição privada que estuda e propõe intervenções a respeito do comportamento e do bem-estar animal), a qual relata que essa classificação engloba aqueles animais produzidos com o intuito de gerar lucros e satisfazer as demandas comerciais. Observando-se através dessa lógica, é possível constatar então que, para aumentar os ganhos financeiros, o ser humano capitalista é capaz de cometer infrações e ultrapassar limites sanitários, o que torna extremamente necessário esse sistema mais rígido e burocrático (Kasimanickam et al., 2021).

Tomando por base as diversas utilizações dos antimicrobianos em animais, pode-se classificar os usos em terapêuticos e não terapêuticos, sendo mais preocupantes os segundos. O emprego dessas drogas para tratar um grupo ou indivíduo doente se enquadra nos métodos terapêuticos e, embora também represente riscos, está menos ligado à disseminação radical de AMR.

No entanto, principalmente nos animais de produção, ocorrem as utilizações não terapêuticas, as quais se dão em um momento precedente à enfermidade e podem estar relacionadas à profilaxia ou, até mesmo, à potencialização do crescimento do indivíduo (Mcewen & Collignon, 2018).

Assim sendo, a evolução e disseminação da resistência aos antimicrobianos sofre uma influência mais considerável dos usos não terapêuticos em relação aos terapêuticos, uma vez que remetem a prazos longos e exposições contínuas a um número maior de animais (Qiao et al., 2018).

Logo, as diretrizes encomendadas e aprovadas pelo Comitê de Revisão das Diretrizes da OMS propõem diminuição no uso dos antimicrobianos em animais produtores de alimento, incluindo a proibição total da utilização desses compostos químicos para obtenção de crescimento e até para prevenção de certas doenças em indivíduos saudáveis até então (Aidara-Kane et al., 2018).

Essas diretrizes também recomendam que os antimicrobianos identificados como criticamente importantes para humanos não sejam usados em animais produtores de alimentos para tratamento ou controle de doenças, a menos que os testes de sensibilidade demonstrem que o medicamento é a única opção de tratamento (Aidara-Kane et al., 2018, p. 1).

4.2 Resistência antimicrobiana advinda de falhas ambientais

Além da AMR provocada pelo uso errôneo de drogas em humanos e animais, uma outra causa de resistência está associada ao descarte inapropriado de insumos agrícolas no meio ambiente, assim como a falta de tratamento adequado para alguns dejetos produzidos na atividade agropecuária antes de serem lançados de volta à natureza. Nessas situações são criadas possibilidades para o contato indevido de bactérias e outros organismos com compostos antimicrobianos, podendo viabilizar uma adaptação desses indivíduos e, assim, a manutenção de uma resistência (Collignon & Mcewen, 2019).

Os antimicrobianos podem adentrar no ambiente aquático e terrestre por diferentes vias e, mesmo que a sua meia-vida não seja longa, os resíduos desses fármacos permanecem no meio ambiente por muito tempo, sendo considerados como contaminantes orgânicos persistentes. As vias vão desde descarga de esgoto da cidade, até escoamento de campo agrícola com estrume de gado, introduzindo os antibacterianos no ecossistema (Zainab et al., 2020).

A liberação de forma continuada dos antimicrobianos nas águas subterrâneas é capaz de selecionar as bactérias que são resistentes a eles, além de selecionar, também, aqueles genes que promovem a resistência, o que gera preocupação mundial significativa em termos ecológicos e de saúde humana. Os antibacterianos chegam aos reservatórios de água e nos ambientes aquáticos pela incapacidade das estações de tratamento de eliminá-los totalmente da água. É válido ressaltar, que, mesmo com baixa concentração, eles podem gerar toxicidade para a biota animal e vegetal. Assim, a capacidade curativa dessas drogas é minimizada, pois os genes resistentes selecionados, ao se estabelecerem nos organismos saudáveis e se proliferarem, promovem a inicialização do processo de resistência (Zainab et al., 2020).

Para além da aquicultura, mais de 100 espécies bacterianas já foram isoladas nos animais desse meio. Sendo assim, tanto as bactérias patogênicas quanto aquelas ditas como resistentes a antibacterianos são encontradas na piscicultura, uma vez que foram estimuladas com esses fármacos para promover o crescimento dos peixes. Dessa forma, as bactérias que são patogênicas podem desenvolver mecanismos de resistência quando forem expostas a essas substâncias para outros fins (Gazal et al., 2020).

No mais, um exemplo de bactéria que pode contaminar diversos ambientes e, inclusive, é um habitante natural do trato gastrointestinal de humanos e animais são os membros do gênero *Enterococcus* spp. Estes são patógenos oportunistas e, além de já possuírem alguns mecanismos de resistência intrínsecos, passaram a expressar novos genes resistentes à ação antimicrobiana, como o *optrA* e o *cfr*, relacionados aos enterococos de origem animal (Torres et al., 2018).

Portanto, essa resistência intrínseca dos *Enterococcus* spp. à variados antimicrobianos, prejudica as escolhas de opções terapêuticas para tratar as infecções, já que conferem resistência às penicilinas semi-sintéticas, polimixinas e estreptograminas, aminoglicosídeos e também à vancomicina. Ademais, os indivíduos desse gênero de bactérias também adquirem resistência por meio de plasmídeos e/ ou transposons, podendo estar melhores adaptados para resistir às drogas antibacterianas e, assim, exercer uma contaminação mais vigorosa em animais de produção, animais domésticos, seres humanos e nos diversos ecossistemas (Torres et al., 2018).

4.3 Abordagem de Saúde Única – One Health

Há mais de meio século ocorre o uso indevido de drogas antimicrobianas na medicina humana, animal e também em várias ramificações da produção agrícola, fato que mantém íntima relação com a AMR. Com vistas para esse panorama, desenvolveu-se o conceito de One Health ou, no português, Abordagem de Saúde Única (Pagani et al., 2020).

Nessa perspectiva, vários países e instituições adotaram a Abordagem de Saúde Única para lidar com a AMR, o que permitiu uma visão holística sobre a ampla variedade de aspectos que compõem o quadro da progressiva impossibilidade do tratamento de certas infecções. O conceito de One Health se baseia na integração entre as relações em teia formadas pelos humanos, animais e também pela saúde ambiental de onde estão inseridos (Pagani et al., 2020).

Vários habitats humanos, animais e ambientais interconectados podem contribuir para o surgimento, evolução e disseminação da resistência aos antibacterianos, e a saúde desses habitats contíguos (o foco da abordagem One Health) pode representar um risco para a saúde humana (Hernando-Amado et al., 2019, p. 1).

A resistência antimicrobiana é um elemento desafiador que dificulta o alcance da cobertura universal de saúde, pois impede o alcance das metas de desenvolvimento sustentável vinculadas à saúde, à segurança alimentar, à água potável e ao saneamento. Isso porque os ambientes aquáticos são reservatórios e vias que podem transmitir a resistência aos antibacterianos e, como o tratamento de água e efluentes é incapaz de remover os genes causadores desse problema, a cobertura universal da saúde é prejudicada (Amarasiri et al., 2019).

A ingestão de bactérias resistentes que habitam ambientes aquáticos, bem como dos genes que passaram pela Pressão Seletiva é um risco para a saúde humana, ainda mais porque é difícil conter a propagação da resistência antimicrobiana, uma vez que existem *hotspots* desconhecidos que contribuem para essa perpetuação da resistência no meio. Isso, em tese, interfere no sucesso da Abordagem de Saúde Única (Amarasiri et al., 2019).

Os mecanismos ecológicos e evolutivos levaram ao surgimento, por exemplo, da resistência à metilina antes do advento e disseminação do uso dos antibacterianos, em razão da adaptação do *Estafilococcus aureus*. Mesmo assim, a perspectiva da Abordagem de Saúde Única foi ressaltada, uma vez que ela reconhece a importância da seleção natural no meio ambiente e a forma com que esta impacta a conexão dos animais com os ecossistemas naturais, agrícolas e humanos na evolução dos patógenos que resistem aos agentes destinados a controlá-los. (Mateus et al., 2021)

Destarte, mediante essa Abordagem de Saúde Única, pode-se ocorrer melhorias na forma de aplicação de antimicrobianos e também na sua regulamentação, além de um aprimoramento na fiscalização, controle e busca de alternativas ao uso de certos compostos farmacológicos para promoção de crescimento, prevenção e cura de doenças (Collignon & Mcewen, 2019).

4.4 Mecanismos pelos quais uma bactéria pode adquirir resistência e fatores relacionados a sua disseminação

Um patógeno pode infectar seu hospedeiro de diversas maneiras e causar efeitos variados de acordo com as características de cada organismo. Em humanos, a alimentação é uma das vias mais relacionadas com infecções bacterianas, as

quais podem ser por ingestão de toxinas pré-formadas nos alimentos, por produção de toxinas no trato gastrointestinal após a ingestão de patógenos ou ainda por invasão das células epiteliais intestinais. Todos esses mecanismos, por sua vez, juntamente com as infecções em animais e com o consequente uso de antibacterianos, podem levar ao desenvolvimento de resistência, um grave problema relacionado à saúde mundial (Antunes et al., 2020).

A RAM (Resistência Antimicrobiana) pode ser adquirida por via intrínseca ou por via extrínseca. Essa, é relacionada à transferência horizontal de genes, por meio da transformação, transdução e conjugação e, aquela, à aquisição de mutações espontâneas, seja por alteração do alvo visado, aumento do efluxo do fármaco ou amplificação do gene (Amarasiri et al., 2019).

A prescrição inadequada de antimicrobianos é um dos principais potencializadores da resistência antibacteriana a eles. Tais inadequações podem ocorrer devido à desqualificação dos profissionais prescritores ou mesmo pela falta de honestidade e seriedade em suas atitudes (Pearson & Chandler, 2019).

Somada a esse fator, tem-se a relativa facilidade de acesso a esses medicamentos, uma vez que uma breve descrição de sintomas semelhantes à infecção, já podem induzir, por exemplo, um veterinário a prescrever antimicrobianos como a primeira opção de tratamento para certos animais. Há registros, também, do uso desses fármacos sem o aconselhamento veterinário, tendo por base as experiências anteriores para escolher o antimicrobiano e a dosagem a ser empregada (Ström et al., 2018).

Ademais, estudos mostram que a renda do país influencia diretamente no conhecimento acerca da AMR e das medidas de controle. É notável que os países apresentadores de uma maior estruturação financeira possuem um domínio mais contundente sobre a resistência antibacteriana, já que a população científica e até uma parcela dos leigos têm mais acesso à informação e dispõe de maneiras mais eficientes de controle. Portanto, os desafios relativos à AMR são de dimensões local, nacional e internacional, pois extrapolam os âmbitos geográficos e vão até os fatores culturais e econômicos da sociedade referenciada (Manyi-Loh, 2018).

Os profissionais de saúde são frequentemente acusados de prática 'imprudente', que muitas vezes é imaginada como resultado de baixos níveis de conscientização sobre a RAM e pouco conhecimento sobre o uso ideal de antimicrobianos (Pearson & Chandler, 2019). Outro fator que possibilita a AMR é o desconhecimento ou desinteresse perante esse problema por parte dos agropecuaristas. A grande maioria, principalmente os pequenos e médios produtores, não sabem da importância e dos riscos desse processo de resistência. Porém, alguns deles, mesmo tendo consciência do problema, não tomam as mínimas providências para diminuir o ônus da geração de patógenos resistentes (Ström et al., 2018).

A resistência aos antibacterianos se relaciona ao potencial que as bactérias têm de se adaptarem aos efeitos que os fármacos lhes causam, especialmente quando elas eram previamente sensíveis a estes. Para que essa resistência aconteça, há a necessidade de que ocorram mutações genéticas nos indivíduos como no caso da adição de genes adaptados aos seus genomas. Porém, para a consolidação desse processo, é preciso que os hospedeiros propaguem essa seleção antimicrobiana de forma contínua para amplificar e estender o evento a outros hospedeiros e a outras localizações geográficas (Amarasiri et al., 2020).

Destarte, devido a esse processo de adaptação, diversas bactérias Gram-negativas multirresistentes, que apresentam resistência à maioria dos fármacos, estão tendo que ser combatidas com antimicrobianos antes considerados como nefro e neurotóxicos, como no caso do ressurgimento do uso da polimixina na clínica médica (Nang et al., 2019).

No entanto, a resistência vem atingindo até mesmo as classes antimicrobianas menos utilizadas até então, como a própria polimixina, relacionada ao surgimento do gene de resistência mediado por plasmídeo (MCR), o qual está presente em variadas espécies de bactérias gram-negativas (Nang et al., 2019). Outro exemplo são as linhagens clonais de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), cujo surgimento está associado ao cassete cromossômico estafilocócico *mec* (SCC *mec*), que servem como abrigo para os genes que codificam a resistência à meticilina e também a outros antibacterianos

(Becker, 2021).

Ainda, a identificação de cepas portadoras do gene *mcr-1* tem indicativa de susceptibilidade à polimixina B, demonstrando que o potencial de manifestação da resistência que é configurado pelo *mcr-1* pode ser difícil de identificar porque bactérias portadoras desse gene podem não ser detectadas e continuar contaminando humanos, animais e o meio ambiente (Kobs et al., 2020).

4.5 Vacinas como mecanismo para reduzir a resistência antimicrobiana

O uso de antibacterianos em setores humanos, agrícolas e em atividades com animais se mostra atualmente como um importante impulsionador da Resistência Antimicrobiana (RAM). Juntamente a isso, é notável uma significativa redução no desenvolvimento de novas drogas dessa classe, o que preocupa a sociedade científica devido ao risco de falhas severas no combate a determinadas patologias (Buchy et al., 2020).

Em contrapartida, ao passo em que menos fármacos antimicrobianos são criados, ocorre um maior empenho na criação de vacinas contra certas doenças diretamente influentes na tríade humano-animal-ambiente. Como consequência direta deste fato, nota-se uma diminuição na incidência dessas enfermidades, acompanhada da redução no uso terapêutico de antimicrobianos, o que culmina com a menor geração de impactos relacionados com a RAM (Buchy et al., 2020). Além disso, de acordo com Micoli et al. (2021), “as vacinas têm um impacto sem precedentes na saúde humana e podem ser usadas por décadas com uma probabilidade muito menor de surgimento de resistência em comparação com os antibióticos” (para. 4).

Devido à alta velocidade de evolução da resistência, desenvolvida a cada nova classe de antibacterianos criada, e dados os desafios na elaboração de novos medicamentos eficazes, nota-se ser necessária uma intervenção conjunta que inclua vacinas juntamente com fármacos atualizados, intervenções na microbiota e o uso de bacteriófagos para contribuir no combate a esses organismos resistentes (Micoli et al., 2021).

5. Considerações Finais

A história mostrou que a área da saúde médica, animal e ambiental passou por grandes desenvolvimentos, sendo que um deles foi o surgimento de drogas antimicrobianas capazes de prevenir e tratar certas patologias. No entanto, também foi possível analisar, com o passar do tempo, que o mau uso desses fármacos ocasionou prejuízos de proporções relevantes, dada a ocorrência da Resistência Antimicrobiana. Sendo assim, percebe-se que, para impedir o retrocesso no combate a inúmeras infecções humanas, animais e vegetais, deve-se estabelecer uma legislação vigorosa para o uso de determinados compostos químicos, pautada na metodologia do One Health. Portanto, ações rápidas e eficientes precisam ser adotadas para que o bem-estar do ecossistema mundial continue sendo preservado no tocante ao uso de antimicrobianos.

Ademais, para futuros trabalhos relacionados a essa temática, recomenda-se a busca de dados específicos a respeito do funcionamento de cada antimicrobiano e dos mecanismos de infecção e aquisição de resistência dos diversos microrganismos. Nessa lógica, será possível estabelecer uma base teórica forte na abordagem One Health, criando meios palpáveis para intervenções práticas voltadas ao combate da Resistência Antimicrobiana.

Referências

- Aidara-Kane, A., Angulo, F. J., Conly, J., Minato, Y., Silbergeld, E. K., McEwen, S. A., Collignon, P. J., Balkhy, H., Collignon, P., Friedman, C., Hollis, A., Kariuki, S., Kwak, H. S., McEwen, S., Moulin, G., Ngandjio, A., Rollin, B., Rossi, F., & Wallinga, D. (2018). World Health Organization (WHO) guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/S13756-017-0294-9>
- Amarasiri, M., Sano, D. & Suzuki, S. (2019). Understanding human health risks caused by antibiotic resistant bacteria (ARB) and antibiotic resistance genes (ARG) in water environments: Current knowledge and questions to be answered. *Reviews in Environmental Science and Technology*, (50), 4135-4146. <https://doi.org/10.1080/10643389.2019.1692611>

- Antunes, P., Novais, C., & Peixe, L. (2020). Food-to-Humans Bacterial Transmission. *Microbiology Spectrum*, 8(1). <https://doi.org/10.1128/MICROBIOLSPEC.MTBP-0019-2016>
- Aslam, B., Khurshid, M., Arshad, M. I., Muzammil, S., Rasool, M., Yasmeen, N., Shah, T., Chaudhry, T. H., Rasool, M. H., Shahid, A., Xueshan, X., & Baloch, Z. (2021). Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2021.771510>
- Becker, K. (2021). *Methicillin-Resistant Staphylococci and Micrococci at the Interface of Human and Animal Health*. *Toxins*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/TOXINS13010061>
- Ben, Y., Fu, C., Hu, M., Liu, L., Wong, M. H. & Zheng, C. (2019). Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment: A review. *Environmental Research*, (169), 483-493. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.11.040>
- Buchy, P., Ascioğlu, S., Buisson, Y., Datta, S., Nissen, M., Tambyah, P. A., & Vong, S. (2020). Impact of vaccines on antimicrobial resistance. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 90, 188–196. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.10.005>
- Collignon, P. J., & McEwen, S. A. (2019). One Health—Its Importance in Helping to Better Control Antimicrobial Resistance. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 4(1). <https://doi.org/10.3390/TROPICALMED4010022>
- Cunningham, A. A., Daszak, P., & Wood, J. L. N. (2017). One Health, emerging infectious diseases and wildlife: two decades of progress? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 372(1725). <https://doi.org/10.1098/RSTB.2016.0167>
- Garegnani, L. I., Rosón-Rodríguez, P., Garrote, V. L., Vera, V. L., Clara, L. O., Vidal, F. A., Acosta, G. A., Antinucci, D. V., Murujosa, A., Aliperti, V. I., Ferloni, A., Gadano, A. C. & Figar, S. B. (2022). Resistencia antimicrobiana y producción porcina de cría intensiva. *Rev. Hosp. Ital. B. Aires*, (42), 2.
- Gazal, L. E. S., Brito, K. C. T., Kobayashi, R. K. T., Nakazato, G., Cavalli, L. S., Otutumi, L. K. & Brito, B. G. (2020). *Antimicrobials and resistant bacteria in global fish farming and the possible risk for public health*. *Arquivos do Instituto Biológico*, (87), 1-11. <https://doi.org/10.1590/1808-1657000362019>
- Gebreyes, W. A., Jackwood, D., de Oliveira, C. J. B., Lee, C.-W., Hoet, A. E., & Thakur, S. (2020). *Molecular Epidemiology of Infectious Zoonotic and Livestock Diseases*. *Microbiology Spectrum*, 8(2). <https://doi.org/10.1128/MICROBIOLSPEC.AME-0011-2019>
- Hernando-Amado, S., Coque, T. M., Baquero, F., & Martínez, J. L. (2019). Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. *Nature Microbiology* 2019 4:9, 4(9), 1432–1442. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0503-9>
- Kasimanickam, V., Kasimanickam, M., & Kasimanickam, R. (2021). Antibiotics Use in Food Animal Production: Escalation of Antimicrobial Resistance: Where Are We Now in Combating AMR? *Medical Sciences (Basel, Switzerland)*, 9(1), 14. <https://doi.org/10.3390/MEDSCI9010014>
- Kobs, V. C., Valdez, R., Medeiros, F., Fernandes, P. P., Deglmann, R. C., Gern, R. M. M. & França, P. H. C. (2020). Mcr-1-carrying Enterobacteriaceae isolated from companion animals in Brazil. *Brazilian Journal of Veterinary Research*, (9), 40, 690-695. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6635>
- Larsen, J., Raisen, C. L., Ba, X., Sadgrove, N. J., Padilla-González, G. F., Simmonds, M. S. J., Loncaric, I., Kerschner, H., Apfalter, P., Hartl, R., Deplano, A., Vandendriessche, S., Černá Bolfiková, B., Hulva, P., Arendrup, M. C., Hare, R. K., Barnadas, C., Stegger, M., Sieber, R. N., Skov, S. R., Petersen, A., Angen, Ø., Rasmussen, S. L., Espinosa-Gongora, C., Aarestrup, F. M., Lindholm, L. J., Nykäsenoja, S. M., Laurent, F., Becker, K., Walther, B., Kehrenberg, C., Cuny, C., Leyer, F., Werner, G., Witte, W., Stamm, I., Moroni, P., Jørgensen, H. J., Lencastre, H., Cercenado, E., García-Garrote, F., Björjesson, S., Hæggman, S., Perreten, V., Teale, C. J., Waller, A. S., Pichon, B., Curran, M. D., Ellington, M. J., Welch, J. J., Peacock, S. J., Seilly, D. J., Morgan, F. J. E., Parkhill, J., Hadjirin, N. F., Lindsay, J. A., Holden, M. T. J., Edwards, G. F., Foster, G., Paterson, G. K., Didelot, X., Holmes, M. A., Harrison, E. M., & Larsen, A. R. (2022). Emergence of methicillin resistance predates the clinical use of antibiotics. *Nature*, 602(7895), 135–141. <https://doi.org/10.1038/S41586-021-04265-W>
- Manyi-Loh, C., Mamphweli, S., Meyer, E., & Okoh, A. (2018). *Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications*. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(4). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES23040795>
- Mateus, K. A., Santos, M. R., Lima, J., Bona, L. F., Sants, M. S. T., Korb, A., Kirinus, J. K. & Kessler, J. D. (2022). Resistência antimicrobiana de isolados de *Escherichia coli* de carcaças de ovinos resfriadas por spray durante o resfriamento. *Rev. Colomb. Cienc. Pecuaria*, (34), 1. <https://doi.org/10.17533/udea.rccp.v34n2a04>
- McEwen, S. A., & Collignon, P. J. (2018). Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiology Spectrum*, 6(2). <https://doi.org/10.1128/MICROBIOLSPEC.ARBA-0009-2017>
- Micoli, F., Bagnoli, F., Rappuoli, R., & Serruto, D. (2021). The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance. *Nature Reviews. Microbiology*, 19(5), 287–302. <https://doi.org/10.1038/S41579-020-00506-3>
- Nang, S. C., Li, J., & Velkov, T. (2019). The rise and spread of mcr plasmid-mediated polymyxin resistance. *Critical Reviews in Microbiology*, 45(2), 131–161. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2018.1492902>
- Pagani, L., Pieri, A., Aschbacher, R., Fasani, G., Mariella, J., Brusetti, L., Pagani, E., & Sartelli, M. (2020). Country Income Is Only One of the Tiles: The Global Journey of Antimicrobial Resistance among Humans, Animals, and Environment. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(8), 1–13. <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS9080473>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., Stewart, L. A., Thomas, J., Tricco, A. C., Welch, V. A., Whiting, P., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372. <https://doi.org/10.1136/BMJ.N71>
- Pearson, M. & Chandler, C. (2019). Knowing antimicrobial resistance in practice: a multi-country qualitative study with human and animal healthcare professionals. *Global Health Action*, (12). <https://doi.org/10.1080/16549716.2019.1599560>

Qiao, M., Ying, G. G., Singer, A. C., & Zhu, Y. G. (2018). Review of antibiotic resistance in China and its environment. *Environment International*, 110, 160–172. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2017.10.016>

Roth, N., Käsbohrer, A., Mayrhofer, S., Zitz, U., Hofacre, C., & Domig, K. J. (2019). The application of antibiotics in broiler production and the resulting antibiotic resistance in *Escherichia coli*: A global overview. *Poultry Science*, 98(4), 1791–1804. <https://doi.org/10.3382/PS/PEY539>

Santos, C. M. D. C., Pimenta, C. A. D. M., & Nobre, M. R. C. (2007). The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 15(3), 508–511. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>

Sens-Junior, H., Trindade, W. A., Oliveira, A., F., Zaniolo, M. M., Serenini, G. F., Araujo-Ceranto, J. B., Gonçalves, D. D. & Germano, R. M. (2018). Bacterial resistance in bats from the Phyllostomidae family and its relationship with unique health. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, (6), 1207-1216. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-5185>

Ström, G., Boqvist, S., Albiñ, A., Fernström, L. L., Djurfeldt, A. A., Sokerya, S., Sothya, T. & Magnusson, U. (2018). Antimicrobials in small-scale urban pig farming in a lower middle-income country – arbitrary use and high resistance levels. *Antimicrob Resist Infect Control*, (7) 35. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0328-y>

Torres, C., Alonso, C. A., Ruiz-Ripa, L., León-Sampedro, R., Del Campo, R., & Coque, T. M. (2018). Antimicrobial Resistance in *Enterococcus* spp. of animal origin. *Microbiology Spectrum*, 6(4). <https://doi.org/10.1128/MICROBIOLSPEC.ARBA-0032-2018>

Zainab, S. M., Junaid, M., Xu, N. & Malik, R. N. (2020). Antibiotics and antibiotic resistant genes (ARGs) in groundwater: A global review on dissemination, sources, interactions, environmental and human health risks. *Water Research*. (187). <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.116455>