











Farmacoresistência bacteriana no contexto de Uma Só Saúde: uma revisão integrativa da literatura

Greice Kelly Menezes Martins ¹, Ana Laura Alves Moura ¹, Victor Hugo Andrade Nascimento ¹, Marília Antonia Bispo Alves ¹, Thaylla E. G. Aguiló ¹, Nathália Lorena Freire de Souza Alves ¹, Giovana Silva Bandeira ¹, Raquel Barbosa da Costa ¹, Karla Karine Amorim Moura ¹, Dayani Galato ².

¹Discentes do curso de Farmácia da Faculdade de Ceilândia, UnB

²Docentes do curso de Farmácia da Faculdade de Ceilândia, membros do AMUR, UnB

Introdução

O estado do Rio Grande do Sul enfrentou um desastre natural de grandes proporções. O aumento no volume das chuvas causou grandes impactos no meio ambiente, nos animais e, sobretudo, nas pessoas que habitavam as regiões atingidas. Essa relação entre saúde em diferentes dimensões tem sido descrita pela Organização Mundial de Saúde¹ como Uma Só Saúde (do inglês, *One Health*) (Figura 1). Essa abordagem deve ser entendida como colaborativa e intersetorial, baseada na conexão intrínseca entre as três dimensões. Tal abordagem permite que a saúde seja avaliada por meio de pesquisas interdisciplinares e sistemas de vigilância coordenados².

O Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente recomenda que a abordagem em Uma Só Saúde seja utilizada como parte da estratégia da vigilância da resistência a fármacos antimicrobianos, uma vez que as mudanças ambientais desempenham um importante papel no surgimento e na

transmissão da resistência a antimicrobianos.

Os antimicrobianos garantem o tratamento contra uma série de doenças infecciosas anteriormente letais e promovem o desenvolvimento da agropecuária. Entretanto, nas últimas décadas houve um aumento significativo no número de microrganismos resistentes a antibióticos, antivirais, antifúngicos e antiparasitários, o que coloca em risco a saúde humana e a segurança alimentar³.

A resistência a fármacos antimicrobianos é caracterizada pela mutação dos microrganismos, que os torna resistentes aos antimicrobianos e representa uma ameaça à saúde humana, animal e ambiental. O surgimento e a propagação de microrganismos resistentes têm sido associados ao uso inadequado de antimicrobianos, a fatores ambientais que podem induzir a transferência horizontal de genes e a mecanismos de resistência que variam entre espécies bacterianas⁴.

Dentre os fatores ambientais, as mudanças climáticas, a poluição e a perda de biodiversidade, especialmente da microbiota do solo e da água, têm sido apontadas como as mais relevantes para o surgimento de novos organismos resistentes. O aumento da temperatura média do ambiente é um fator que corrobora a frequência da transferência horizontal de genes. Paralelamente, as maiores concentrações de dióxido de carbono podem

aumentar a sobrevivência bacteriana. É possível encontrar também uma maior prevalência de bactérias resistentes em ambientes poluídos, especialmente pela formação de biofilmes^{3,5}. Fica evidente que fatores ambientais estão diretamente relacionados ao surgimento de microrganismos resistentes.

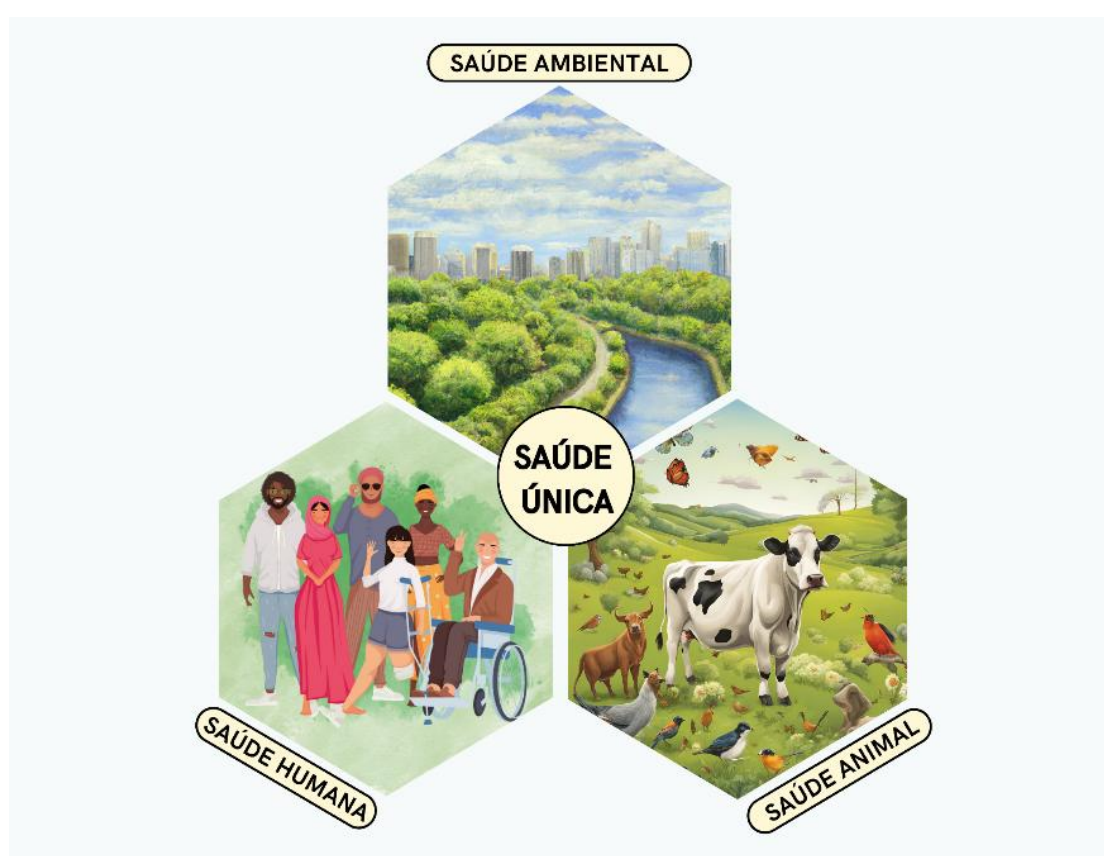


Figura 1. Diagrama representativo do conceito de Uma Só Saúde. Imagem gerada por Inteligência Artificial. Ferramenta: Canva®.

A expressão da resistência pode estar relacionada a diversas causas, em especial pela disseminação dos antimicrobianos em concentrações subinibitórias, o que pode ocorrer quando há erros de prescrição,

problemas de adesão ou contaminação ambiental e poluição⁶.

É importante destacar que as atividades humanas atuais têm levado a uma intensa perda de biodiversidade, a qual provoca uma redução na multifuncionalidade

dos ecossistemas e dos serviços ecossistêmicos, como os ciclos biogeoquímicos. A alta diversidade microbiana, especialmente no solo, pode atuar como barreira biológica contra a propagação de microrganismos resistentes a fármacos antimicrobianos e as alterações ambientais levam a uma redução dessa biodiversidade⁷.

Observando relatórios internacionais, é possível constatar que os medicamentos antibacterianos são os mais utilizados na classe dos antimicrobianos, e dentre eles se destacam as penicilinas e outros beta-lactâmicos. A maior parte do consumo ocorre por meio de formas farmacêuticas de uso oral, sinalizando uma maior prevalência na comunidade⁸.

Ademais, este cenário não é diferente na saúde animal. Os antibacterianos também representam a maior parte do uso entre os antimicrobianos na pecuária. Com a abundância de doenças bacterianas, em suma entre os rebanhos, a administração destes fármacos é feita também como medida profilática, contribuindo para um uso irracional. Portanto, é necessário observar o consumo e impactos destes medicamentos, não somente na saúde humana, mas também no contexto animal e ambiental⁹.

Os antibacterianos, tema deste trabalho, influenciam na saúde das pessoas, dos animais e podem contaminar o meio ambiente³. O aumento da resistência tem preocupado agências globais, uma vez que em

2019, foram estimadas 4,95 milhões de mortes atribuíveis à resistência bacteriana a fármacos⁷.

No Brasil, há muitos anos há legislação sanitária que controla a dispensação de antimicrobianos¹⁰, no entanto, o acesso a esses medicamentos ainda ocorre de forma irracional, seja por problemas na sua seleção ou uso. Além disso, o uso na pecuária, com vistas a melhorar a produção¹¹, ou mesmo a ineficiência dos sistemas de tratamento de esgoto¹², também são cenários que contribuem para que a bactérias resistentes estejam tão presentes.

Neste sentido, o objetivo do presente trabalho foi analisar ações relacionadas à saúde ambiental, humana e animal que impactam na resistência dos microrganismos aos antimicrobianos.

Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, que teve como pergunta de pesquisa "Como as ações no ambiente, na saúde humana e animal influenciam na resistência dos microrganismos aos antimicrobianos?". Houve delimitação temporal, sendo incluídos artigos a partir de setembro de 2004, pelo fato de que nesta data houve pela primeira vez o uso oficial do termo *One Health* no simpósio da *Wildlife Conservation Society*¹³.

Foi usada a base de dados Medline via Pubmed, adotando-se como descritores os

termos apresentados no algoritmo a seguir ("Drug Resistance" OR "Drug Resistant" OR "Antibacterial Resistance" OR "Antibacterial Resistant" OR "Antibiotic Resistance" OR "Antibiotic Resistant" OR "AMR" OR "Antimicrobial resistance") AND ("one health" OR environment OR water OR human OR animal OR livestock OR surveillance OR "global health"), sendo descrito como pré-requisito apresentar os termos no título ou no resumo dos trabalhos.

A pesquisa foi realizada no dia 30 de abril de 2024, sendo os trabalhos identificados salvos em um arquivo que foi importado ao programa Rayyan®. Nesse programa iniciou-se com a análise das duplicatas, seguido da avaliação por pelo menos dois pesquisadores dos títulos e resumos. As divergências foram resolvidas em uma reunião de consenso e na dúvida o trabalho foi levado para a análise de texto completo.

Como critério de inclusão, foi adotado a necessidade de os trabalhos serem localizados por meio da busca e que tivessem ações voltadas à saúde humana, animal e/ou ambiental que impactam na resistência bacteriana a antimicrobianos.

Como critérios de exclusão adotou-se: trabalhos que envolvam outros agentes etiológicos, que não bactérias; artigos de revisão da literatura; artigos que seu enfoque principal não seja a resistência dos microrganismos aos antimicrobianos, e

trabalhos que não apresentem ações que possam influenciar no desenvolvimento de resistência em uma ou mais dimensões da Uma Só Saúde.

Dos artigos incluídos nesta revisão, foram coletados dados de identificação como local, período da coleta dos dados, dimensão da Uma Só Saúde impactada (humana, animal e/ou ambiental), objetivo e tipo do estudo. Para caracterizar as ações foram coletadas informações como: a descrição da ação, o impacto observado sobre a resistência, os patógenos envolvidos e o tipo de resistência, a forma de detecção e os medicamentos envolvidos.

Por se tratar de um estudo de revisão, esta pesquisa não foi submetida a um comitê de ética, por não envolver diretamente pesquisa em seres humanos.

Resultados

A busca resultou em 597 artigos, sem duplicatas. Após a análise dos títulos e resumos, 543 trabalhos foram excluídos e 54 foram analisados como texto completo, sendo selecionados 15 na revisão final. A Figura 2 apresenta o fluxograma de seleção dos trabalhos desta pesquisa.

No material suplementar, encontra-se a tabela com uma visão geral dos 15 estudos

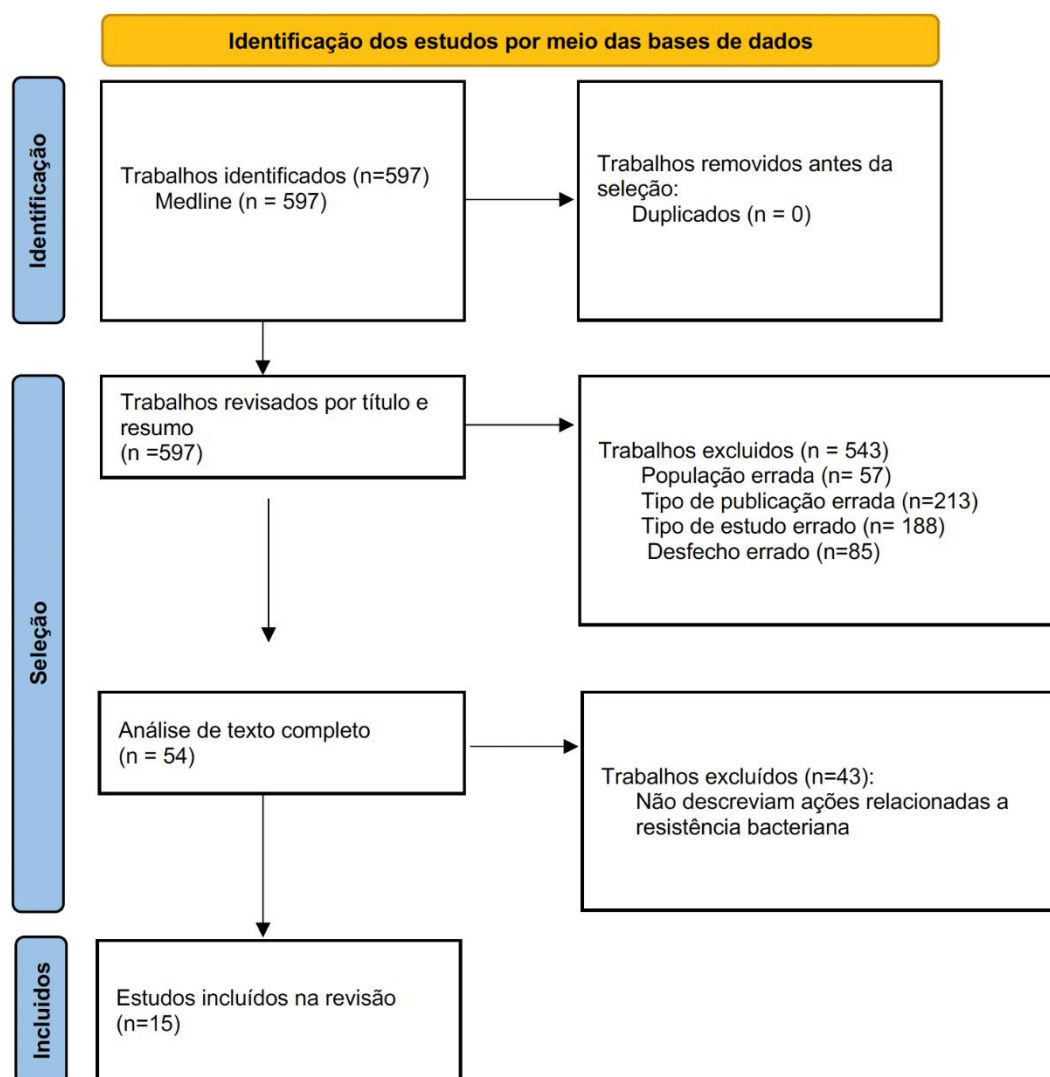


Figura 2. Fluxograma de identificação, seleção e inclusão de trabalhos da revisão sobre ações relacionadas ao desenvolvimento de farmacoresistência bacteriana e sua relação com a Uma Só Saúde, 2024.

incluídos na revisão, que investigaram a resistência dos microrganismos aos antimicrobianos em diferentes contextos geográficos e com foco principal na saúde humana. Os estudos empregaram variados tipos de estudos para avaliar o impacto de diferentes intervenções e programas de vigilância.

A Tabela 1 descreve as ações realizadas nos estudos incluídos na revisão e seus

impactos, que variaram desde a administração de antibióticos a animais até a implementação de programas de vigilância e controle de infecção em ambiente hospitalar. Os resultados demonstraram uma relação complexa entre essas intervenções e a evolução da farmacoresistência bacteriana, com impactos que incluem tanto o aumento quanto a diminuição da resistência, dependendo do contexto e da intervenção específica.

Tabela 1. Descrição das ações realizadas e seus impactos sobre a farmacoresistência bacteriana nos artigos inseridos na revisão no contexto da Uma Só Saúde.

Ação	Impacto	Patógeno	Tipo de resistência	Deteção do microrganismo	Medicamentos envolvidos (ATB)	Referência
Tratar porcos com ceftiofur	Aumento transitório na população de <i>E. coli</i> resistente	<i>Escherichia coli</i>	<i>E. coli</i> resistente a cefalosporina	Cultura	Ceftiofur	14
Avaliar os efeitos de programas e políticas nacionais na RAM. Entre eles, programas de vigilância (Coreia), revisão de serviços médicos e cuidados em saúde (Coreia e Taiwan), programas de higiene (Coreia e Taiwan) e de <i>Stewardship</i> .	Diminuição de 53% nas infecções relacionadas a serviços de saúde, em pessoas internadas em unidades de terapia intensiva. Também foi observado uma redução dos patógenos resistentes MRSA e CRPA. Mas, houve aumento de CRAB na Coreia.	<i>E. coli</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>Enterococcus faecium</i> ; <i>Acinetobacter baumannii</i> ; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	<i>S. aureus</i> resistente à meticilina; <i>P. aeruginosa</i> resistente a carbapenem; <i>A. baumannii</i> resistente à carbapenêmicos com mecanismos não determinados.	Não determinado	Meticilina Carbapenêmicos	15
Comparar a taxa de transmissão de <i>E. coli</i> resistente em frangos de corte e leitões entre grupo tratados e não tratados com antibióticos.	Aumento das taxas de transmissão em todos os genes.	<i>Escherichia coli</i>	Genes de resistência aos beta-lactâmicos; Polimixinas; Fluorquinolonas; Anfenicois.	Deteção dos genes de resistências.	Amoxicilina Colistina	16

Ação	Impacto	Patógeno	Tipo de resistência	Detecção do microrganismo	Medicamentos envolvidos (ATB)	Referência
Analisar culturas de pacientes com infecção do trato urinário internados no período de 2019 a 2021.	Crescimento de bactérias gram-negativas foi de 85,6% dos casos e 11,6% para bactérias gram-positivas. Foi observada resistência a pelo menos um antibiótico em uroculturas para: <i>Acinetobacter</i> (71,8%), <i>Klebsiella</i> (51%), <i>Proteus</i> (47,95%), <i>Pseudomonas</i> (33%), <i>E. coli</i> (31%) e <i>Enterococos</i> (26,75%).	<i>Citrobacter freundii</i> ; <i>Elizabethkingia meningoseptica</i> ; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Morganella morganii</i> ; <i>Proteus mirabilis</i> ; <i>Providencia stuartii</i> ; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ; <i>Acinetobacter</i> ; <i>Enterobacter</i> ; <i>Enterococcus</i> ; <i>Klebsiella</i> ; <i>Serratia</i> ; <i>Staphylococcus</i> ; <i>Streptococcus</i> .	Resistência a um rol de antibacterianos sem mecanismo determinado.	Urocultura	Colistina; Imipenem; Cefalosporina; Ciprofloxacino; Gentamicina; Amicacina; Meropenem; Vancomicina; Anfotericina B; Azitromicina; Tetraciclina; Levofloxacino; Flucitosina; Linezolida; Penicilina; Mupirocina; Tigeciclina; Tobramicina; Trimetoprima.	17
Comparar os dados emitidos pela vigilância e estudos publicados no período de 2013 até 2022. No total foram analisadas 9.751 (Egito) e 10.602 (Reino Unido) amostras de alimentos.	No Egito, a RAM predominante foi observada contra β -lactâmicos e aminoglicosídeos, enquanto no Reino Unido, a maioria dos isolados apresentou resistência à tetraciclina e aos β -lactâmicos.	<i>Escherichia coli</i> ; <i>Staphylococcus</i> ; <i>Salmonella spp</i> ; <i>Lactobacilos</i> ; <i>Listeria monocytogenes</i> ; <i>Aeromonas spp</i> ; <i>Streptococcus</i> ; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; <i>Lactococcus</i> ; <i>Klebsiella pneumoniae</i> ; <i>Enterococcus spp</i> ; <i>Citrobacter spp.</i> (Egito); <i>Escherichia coli</i> ; <i>Campylobacter</i> ; <i>Salmonella</i> ; <i>Staphylococcus</i> (Reino Unido).	Resistência a um rol de antibacterianos sem mecanismo determinado.	Amostras de alimentos.	Beta-lactâmicos; Tetraciclina; Fluoroquinolonas; Cefalosporinas; Quinolonas; Macrolídeos; Aminoglicosídeos; Lincosamidas; Glicopeptídeos; Cloranfenicol; Sulfonamidas; Carbapenens.	18

Ação	Impacto	Patógeno	Tipo de resistência	Detecção do microrganismo	Medicamentos envolvidos (ATB)	Referência
Analisar <i>in silico</i> os dados metagenômicos de 338 amostras de águas residuais hospitalares de 13 países da África, Ásia e Europa.	Foi identificado 2.420 subtipos distribuídos entre 30 tipos distintos de resistência dos microrganismos aos antimicrobianos.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; <i>Klebsiella pneumoniae</i> ; <i>Citrobacter freundii</i> ; <i>Serratia marcescens</i> ; <i>Citrobacter werkmanii</i> ; <i>Citrobacter amalonaticus</i> ; <i>Aeromonas caviae</i> ; <i>Citrobacter farmeri</i> ; <i>Enterococcus faecalis</i> ; <i>Comamonas testosteroni</i> ; <i>Citrobacter braakii</i> e <i>Acinetobacter baumannii</i> .	Resistência a um rol de antibióticos e identificação de genes de resistência, com destaque aos que codificam bomba de efluxo.	Amostras de águas residuais hospitalares.	Aminoglicosídeos; Bacitracina; Beta-lactâmicos; Cloranfenicol; Bleomicina; Fosfomicina; Polimixina; Quinolona; Rifamicina; Streptomicina; Sulfonamida; Tetraciclina; Trimetropina; Vancomicina, entre outros.	19
Mapear perfis de fagos em águas residuárias hospitalares de 16 países, em quatro continentes distintos. Para esta análise foram utilizadas 377 conjuntos de dados metagenômicos.	O mapeamento revelou fagos com capacidade de infectar outros patógenos, corroborando para o aumento da resistência.	Bacteriófagos	Foram identificados fagos capazes de infectar patógenos potenciais e carregar ARGs, MRGs e MGEs, sugerindo um papel na disseminação de resistência.	Amostra de água	Discute a potencial aplicação de fagos como uma alternativa terapêutica no combate a patógenos resistentes a antibióticos, destacando seu papel na terapia fágica.	20
Examinar a distribuição de 22 genes resistentes a antibióticos em relação ao tipo de habitat, poluição por metais pesados e concentração de antibióticos.	A abundância de genes resistentes a antibióticos apresentou maior correlação com a concentração de metais pesados, tais como o vanádio. Nota-se um aumento na distribuição de genes resistentes a antibióticos entre as bactérias e sua crescente resistência a vários antibióticos, implicando na suscetibilidade do ambiente aquático à poluição industrial.	Não específica espécies.	Genes resistentes à antibióticos encontrados especialmente ligados à expressão de bombas de efluxo e de β -lactamases.	Amostra de Água.	Betalactâmicos (Amoxicilina, Cefalexina e Penicilina); Genes resistentes à Tetraciclina (Tetraciclina e Clortetraciclina).	21

Ação	Impacto	Patógeno	Tipo de resistência	Detecção do microrganismo	Medicamentos envolvidos (ATB)	Referência
Observar o tratamento com fluoroquinolonas em pacientes sem internação nos seis meses anteriores ao estudo e que não utilizaram antibiótico nos dois últimos meses e o mesmo tratamento em pacientes internados no mínimo há 1 dia.	O estudo destaca o papel do ambiente ecológico no surgimento e disseminação de estafilococos resistentes, indicando que eles podem ser adquiridos de outros locais do corpo do paciente, como a microbiota da pele, e através do transporte pelas mãos.	<i>Staphylococcus</i> ssp.	<i>Staphylococcus</i> resistentes a fluoroquinolonas (bomba de efluxo)	Cultura e testes moleculares	Fluoroquinolonas (Ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina e pefloxacina).	22
Realizar a retirada de antibióticos promotores de crescimento e avaliar diferentes tipos de antibióticos e probióticos na comunidade bacteriana e nos genes de resistência presentes na cama de frango.	Retirar os antibióticos ou o uso de alternativas aos antibióticos reduziu a prevalência de algumas bactérias patogênicas. As ações não impactaram imediatamente a prevalência de genes de RAM.	Espécies dos gêneros: <i>Staphylococcus</i> ; <i>Corynebacterium</i> ; <i>Lactobacillus</i> ; <i>Salinicoccus</i> ; <i>Yaniella</i> ; <i>Brachybacterium</i> ; <i>Brevibacterium</i> ; <i>Facklamia</i> ; <i>Clostridium</i> ; <i>Enterococcus</i> ; <i>Atopostipes</i> ; <i>Streptococcus</i> .	Resistência a tetraciclina e a estreptograminas, com destaque às bombas de efluxo, aos integrons de classe 1 e às metilases.	Cultura e testes moleculares.	Flavomicina e virgianimicina	23
Testar estratégias de prevenção de infecções a fim de limitar a exposição a <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA) em três locais de cuidados por 2 anos. As estratégias foram descolonização com banho nasal de mupirocina e clorexidina, limpeza ambiental melhorada e triagem de portadores de MRSA recém-admitidos.	As intervenções planejadas de triagem e descolonização foram bem-sucedidas em reduzir a colonização de MRSA nos grupos de intervenção, quando comparados ao grupo controle.	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA)	Cultura e testes moleculares	Meticilina	24
Aumentar a conscientização e implementar a comunicação sobre o uso de antibióticos para os agentes envolvidos (fazendeiros).	As técnicas de intervenção nas quais os agricultores receberam informações sobre medidas preventivas para doenças comuns como a mastite foram mais eficazes porque a mastite é um problema na Índia que tem impacto financeiro sobre eles, tornando-os mais interessados no tema.	Não especificado	RAM em geral	Questionários	Não determinado	25

Ação	Impacto	Patógeno	Tipo de resistência	Detecção do microrganismo	Medicamentos envolvidos (ATB)	Referência
Avaliação qualitativa e quantitativa de uma intervenção educacional aleatória e controlada em 16 comunidades de Massachusetts. Os médicos nas comunidades de intervenção receberam diretrizes aprovadas localmente, sessões educativas em grupo e boletins informativos quinzenais. Os pais recebiam materiais simultaneamente nos consultórios médicos e pelo correio. Após a intervenção, foi realizada uma pesquisa médica enviada pelo correio e entrevistas individuais para avaliar o impacto da intervenção.	75% dos médicos de intervenção relataram diminuição na prescrição de antibióticos, enquanto 58% dos médicos do grupo controle relataram a diminuição, mas não houve diferenças entre os grupos em termos de conhecimento, atitudes ou comportamentos que favorecessem o uso criterioso de antibióticos.	Não especificado	RAM em geral	Questionários	Não determinado	26
Comparar dois métodos de vigilância da RAM para infecções do trato urinário (ITU) na Indonésia, uma baseada em laboratório e outra baseada na população, para analisar a prevalência de RAM.	Os resultados mostraram que a prevalência de RAM foi significativamente maior na vigilância baseada em laboratório para a maioria dos antibióticos testados. A vigilância baseada em laboratório parece não ser adequada para orientar o tratamento empírico em ambientes comunitários na Indonésia.	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Foi observado alta prevalência de RAM entre piperacilina, tazobactam e ceftriaxona majoritariamente e uma baixa prevalência entre ampicilina e meropenem.	Cultura e teste de sensibilidade	Ácido clavulânico e amoxicilina; Ampicilina; Ceftriaxona; Ceftriaxona; Levofloxacino; Meropenem; Piperacilina e tazobactam.	27
Avaliar o impacto da atribuição de agência linguística (a quem se atribui a responsabilidade pela ação) na comunicação sobre RAM.	A atribuição de agência humana (em vez de bacteriana) levou a intenções comportamentais significativamente maiores de usar antibióticos de forma criteriosa. A atribuição de agência temporal humana também resultou em maior persuasão percebida do folheto informativo sobre RAM.	Não aplicável (o estudo não se concentrou em patógenos específicos, mas na comunicação sobre RAM em geral).	Não aplicável (o estudo não envolveu detecção de resistência, mas sim a comunicação sobre ela).	Não aplicável	Não aplicável (o estudo não se concentrou em antibióticos específicos, mas na comunicação sobre RAM em geral).	28

ATB- Antibacteriano; RAM - resistência bacteriana a antimicrobianos; ARGs – genes resistentes a antibióticos; CRAB- Carbapenêmicos resistentes a *Acinetobacter baumannii*; CRPA - Carbapenêmicos resistentes a *Pseudomonas aeruginosa*; ITU - Infecções do trato urinário; LC-MS/MS - Cromatografia Líquida com detector de espectroscopia de massas; MGEs – elementos genéticos móveis (genes com capacidade de transferência); MRGs- genes resistentes a metais; MRSA- *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Os artigos identificados neste estudo apresentam uma variedade de ações de abrangência macro e micro que foram implementadas para alcançar um determinado resultado (Tabela 2). Uma microação na área da saúde pode ser definida como ações executadas em um nível individual ou local. Estas podem englobar comportamentos individuais, práticas de cuidado e ações realizadas no âmbito de famílias ou comunidades²⁹. Adicionalmente, pode-se referir a aspectos do trabalho em saúde que são influenciados pelas características individuais dos profissionais de saúde e suas relações com as equipes³⁰.

Em contrapartida, uma macroação na área da saúde pode ser entendida como ações ou políticas que impactam o sistema de saúde como um todo ou em uma escala mais ampla. Isso pode incluir aspectos como financiamento, alocação de recursos materiais e humanos, e questões relacionadas à organização e ao processo de trabalho em instituições de saúde.

Nos estudos incluídos no presente trabalho foi possível identificar algumas ações de grande escala, tais como a execução de programas de vigilância direcionados ao monitoramento de infecções associadas e dados fornecidos pelos serviços de saúde, tendo sua conexão com a Uma Só Saúde. A implementação de estudos longitudinais com o propósito de analisar perfis bacterianos mais

propensos à resistência e o impacto do uso de antibióticos na taxa de transmissão constitui outro exemplo de ação de grande escala. Em contrapartida, nos estudos que envolviam pesquisa direta com seres humanos, foram observadas algumas ações de pequena escala, como a identificação de sinais e sintomas nos pacientes e a administração adequada do tratamento. Nos estudos aplicados à saúde animal, a ação de pequena escala consistia na observação e identificação dos grupos de animais afetados, bem como na identificação e classificação dos genes de resistência presentes nas carnes analisadas.

Discussão

Os artigos incluídos na pesquisa foram majoritariamente publicados nos últimos cinco anos. Os locais da pesquisa apontam praticamente todos os continentes, sobretudo Ásia e Europa. Além disso, a revisão demonstrou que os estudos com humanos foram os mais frequentes, seguidos dos trabalhos envolvendo animais e menos frequentemente o meio ambiente. Dentre as ações observou-se macroações como implementação de políticas e programas relacionados à vigilância, desenvolvimento de protocolos de higiene e de uso de antibióticos. Dentre as microações, destacaram-se a exposição/uso de antibacterianos e uso de procedimentos invasivos. As bactérias mais envolvidas nos estudos sobre resistência foram

principalmente *Escherichia coli*, *Pseudomonas* ssp., *Staphylococcus* ssp. e *Streptococcus* ssp. Dentre os antibacterianos envolvidos destacam-se os beta-lactâmicos e quinolonas. Já em relação aos mecanismos descritos ressalta-se a bomba de efluxo e a presença de genes com capacidade de transferência.

Observa-se que nos últimos anos o mundo está mais preocupado com os impactos no meio ambiente. Isso se reflete nos achados da presente revisão ao observar que praticamente dois terços dos trabalhos foram publicados nos últimos cinco anos. Neste contexto, possivelmente houve maior investimento em pesquisas, interesses de pesquisadores e órgãos governamentais, bem como de editores em produzir conhecimento e divulgar trabalhos dessa natureza, indicando a importância do assunto.

Há estudos que demonstraram por meio de metanálise de bancos de dados a ocorrência de bactérias multirresistentes em diferentes partes do mundo^{15,18,19}, o que demonstra que a resistência dos microrganismos aos antimicrobianos é um problema global e não está associado a um local específico no mundo.

Mesmo que a maior parte dos trabalhos envolva a saúde humana ou animal, observa-se que o meio ambiente também deve ser considerado. Assim é importante sensibilizar a sociedade sobre a pertinência desse tema, tendo em vista que ações antrópicas em sua

maioria causam os impactos observados no cotidiano. Nesse contexto, as águas residuárias hospitalares, seguidas das águas de origem domiciliar afetam prioritariamente a saúde ambiental e levam ao surgimento de bactérias resistentes no ambiente^{20,21,25}.

A contaminação por metais pesados, originada principalmente de atividades agrícolas e industriais, representa uma grave ameaça à saúde humana e ambiental²¹. A presença desses metais no ambiente exerce uma pressão seletiva que favorece a sobrevivência de bactérias com genes de resistência tanto aos metais quanto aos antibióticos, um fenômeno conhecido como co-seleção³¹. Além disso, a exposição a metais pesados pode aumentar a transferência horizontal de genes de resistência entre bactérias, amplificando o problema da farmacoresistência bacteriana³².

A concentração de metais pesados em ambientes aquáticos, mesmo em baixas quantidades, pode promover a resistência dos microrganismos aos antimicrobianos, evidenciando a necessidade urgente de controlar a poluição por metais pesados e desenvolver estratégias eficazes de prevenção para proteger a saúde pública e o meio ambiente²¹.

Tabela 2. Descrição das macroações e microações realizadas nos estudos selecionados dentro do contexto da Uma Só Saúde.

Estudo	Macroação	Microação
CAMERON-VEAS et al., 2016	Não executada	Tratamento de porcos com ceftiofur
CHIANG et al., 2018	<ul style="list-style-type: none"> - 2010: Implementação da “Vigilância de eventos sentinela para organismos multirresistentes” e do “Programa Nacional de vigilância de infecções associadas a serviços de Saúde”. - 2012: “Revisão dos serviços médicos”. - 2011: Implementação do “Programa de Cuidado (<i>bundle</i>)”. - 2012: Implementação do “Programa de Higiene em ambiente hospitalar”. - 2013: Implementação do “programa de <i>Stewardship</i> de antimicrobianos”. 	- 2013: Implementação do “Programa de Higiene das mãos”
DANKITTIPONG et al., 2024	Comparação da taxa de transmissão de <i>E. coli</i> resistente em frangos de corte e leitões entre grupos tratados e não tratados com antibióticos. Esta é uma ação em larga escala que envolve a realização de um estudo comparativo para entender o impacto do uso de antibióticos na taxa de transmissão de <i>E. coli</i> resistente.	<ul style="list-style-type: none"> - Identificação dos grupos de frangos de corte e leitões que foram tratados com antibióticos. - Identificação dos grupos de frangos de corte e leitões que não foram tratados com antibióticos. - Coleta de dados sobre a taxa de transmissão de <i>E. coli</i> resistente em cada grupo. - Comparação dessas taxas de transmissão para determinar o impacto do tratamento com antibióticos.
DEMIR; METIN, 2023	Não executada	Identificação e avaliação da RAM em cultura de urina de pacientes internados na UTI
GUNJAN et al., 2023	Comparação dos dados emitidos pela vigilância e estudos publicados no período de 2013 até 2022. Esta é uma ação em larga escala que envolve a análise de uma grande quantidade de dados ao longo de um período significativo.	<ul style="list-style-type: none"> - Implementação de um programa de vigilância. - Coleta de 9.751 amostras de alimentos no Egito e 10.602 amostras no Reino Unido. - Análise dessas amostras. - Comparação dos dados obtidos com os estudos publicados no período de 2013 até 2022.
KANG; WANG; LI, 2024	Reanálise in silico de dados metagenômicos de 338 amostras de águas residuais hospitalares de 13 países da África, Ásia e Europa. Esta é uma ação em larga escala que envolve a realização de uma reanálise abrangente de um grande conjunto de dados metagenômicos.	<ul style="list-style-type: none"> - Coleta de dados metagenômicos de 338 amostras de águas residuais hospitalares. - Organização desses dados por país de origem, abrangendo 13 países da África, Ásia e Europa. - Execução de uma reanálise in silico desses dados, que pode envolver várias etapas, dependendo dos objetivos específicos da reanálise.
KANG et al., 2024	Estudar os perfis de fagos em águas residuais hospitalares globais e sua associação com microrganismos hospedeiros, genes de RAM, genes de resistência a metais e elementos genéticos móveis. Esta é uma ação em larga escala que envolve a realização de um estudo abrangente para entender as complexas interações entre fagos e outros elementos em águas residuais hospitalares.	<ul style="list-style-type: none"> - Identificação e análise dos perfis de fagos em águas residuais hospitalares. - Estudo da associação desses fagos com microrganismos hospedeiros, com genes de RAM, com genes de resistência a metais e com elementos genéticos móveis.
KOMIJANI et al., 2021	Examinar a distribuição de 22 genes resistentes a antibióticos em relação ao tipo de habitat, poluição por metais pesados e concentração de antibióticos. Esta é uma ação em larga escala que envolve a realização de um estudo abrangente para entender a distribuição de genes resistentes a antibióticos em diferentes contextos.	<ul style="list-style-type: none"> - Identificação de 22 genes resistentes a antibióticos específicos para estudo. - Análise da distribuição desses genes em relação ao tipo de habitat. - Análise da distribuição desses genes em relação à poluição por metais pesados. - Análise da distribuição desses genes em relação à concentração de antibióticos.

Estudo	Macroação	Microação
		<ul style="list-style-type: none"> - Investigação de cinco antibióticos específicos por meio de enriquecimento online e LC-MS/MS de triple-quádrupole.
MUNIER et al., 2015	<p>O tratamento com fluorquinolonas em dois grupos de pacientes. Este é um plano de ação em larga escala que envolve a administração de um tipo específico de antibiótico (fluorquinolonas) para dois grupos distintos de pacientes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Identificação pacientes que não foram hospitalizados nos últimos seis meses e que não utilizaram antibióticos nos últimos dois meses. - Administração o tratamento com fluorquinolonas a esses pacientes. - Identificação pacientes que foram hospitalizados por no mínimo um dia. - Administração o mesmo tratamento com fluorquinolonas a esses pacientes.
PEDROSO et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> - Retirada de antibióticos promotores de crescimento e avaliação de diferentes tipos de antibióticos e probióticos na comunidade bacteriana e nos genes de resistência presentes na cama de frango. - Teste de estratégias de prevenção de infecções para limitar a exposição a <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (MRSA) em três locais de cuidados de longo prazo por 2 anos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Retirada de antibióticos promotores de crescimento. - Avaliação de diferentes tipos de antibióticos na comunidade bacteriana. - Avaliação de diferentes tipos de probióticos na comunidade bacteriana. - Avaliação dos genes de resistência presentes na cama de frango. - Descolonização com banho nasal de mupirocina e clorexidina. - Limpeza ambiental melhorada. - Triagem de portadores de MRSA recém-admitidos.
SCHORA et al., 2014	<p>Testagem de estratégias de prevenção de infecções para limitar a exposição a <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (MRSA) em três locais de cuidados de longo prazo por 2 anos. Esta é uma ação em larga escala que envolve a implementação e avaliação de várias estratégias ao longo de um período significativo e em vários locais.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Descolonização com banho nasal de mupirocina e clorexidina. Esta é uma ação específica que envolve o uso de certos medicamentos para reduzir a quantidade de MRSA no nariz dos pacientes. - Limpeza ambiental melhorada. Esta é uma ação específica que envolve aumentar a frequência ou a eficácia da limpeza nos locais de cuidados de longo prazo para reduzir a presença de MRSA. - Triagem de portadores de MRSA recém-admitidos. Esta é uma ação específica que envolve testar novos pacientes para MRSA assim que são admitidos nos locais de cuidados de longo prazo.
SHARMA et al., 2022	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento da conscientização sobre o uso de antibióticos. - Implementação de comunicação sobre o uso de antibióticos para os agentes envolvidos (fazendeiros). - Combate a RAM como uma prioridade estratégica do Plano de Ação Nacional da Índia entre 2017–2021. 	<ul style="list-style-type: none"> - Desenvolvimento e distribuição de materiais educativos para aumentar a conscientização sobre o uso adequado de antibióticos. - Organização de workshops ou seminários para implementar a comunicação eficaz sobre o uso de antibióticos entre os fazendeiros. - Monitoramento e avaliação do progresso das ações tomadas para combater a RAM.
STILLE et al., 2008	<ul style="list-style-type: none"> - Realização de uma avaliação qualitativa e quantitativa mista de uma intervenção educacional aleatória e controlada. - Implementação de uma intervenção educacional em 16 comunidades de Massachusetts. - Avaliação do impacto da intervenção através de uma pesquisa médica e entrevistas individuais. - Comparação das respostas da pesquisa entre médicos de intervenção e controle. 	<ul style="list-style-type: none"> - Desenvolvimento de diretrizes aprovadas localmente para os médicos nas comunidades de intervenção. - Realização de sessões educativas em grupo e distribuição de boletins informativos quinzenais para os médicos. - Distribuição de materiais educativos para os pais nos consultórios médicos e pelo correio. - Realização de uma pesquisa médica enviada pelo correio e entrevistas individuais após a intervenção. - Análise e comparação das respostas da pesquisa entre médicos de intervenção e controle.

Estudo	Macroação	Microação
SUGIANLI et al., 2020	<ul style="list-style-type: none"> - Comparação dois métodos de vigilância da RAM para infecções do trato urinário (ITU) na Indonésia. - Análise a prevalência de RAM em ambas as amostras. - Comparação os resultados para determinar qual abordagem fornece uma estimativa mais precisa da RAM na população geral. 	<ul style="list-style-type: none"> - Implementação de um método de vigilância baseado em laboratório e outro baseado na população. - Coleta e análise de amostras de ambos os métodos para determinar a prevalência de RAM. - Realização de uma comparação detalhada dos resultados obtidos de ambos os métodos.
ZHANG; JIA; MCGLONE, 2023	Avaliação do impacto da atribuição de agência linguística na comunicação sobre RAM	<ul style="list-style-type: none"> - Identificação de diferentes formas de atribuição de agência linguística na comunicação sobre RAM. - Análise de como a atribuição de agência linguística afeta a interpretação e compreensão da comunicação sobre RAM. - Comparação entre os efeitos de diferentes atribuições de agência linguística na eficácia da comunicação sobre RAM.

ITU- infecções do trato urinário; LC-MS/MS - Cromatografia líquida com detector de espectroscopia de massas; MARS- *Staphylococcus aureus* resistente à metilina; RAM- resistência bacteriana a antimicrobianos.

A resistência dos microrganismos aos antimicrobianos torna-se um problema mais complexo em ambientes contaminados por metais pesados, pois há aspectos como: seleção cruzada, pressão seletiva ambiental, cosseletividade de resistência e efeitos sobre o sistema regulatório das bactérias.

A resistência dos microrganismos aos antimicrobianos é a principal causa de mortalidade relacionada à resistência aos medicamentos³³. A notável capacidade das bactérias de adquirir e espalhar genes de resistência, seja por meio de mutação espontânea ou de mecanismos horizontais de transferência de genes (conjugação, transformação e transdução), representa um desafio crescente no tratamento de infecções. Múltiplos mecanismos de resistência bacteriana podem exacerbar a ineficácia de um tratamento, incluindo inativação enzimática de antibióticos, modificação de alvos

moleculares, redução da permeabilidade celular, expressão de bombas de efluxo e alterações metabólicas. O uso indevido de antibióticos agrava o problema de resistência ao favorecer a sobrevivência e a proliferação de cepas resistentes.

A presente revisão indica que a farmacoresistência bacteriana tem se tornado uma preocupação crescente na saúde pública global, especialmente em relação a patógenos comuns como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*^{15,16}. O uso indiscriminado de antibacterianos na medicina veterinária, agricultura e ambientes hospitalares, por exemplo, contribui para o desenvolvimento da farmacoresistência bacteriana^{17,18}. A resistência desses patógenos destaca a urgência de uma abordagem integrada. Uma vez que a Uma Só Saúde engloba a saúde humana, a saúde animal e a

saúde ambiental, a resistência dos microrganismos aos antimicrobianos é um problema que transcende fronteiras e que envolve interações complexas entre esses domínios.

Uma iniciativa importante para mitigar a farmacoresistência microbiana é o Sistema Global de Vigilância da Resistência e Uso de Antimicrobianos (GLASS), uma iniciativa da OMS lançada em 2015 para combater a RAM no mundo. O GLASS pretende facilitar o levantamento de dados, a vigilância e a colaboração para que o problema seja abordado de maneira global⁸. O Brasil tornou-se participante do GLASS em 2018, quando estabeleceu seu Plano de Ação Nacional sobre RAM. A iniciativa está alinhada com a abordagem em Uma Só Saúde, pois inclui diversos setores: Ministério da Saúde (MS), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa), Ministério das Cidades (MCidades), Ministério da Educação e Cultura (MEC), Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC), Ministério do Meio Ambiente (MMA), Fundação Nacional de Saúde (Funasa), Conselho Nacional de Saúde (CNS) e Agência Nacional de Águas (ANA)⁸. Ao contribuir com dados para o GLASS, o Brasil pode se beneficiar do conhecimento compartilhado e das estratégias empregadas por outros países, facilitando o

desenvolvimento de intervenções direcionadas para mitigar a RAM.

A partir dos achados do presente estudo, é possível compreender o papel dos farmacêuticos e sua importância para com o cuidado da saúde em um ambiente multiprofissional. Farmacêuticos são especialistas no uso de medicamentos, incluindo antibióticos, podendo atuar diretamente na promoção do Uso Racional de Medicamentos (URM), tanto na comunidade quanto nos ambientes hospitalares por meio de educação em saúde e treinamento de outros profissionais. Os farmacêuticos podem também atuar em áreas como reconciliação medicamentosa, gestão do estado da doença, na revisão da farmacoterapia e gerenciamento e aconselhamento na alta hospitalar³⁴. No entanto, os programas de *stewardship* demonstram que além desse profissional o envolvimento de todos os membros da equipe assistencial, gestores e pacientes é essencial para o sucesso do programa.

Contudo, essa sensibilização deve iniciar-se já na formação acadêmica dos profissionais de saúde. Mesmo que seja importante em todos os países do mundo ainda se observa divergência na formação. Um exemplo disso foi descrito no estudo comparativo sobre o conhecimento acerca dos antibióticos e seu uso apropriado realizado entre estudantes de farmácia da Austrália e do Sri Lanka. Esse estudo demonstrou que o

percentual de acertos e conhecimento era maior para os estudantes australianos³⁵. A Austrália possui um currículo que enfatiza o conhecimento coletivo, habilidade na farmácia clínica e como aplicá-los no sistema de saúde. Já no Sri Lanka, o papel do farmacêutico ainda é voltado aos meios tradicionais e antigos. Os resultados reforçam que pouco conhecimento sobre determinados temas pode afetar o URM, destacando a importância de uma educação farmacêutica completa.

No Brasil, os profissionais farmacêuticos têm se destacado nos programas de gerenciamento de antimicrobianos nos hospitais (*stewardship*), contudo devem também promover o URM na comunidade, uma vez que a dispensação de medicamentos é ato privativo do profissional farmacêutico. Entretanto, o que é possível observar são profissionais mais focados em gerenciamento de medicamentos, deixando a dispensação como ato secundário. Além disso, é importante pontuar sobre a formação de novos profissionais, pois a educação adequada gera profissionais mais conscientes e responsáveis no URM.

Uma das limitações deste estudo de revisão foi o uso de uma única base de dados, o que pode ter refletido no número de trabalhos identificados, bem como na ausência de trabalhos que estejam relacionados à dimensão do meio ambiente. Além disso, nenhum estudo dentre os incluídos abordou todas as

dimensões da Uma Só Saúde, o que pode estar relacionado com a complexidade de um estudo experimental dessa natureza, ao seu custo e ao tempo de execução. Possivelmente estudos como revisões e protocolos envolveriam mais adequadamente este tema. Uma outra abordagem possível seria através de modelagens matemáticas para avaliar simultaneamente todas as dimensões da Uma Só Saúde no surgimento e prevenção da resistência bacteriana a antimicrobianos.

Conclusão

Esse trabalho traz um panorama da farmacoresistência bacteriana em todas as dimensões da Uma Só Saúde, demonstrando que a resistência dos microrganismos aos antimicrobianos deve ser abordada nos diferentes contextos. Existem algumas ações que podem ser adotadas, na tentativa de evitar futuros impactos causados pela resistência dos microrganismos aos antimicrobianos, e uma delas é o acesso à informação.

No que tange o aspecto alimentar, é necessária a conscientização tanto dos consumidores como dos profissionais que manipulam os animais antes e durante o processo do abate.

Em relação aos antibacterianos é imprescindível a promoção ao uso racional desses medicamentos e entender que a sociedade dependente de um ecossistema, por isso é necessário ter cautela em todos os

âmbitos que envolvem a Uma Só Saúde (animal, ambiental e humana).

Além disso, destaca-se algumas ações (macro e micro) que devem ser estimuladas:

- Desenvolvimento de sistemas de vigilância de resistência dos microrganismos aos antimicrobianos.
- Formação de profissionais de saúde voltadas ao uso racional de antibacterianos, bem como, incentivos, inclusive financeiros, para o desenvolvimento de programas de conscientização em todos os estratos da população.
- Estímulo à implantação de Programas de *stewardship*.

- Monitoramento ao longo do tempo com construção de bases de dados.
- Incentivo a pesquisas de desenvolvimento de novos fármacos e avaliação do impacto de macro e micro ações de combate ao desenvolvimento de resistência dos microrganismos aos antimicrobianos.
- Descarte inadequado de resíduos provenientes dos serviços de saúde impacta diretamente os recursos hídricos e pode, igualmente, representar riscos à saúde dos trabalhadores, especialmente dos catadores de materiais recicláveis, que ficam expostos a esses resíduos durante suas atividades.
- Desenvolvimento de políticas que visem o uso racional de antibacterianos no setor animal.

Referências

1. World Health Organization. OMS 2021 Tripartite and UNEP support OHHLEP's definition of One Health. 2021 [citado 19 de agosto de 2024].
2. Bordier M, Uea-Anuwong T, Binot A, Hendrikx P, Goutard FL. Characteristics of One Health surveillance systems: A systematic literature review. Vol. 181, Preventive Veterinary Medicine. Elsevier B.V.; 2020.
3. United Nations Environment Programme. Bracing for superbugs: strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance [Internet]. United Nations Environment Programme; 2023 [citado 19 de agosto de 2024]. 89 p. Disponível em: <https://www.unep.org/resources/superbugs/environmental-action>
4. Larsson DGJ, Flach CF. Antibiotic resistance in the environment. Vol. 20, Nature Reviews Microbiology. Nature Research; 2022. p. 257–69.
5. Chen QL, An XL, Zheng BX, Gillings M, Peñuelas J, Cui L, et al. Loss of soil microbial diversity exacerbates spread of antibiotic resistance. *Soil Ecology Letters*. 1o de junho de 2019;1(1–2):3–13.
6. Lee Ventola C. The Antibiotic Resistance Crisis Part 1: Causes and Threats. Vol. 40. 2015.
7. Murray AK, Stanton I, Gaze WH, Snape J. Dawning of a new ERA: Environmental Risk Assessment of antibiotics and their potential to select for antimicrobial resistance. Vol. 200, Water Research. Elsevier Ltd; 2021.
8. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022. World Health Organization; 2022.
9. Page SW, Gautier P. Use of antimicrobial agents in livestock [Internet]. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 2012. Disponível em: www.fao.org,
10. ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada no 20, de 5 de maio de 2011. Dispõe sobre o controle dos medicamentos à base de substâncias antimicrobianas. Diário Oficial da União, Brasília 2011.
11. Oliveira NA, Gonçalves BL, Lee SH, Oliveira CAF, Corassin CH. Use of antibiotics in animal production and its impact on human health. *Journal of Food Chemistry and Nanotechnology*. 15 de março de 2020;6(1):40–7.
12. Xu J, Xu Y, Wang H, Guo C, Qiu H, He Y, et al. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in a sewage treatment plant and its effluent-receiving river. *Chemosphere*. 1o de janeiro de 2015; 119:1379–85.
13. Ancheta J, Fadaak R, Anholt RM, Julien D, Barkema HW, Leslie M. One Health Une santé The origins and lineage of One Health, Part I. *The Canadian Veterinary Journal*. agosto de 2021;62(2):883–5.
14. Cameron-Veas K, Moreno MA, Fraile L, Migura-Garcia L. Shedding of cephalosporin resistant *Escherichia coli* in pigs from conventional farms after early treatment with antimicrobials. *Veterinary Journal*. 1o de maio de 2016; 211:21–5.
15. Chiang CH, Pan SC, Yang TS, Matsuda K, Kim H Bin, Choi YH, et al. Healthcare-associated infections in intensive care units in Taiwan, South Korea, and Japan: Recent trends based on national surveillance reports. *Antimicrob Resist Infect Control*. 7 de novembro de 2018;7(1).
16. Dankittipong N, Broek J Van den, de Vos CJ, Wagenaar JA, Stegeman JA, Fischer EAJ. Transmission rates of veterinary and clinically important antibiotic resistant *Escherichia coli*: A meta- ANALYSIS. *Prev Vet Med*. 1o de abril de 2024;225.
17. Demir C, Metin S. Microorganisms grown in urine cultures and antimicrobial resistance patterns: A randomised retrospective analysis from a tertiary hospital. *J Infect Dev Ctries*. 1o de março de 2023;17(3):337–44.
18. Gunjan, Himanshu, Mukherjee R, Vidic J, Manzano M, Leal E, et al. Comparative meta-analysis of antimicrobial resistance from different food sources along with one health approach in the Egypt and UK. *BMC Microbiol*. 1o de dezembro de 2023;23(1).
19. Kang Y, Wang J, Li Z. Meta-analysis addressing the characterization of antibiotic resistome in global hospital wastewater. *J Hazard Mater*. 15 de março de 2024;466.
20. Kang Y, Wang J, Wang Y, Li Z. Profiles of phage in global hospital wastewater: Association with microbial hosts, antibiotic resistance genes, metal resistance genes, and mobile genetic elements. *Science of the Total Environment*. 20 de maio de 2024;926.
21. Komijani M, Shamabadi NS, Shahin K, Eghbalpour F, Tahsili MR, Bahram M. Heavy metal pollution promotes antibiotic resistance potential in the aquatic environment. *Environmental Pollution*. 1o de abril de 2021;274.

22. Munier AL, De Lastours V, Barbier F, Chau F, Fantin B, Ruimy R. Comparative dynamics of the emergence of fluoroquinolone resistance in staphylococci from the nasal microbiota of patients treated with fluoroquinolones according to their environment. Em: *International Journal of Antimicrobial Agents*. Elsevier; 2015. p. 653–9.
23. Pedroso AA, Hurley-Bacon AL, Zedek AS, Kwan TW, Jordan APO, Avellaneda G, et al. Can probiotics improve the environmental microbiome and resistome of commercial poultry production? *Int J Environ Res Public Health*. 25 de setembro de 2013;10(10):4534–59.
24. Schora DM, Boehm S, Das S, Patel PA, O'Brien J, Hines C, et al. Impact of Detection, Education, Research and Decolonization without Isolation in Long-term care (DERAIL) on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and transmission at 3 long-term care facilities. *Am J Infect Control*. 1o de outubro de 2014;42(10):S269–73.
25. Sharma G, Mutua F, Deka RP, Shome R, Bandyopadhyay S, Shome BR, et al. Comparing the Effectiveness of Different Approaches to Raise Awareness About Antimicrobial Resistance in Farmers and Veterinarians of India. *Front Public Health*. 16 de junho de 2022;10.
26. Stille CJ, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Kotch JB, Finkelstein JA. Physician responses to a community-level trial promoting judicious antibiotic use. *Ann Fam Med*. maio de 2008;6(3):206–12.
27. Sugianli AK, Ginting F, Lia Kusumawati R, Parwati I, de Jong MD, van Leth F, et al. Laboratory-based versus population-based surveillance of antimicrobial resistance to inform empirical treatment for suspected urinary tract infection in Indonesia. *PLoS One*. 2020;15(3).
28. Zhang Z, Jia M, McGlone MS. Communicating Antibiotic Resistance via Linguistic Agency Assignment. *Health Commun*. 2023;38(14):3287–300.
29. Buss PM, de Araújo Hartz ZM, Pinto LF, Rocha CMF. Health promotion and quality of life: A historical perspective of the last two 40 years (1980-2020). *Ciencia e Saude Coletiva*. 2020;25(12):4723–35.
30. Duarte M de LC, Boeck JN. O TRABALHO EM EQUIPE NA ENFERMAGEM E OS LIMITES E POSSIBILIDADES DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA. *Trabalho, Educação e Saúde*. dezembro de 2015;13(3):709–20.
31. Baker-Austin C, Wright MS, Stepanauskas R, McArthur JV. Co-selection of antibiotic and metal resistance. *Trends Microbiol*. abril de 2006;14(4):176–82.
32. Zhang R, Yang S, An Y, Wang Y, Lei Y, Song L. Antibiotics and antibiotic resistance genes in landfills: A review. Vol. 806, *Science of the Total Environment*. Elsevier B.V.; 2022.
33. Nowbuth AA, Asombang AW, Tazinkeng NN, Makinde OY, Sheets LR. Antimicrobial resistance from a One Health perspective in Zambia: a systematic review. Vol. 12, *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. BioMed Central Ltd; 2023.
34. Souza JTM. Percepção do farmacêutico sobre a dispensação na atenção primária à saúde. [Goiânia, Goiás]: Universidade Federal de Goiás; 2016.
35. Sakeena MHF, Bennett AA, Carter SJ, McLachlan AJ. A comparative study regarding antibiotic consumption and knowledge of antimicrobial resistance among pharmacy students in Australia and Sri Lanka. *PLoS One*. 1o de março de 2019;14(3).