

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA & BIOQUÍMICA

KALIL BERNAL

**RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS E USO INDEVIDO:
IMPACTOS NA SAÚDE PÚBLICA E ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO**

Orientadora: Profa. Dra. María Segunda Aurora Prado

São Paulo
2025

SUMÁRIO

Resumo.....	2
Abstract.....	3
1. Introdução.....	4
2. Revisão da Literatura.....	5
2.1 Fundamentação Teórica.....	5
2.1.1 Histórico e desenvolvimento dos Antibióticos.....	5
2.1.2 Mecanismos de Ação dos Antibióticos.....	6
2.1.3 Mecanismos de Resistência Bacteriana.....	7
2.1.4 Fatores que Favorecem o Surgimento da Resistência.....	9
2.1.5 Antibióticos Mais Utilizados no Brasil.....	10
2.2 Impactos na Saúde Pública e na Economia.....	11
2.3 Impactos Sociais e Globais.....	13
2.4 Estratégias de Prevenção e Controle.....	14
2.4.1 Uso Racional de Antibióticos.....	14
2.4.2 Políticas Públicas e Regulamentações.....	15
2.4.3 Educação e Conscientização.....	16
2.4.4 Pesquisa e Inovação.....	17
3. Objetivos.....	18
4. Metodologia.....	18
5. Resultados e Discussão Crítica.....	19
5.1 Comparações Internacionais.....	19
5.2 Avanços e Falhas nas Estratégias de Prevenção.....	22
5.3 Situação Brasileira em Perspectiva.....	23
5.4 Padrões Recorrentes e Lacunas na Literatura.....	25
5.5 Distribuição da Mortalidade por Resistência.....	26
5.6 Indústria Farmacêutica, Inovação e Interesse Comercial.....	27
5.7 Abordagem One Health.....	28
5.8 Educação Sanitária e Engajamento Comunitário.....	29
5.9 Equidade e Acesso a Antibióticos de Última Geração.....	30
5.10 Predominância da Ceftriaxona no Cenário Hospitalar Brasileiro.....	31
6. Conclusão.....	31
7. Referências.....	33
8. Anexos.....	40

Universidade de São Paulo – Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica
Discente: Kalil Bernal
Orientadora: María Segunda Aurora Prado

**“Resistência aos Antibióticos e Uso Indevido:
Impactos na Saúde Pública e Estratégias de Prevenção”**

Resumo

A resistência bacteriana aos antibióticos configura-se como um dos maiores desafios da saúde pública contemporânea, agravado pelo uso indiscriminado desses fármacos em contextos clínicos, comunitários e agropecuários. Este trabalho teve como objetivo analisar os impactos do uso inadequado de antimicrobianos, com ênfase nas consequências epidemiológicas, sociais e econômicas, além de discutir estratégias de prevenção e contenção. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, fundamentada em dados de bases científicas e documentos institucionais, como os da ANVISA e da OMS. Os resultados evidenciam a complexidade do fenômeno, incluindo falhas regulatórias, lacunas na vigilância epidemiológica, desigualdade no acesso a antibióticos de última geração e ausência de programas efetivos de stewardship em grande parte do território nacional. Destaca-se o papel estratégico do farmacêutico e a necessidade de políticas intersetoriais pautadas na abordagem One Health. O trabalho conclui pela urgência de ações coordenadas em educação sanitária, regulação, inovação tecnológica e fortalecimento do SUS, visando garantir a eficácia terapêutica e a segurança sanitária no longo prazo.

Palavras-chave: *Resistência bacteriana; antibióticos; uso racional; saúde pública; políticas de contenção.*

Abstract

Bacterial resistance to antibiotics is one of the most pressing public health challenges today, exacerbated by the indiscriminate use of these drugs in clinical, community, and agricultural settings. This work aimed to analyze the impacts of inappropriate antimicrobial use, with emphasis on epidemiological, social, and economic consequences, as well as to discuss prevention and control strategies. It is a systematic literature review based on scientific databases and institutional documents, including data from ANVISA and the WHO. The findings highlight the complexity of the issue, encompassing regulatory weaknesses, gaps in epidemiological surveillance, inequality in access to last-resort antibiotics, and the lack of effective antimicrobial stewardship programs across much of Brazil. The pharmacist's strategic role is underscored, as is the need for intersectoral policies based on the One Health approach. The study concludes that coordinated efforts in health education, regulation, technological innovation, and the strengthening of the Brazilian Unified Health System (SUS) are urgent to ensure therapeutic efficacy and long-term public health safety.

Keywords: *Bacterial resistance; antibiotics; rational use; public health; containment policies.*

1. INTRODUÇÃO

Desde sua introdução na prática clínica no século XX, os antibióticos revolucionaram a medicina moderna ao proporcionar um meio eficaz de combater infecções bacterianas antes potencialmente letais (AMINOV, 2010). Sua ampla aplicação permitiu não apenas o tratamento de doenças infecciosas comuns, mas também a viabilização segura de procedimentos complexos, como cirurgias de grande porte, transplantes de órgãos e terapias imunossupressoras (DELLIT et al., 2007). Contudo, o sucesso terapêutico desses fármacos levou, paradoxalmente, ao seu uso excessivo e muitas vezes inadequado, criando um ambiente propício ao surgimento e à disseminação de microrganismos resistentes (OMS, 2021). Esse fenômeno, silencioso e progressivo, compromete conquistas fundamentais da medicina, colocando em risco a eficácia dos tratamentos atuais e a segurança global em saúde (SPELMAN; LYNCH, 2019).

A resistência bacteriana aos antibióticos desporta como uma das mais urgentes ameaças à saúde pública no século XXI (WHO, 2014), caracterizando-se pela capacidade de microrganismos patogênicos de sobreviver e proliferar mesmo na presença de agentes antimicrobianos anteriormente eficazes. Esse fenômeno é impulsionado, em grande parte, pelo uso indiscriminado desses medicamentos — seja por automedicação, prescrição inadequada (LARSON, 2007), interrupção precoce do tratamento ou pela administração extensiva em animais de produção (VAN BOECKEL et al., 2015). O resultado é o surgimento de cepas multirresistentes, que desafiam os tratamentos convencionais, elevam taxas de mortalidade e ampliam os custos hospitalares (SPELLBERG et al., 2013). Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que, se não houver uma resposta global coordenada, até 10 milhões de mortes anuais poderão ser atribuídas à resistência antimicrobiana até 2050 (O'NEILL, 2016), superando inclusive o número de óbitos por câncer. Diante desse cenário alarmante, torna-se imperativo compreender os fatores que alimentam esse problema e buscar estratégias eficazes de contenção.

A gravidade crescente da resistência bacteriana demanda um olhar atento da comunidade científica e dos profissionais da saúde, especialmente daqueles que atuam na interface entre o conhecimento farmacológico e a prática clínica. Na perspectiva da Farmácia-Bioquímica, compreender os mecanismos moleculares da resistência, os

padrões de uso indevido dos antibióticos e as consequências epidemiológicas desse fenômeno é essencial para propor soluções eficazes e sustentáveis. Além disso, o farmacêutico clínico e hospitalar ocupa posição estratégica na promoção do uso racional de antimicrobianos, na educação em saúde e na implementação de programas de *stewardship* antimicrobiano. Considerando o impacto sistêmico da resistência – que afeta pacientes, profissionais, instituições e políticas de saúde – torna-se fundamental aprofundar a análise desse problema, não apenas do ponto de vista científico, mas também sob as lentes da prevenção, da vigilância e da intervenção multidisciplinar.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1.1 Histórico e desenvolvimento dos antibióticos

Descoberta da penicilina: A descoberta dos antibióticos marcou uma das mais importantes revoluções da medicina moderna (AMINOV, 2010). Antes da era antibiótica, infecções bacterianas como pneumonia, tuberculose, sífilis e septicemias eram frequentemente fatais, mesmo em pacientes jovens e saudáveis. A primeira grande virada nesse cenário ocorreu em 1928, quando Alexander Fleming, ao estudar culturas de *Staphylococcus aureus*, observou accidentalmente que uma colônia do fungo *Penicillium notatum* inibia o crescimento das bactérias ao seu redor. Esse fenômeno levou à descoberta da penicilina, considerada o primeiro antibiótico moderno. No entanto, apenas em 1941 a substância foi purificada e utilizada com sucesso em humanos, durante a Segunda Guerra Mundial, marcando o início de sua produção em larga escala e do uso clínico sistemático (ACS, 1999).

Expansão e uso global: A partir da década de 1940, teve início o que se convencionou chamar de "era de ouro" dos antibióticos (PODOLSKY, 2015), caracterizada pela descoberta contínua de novas classes antimicrobianas, como as tetraciclinas, aminoglicosídeos, macrolídeos, sulfonamidas e cefalosporinas (DAVIES, 2006). Essa expansão proporcionou o controle eficaz de diversas doenças infecciosas e elevou consideravelmente a expectativa de vida em todo o mundo (WHO, 2018). Os antibióticos tornaram-se também pilares da prática médica contemporânea, sendo

indispensáveis em intervenções como transplantes, quimioterapia, terapias intensivas e cirurgias invasivas (SPELLBERG et al., 2013).

No entanto, o uso intensivo, e muitas vezes indiscriminado, destes fármacos logo começou a provocar efeitos colaterais sistêmicos, notadamente o surgimento de cepas bacterianas resistentes (LEVY, 2002). Já nos anos 1950 e 1960, relatos de resistência à penicilina e a outros antibióticos passaram a se tornar frequentes (KIRBY, 2010). Desde então, a velocidade com que as bactérias desenvolvem resistência tem superado a capacidade da indústria farmacêutica de desenvolver novos agentes antimicrobianos (VENTOLA, 2015), gerando uma crise silenciosa, mas profundamente preocupante. O histórico dos antibióticos, portanto, é não apenas uma narrativa de conquistas científicas, mas também um alerta sobre os riscos do uso descontrolado desses recursos terapêuticos essenciais (O'NEILL, 2016).

2.1.2 Mecanismos de ação dos antibióticos

Os antibióticos são substâncias químicas naturais ou sintéticas capazes de inibir o crescimento de bactérias ou provocar sua morte (WALSH, 2003). Seu mecanismo de ação está diretamente relacionado à interferência em processos biológicos essenciais à sobrevivência ou replicação bacteriana. Com base em seus alvos moleculares, os antibióticos podem ser classificados de acordo com cinco principais mecanismos de ação: inibição da síntese da parede celular, inibição da síntese proteica, alteração da permeabilidade da membrana plasmática, inibição da síntese de ácidos nucleicos e inibição de vias metabólicas específicas (KOHANSKI et al., 2010).

A inibição da síntese da parede celular é um dos mecanismos mais explorados, sendo característica das penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos — todos pertencentes ao grupo dos β -lactâmicos. Esses fármacos interferem na transpeptidação do peptidoglicano, componente fundamental da parede bacteriana, levando à lise celular, especialmente em bactérias Gram-positivas (SILVER, 2011). Já os glicopeptídeos, como a vancomicina, atuam em etapas anteriores do mesmo processo, impedindo a elongação da cadeia de peptidoglicano (KAHNE et al., 2005).

Outro mecanismo importante é a inibição da síntese proteica bacteriana, realizada por antibióticos que se ligam às subunidades do ribossomo 30S e 50S (WILSON, 2014). As tetraciclinas, por exemplo, impedem a fixação do RNAt ao complexo ribossômico,

enquanto os aminoglicosídeos provocam leitura incorreta do mRNA (DAVIES et al., 2005). Macrolídeos, lincosamidas e cloranfenicol atuam sobre a subunidade 50S, interferindo na translocação ou ligação peptídica (POEHLY et al., 2019).

Os antibióticos que afetam a integridade da membrana citoplasmática, como a polimixina B e a colistina, desorganizam a bicamada lipídica, promovendo extravasamento de conteúdo intracelular e morte celular. De modo semelhante, agentes que inibem a síntese de ácidos nucleicos, como as quinolonas (inibidores da DNA girase) e rifamicinas (bloqueadoras da RNA polimerase), interrompem os processos de replicação e transcrição do material genético bacteriano (HOOPER et al., 2019).

Por fim, certos antibióticos atuam como antimetabolitos, inibindo enzimas específicas de vias biosintéticas bacterianas. As sulfonamidas e o trimetoprim são exemplos clássicos, por inibirem etapas distintas da via do ácido fólico, essencial para a síntese de purinas e, consequentemente, de DNA e RNA (SKÖLD, 2000).

A diversidade dos mecanismos de ação reflete a complexidade do combate às infecções bacterianas e a necessidade de escolha terapêutica criteriosa (LEVY et al., 2016). Além disso, compreender esses mecanismos é fundamental para interpretar os processos de resistência e orientar o desenvolvimento de novos fármacos com alvos inovadores (BROWN et al., 2019).

2.1.3 Mecanismos de resistência bacteriana

A resistência bacteriana aos antibióticos é um fenômeno adaptativo complexo, resultante da extraordinária plasticidade genética das bactérias (BLAIR et al., 2015). Trata-se de um dos maiores desafios da medicina moderna, pois compromete a eficácia terapêutica de antimicrobianos outrora eficazes, favorecendo infecções persistentes, recidivas e de difícil tratamento (WHO, 2020). Essa resistência pode ser classificada como natural (ou intrínseca) ou adquirida, sendo esta última a mais preocupante do ponto de vista epidemiológico (D'COSTA et al., 2011).

Os mecanismos moleculares pelos quais as bactérias se tornam resistentes são variados e, muitas vezes, coexistem na mesma cepa (PALMGREN et al., 2017). Entre os principais estão: (1) produção de enzimas inativadoras, como as β -lactamases (BUSH et al., 2011), (2) modificação do alvo do antibiótico (FISHOVITZ et al., 2014), (3)

redução da permeabilidade da membrana (NIKAIDO, 2003), (4) ativação de bombas de efluxo (LI et al., 2015) e (5) bypass metabólico (SKÖLD, 2000).

Um dos mecanismos mais estudados é a produção de enzimas inativadoras, como as β -lactamases, que hidrolisam o anel β -lactâmico dos antibióticos, tornando-os inativos (BUSH et al., 2011). Variantes como as β -lactamases de espectro estendido (ESBLs) e as carbapenemases têm contribuído para a disseminação de resistência em patógenos de importância clínica, como *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* (PATERSON et al., 2005). Já a modificação do alvo bacteriano consiste na alteração estrutural de proteínas ou enzimas-alvo, como ocorre com a proteína PBP2a em cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) (LIM et al., 2018), tornando o antibiótico incapaz de se ligar e exercer seu efeito.

Outro mecanismo relevante é a redução da permeabilidade da membrana externa, principalmente em bactérias Gram-negativas, que possuem porinas seletivas que podem ser modificadas ou expressas em menor quantidade, dificultando a entrada do fármaco (NIKAIDO, 2003). Complementarmente, as bombas de efluxo são sistemas ativos que expulsam o antibiótico do interior da célula, impedindo que sua concentração atinja níveis terapêuticos (POOLE, 2007). Essas bombas podem conferir resistência cruzada a múltiplas classes de antibióticos, o que agrava ainda mais a situação clínica (LI et al., 2015).

Por fim, o bypass metabólico permite que a bactéria contorne a via metabólica bloqueada pelo antibiótico, utilizando rotas alternativas ou enzimas funcionais diferentes (SKÖLD, 2000). Esse mecanismo é frequentemente observado com sulfonamidas e trimetoprim, onde mutações permitem a síntese de ácido fólico mesmo na presença dos fármacos (HUOVINEN et al., 1995).

Esses mecanismos de resistência podem ser adquiridos por mutações espontâneas no genoma bacteriano ou, de forma ainda mais preocupante, por transferência horizontal de genes entre microrganismos, por meio de processos como conjugação, transformação ou transdução (MICHAELIS et al., 2023). Esse intercâmbio genético confere rapidez e amplitude à disseminação da resistência, favorecendo a emergência de "super bactérias" multirresistentes em ambientes hospitalares e comunitários (D'COSTA et al., 2011).

Assim, compreender os mecanismos de resistência bacteriana é essencial não apenas para o desenvolvimento de novos antibióticos (BROWN et al., 2019), mas também para orientar práticas clínicas mais seguras e racionais no uso desses medicamentos.

2.1.4 Fatores que favorecem o surgimento da resistência

Uso irracional e automedicação: Essa prática envolve tanto o uso excessivo quanto o uso incorreto desses fármacos, com implicações clínicas, epidemiológicas e econômicas de grande escala (OECD, 2018). Diversos fatores contribuem para esse cenário complexo, envolvendo questões culturais, institucionais, econômicas e regulatórias.

Prescrição excessiva ou inadequada: No contexto clínico, um dos fatores mais relevantes é a prescrição empírica inadequada, motivada, muitas vezes, pela pressão do tempo, ausência de diagnóstico laboratorial imediato ou mesmo pelo receio de complicações infecciosas (DREKONJA et al., 2020). Muitos profissionais de saúde recorrem aos antibióticos de amplo espectro como medida de precaução, o que, embora compreensível em certos contextos, contribui para a seleção de cepas resistentes (VENTOLA, 2015). Além disso, a falta de atualização técnica e de protocolos clínicos bem definidos podem levar à escolha de antimicrobianos inapropriados em termos de dose, duração ou via de administração.

Falta de adesão do paciente: Outro agravante é o autoconsumo e a automedicação, prática recorrente em diversos países, especialmente onde a regulamentação da venda de antibióticos é falha ou pouco fiscalizada (ROUSHAM et al., 2019). Pacientes frequentemente adquirem antibióticos sem prescrição, baseando-se em experiências passadas ou recomendações informais (RODRIGUES et al., 2021). Essa conduta não apenas compromete a eficácia do tratamento como também favorece o surgimento de resistência, sobretudo quando há abandono precoce da terapia ao cessarem os sintomas iniciais (WHO, 2020).

A pressão da indústria farmacêutica e o marketing direcionado a profissionais e consumidores também exercem influência, ao promoverem o uso de novos antibióticos de maneira comercialmente orientada, muitas vezes desvinculada de necessidades epidemiológicas reais (SPELLBERG et al., 2016). Paralelamente, fatores

socioeconômicos e culturais, como baixa escolaridade, falta de acesso à informação qualificada e desigualdade no acesso a serviços de saúde, favorecem o uso empírico e desinformado de antibióticos na população em geral.

No cenário hospitalar, o uso prolongado de dispositivos invasivos, a ventilação mecânica e as internações em unidades de terapia intensiva ampliam o risco de infecções nosocomiais e favorecem o uso contínuo de antimicrobianos potentes (TACCONELLI et al., 2018). A ausência de comissões efetivas de controle de infecção e de programas de *stewardship* antimicrobiano agrava ainda mais essa situação, permitindo a prescrição descoordenada e desnecessária (DREKONJA et al., 2020).

Uso em larga escala na agropecuária: Por fim, o uso de antibióticos na agropecuária, como promotores de crescimento ou profiláticos em rebanhos, representa uma importante fonte de pressão seletiva ambiental, contribuindo para a resistência em patógenos zoonóticos e para a contaminação cruzada entre animais e humanos (VAN BOECKEL et al., 2019).

A compreensão desses fatores é essencial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de contenção da resistência, as quais devem ser multidimensionais, englobando educação, regulamentação, fiscalização e engajamento da sociedade como um todo (WHO, 2020).

2.1.5 Antibióticos Mais Utilizados no Brasil e Seus Principais Usos Clínicos

No cenário brasileiro, o padrão de prescrição e consumo de antibióticos reflete tanto o perfil epidemiológico das infecções prevalentes quanto às particularidades estruturais do sistema de saúde (ANVISA, 2022; IQVIA, 2023). Dados da ANVISA e da IQVIA indicam que os antimicrobianos mais utilizados no país pertencem principalmente às classes das penicilinas (como amoxicilina e amoxicilina + clavulanato), cefalosporinas de terceira geração, macrolídeos e quinolonas (ANVISA, 2022; IQVIA, 2023). Na atenção primária, os antibióticos mais prescritos são frequentemente direcionados ao tratamento de infecções respiratórias, urinárias e de pele, muitas vezes de etiologia viral ou autolimitada, o que evidencia o uso empírico excessivo e a dificuldade diagnóstica na prática clínica cotidiana. Amoxicilina segue como um dos líderes de prescrição, amplamente utilizada em quadros como otites, faringites e sinusites, embora frequentemente sem confirmação bacteriana. Macrolídeos,

como a azitromicina, ganharam notoriedade principalmente durante a pandemia de COVID-19, com uso muitas vezes desprovido de embasamento científico, o que acentuou o debate sobre prescrição responsável no país.

Entre os antibióticos utilizados em ambiente hospitalar, a ceftriaxona ocupa um lugar de destaque, sendo frequentemente considerada uma "molécula curinga" na terapêutica empírica inicial de infecções graves. Essa cefalosporina de terceira geração é amplamente utilizada devido ao seu amplo espectro de ação, boa penetração tecidual e posologia conveniente, sendo indicada para pneumonias, infecções urinárias complicadas, septicemias, meningites e profilaxias cirúrgicas (KUMAR et al., 2023). No entanto, o uso disseminado e, por vezes, indiscriminado da ceftriaxona tem contribuído para o aumento de resistência entre patógenos como *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, muitas vezes produtores de β -lactamases de espectro estendido (ESBL). Esse fenômeno exige vigilância constante e reforça a importância de reavaliar a terapia antimicrobiana com base em cultura e antibiograma, prática ainda pouco difundida na rotina hospitalar brasileira. Assim, conhecer os antibióticos mais prescritos e seus contextos de uso é fundamental para planejar intervenções direcionadas, promover o uso racional e mitigar o avanço da resistência bacteriana.

2.2. IMPACTOS NA SAÚDE PÚBLICA E NA ECONOMIA

Infecções hospitalares multirresistentes: A resistência bacteriana impõe uma carga econômica crescente e multifatorial sobre os sistemas de saúde em escala global (JONAS et al., 2017). Um dos principais vetores desse impacto é o aumento significativo no tempo de internação hospitalar, frequentemente necessário para o manejo de infecções resistentes que não respondem aos tratamentos convencionais (OECD, 2018). Pacientes acometidos por esses patógenos exigem cuidados intensivos prolongados, monitoramento rigoroso e isolamento, o que eleva os custos operacionais das unidades de saúde (SMITH et al., 2019). Além disso, o uso de antibióticos de segunda ou terceira linha, muitas vezes menos eficazes, mais tóxicos e substancialmente mais caros, representa um agravante econômico relevante (FAIR et al., 2014). Esses fármacos exigem acompanhamento especializado, aumentam o risco de efeitos adversos e elevam a complexidade terapêutica (TACCONELLI et al., 2018).

Impacto nos sistemas de saúde: Paralelamente, a falência terapêutica inicial e a necessidade de intervenções adicionais, como cirurgias de controle de foco ou suporte ventilatório, tendem a sobrecarregar ainda mais os recursos hospitalares. Em países com sistemas de saúde pública, o impacto se traduz em aumento dos gastos governamentais com insumos, infraestrutura e pessoal (WORLD BANK, 2019), ao passo que, em sistemas privados, onera tanto instituições quanto pacientes. Quando somados à perda de produtividade laboral e à invalidez temporária ou permanente associada a infecções graves (JONAS et al., 2017), esses custos configuram um problema de saúde pública que transcende o âmbito biomédico, afetando também a sustentabilidade econômica e a equidade no acesso à saúde (OECD, 2018).

Do ponto de vista epidemiológico, há um aumento na disseminação de microrganismos multirresistentes (MMR), tanto em ambientes hospitalares quanto comunitários (MAGIORAKOS et al., 2012). Patógenos como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e Enterobacteriaceae resistentes a carbapenêmicos tornaram-se endêmicos em diversas regiões do mundo (LOGAN; WEINSTEIN, 2017). Essa disseminação pode ser amplificada por fatores como mobilidade internacional, fluxos migratórios e condições sanitárias precárias, especialmente em países em desenvolvimento.

Os impactos econômicos também são expressivos. Estima-se que a resistência antimicrobiana gere bilhões de dólares em custos adicionais por ano, incluindo gastos com medicamentos de segunda linha, prolongamento de internações, exames laboratoriais e tratamentos de suporte intensivo (JONAS et al., 2017). Além disso, a redução na produtividade laboral decorrente de infecções prolongadas ou fatais contribui para perdas indiretas significativas na economia global (SMITH; COAST, 2013).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) já classificou a resistência antimicrobiana como uma "crise de saúde pública global iminente" (WHO, 2020) e projeta, em cenários pessimistas, que ela possa ser responsável por 10 milhões de mortes por ano até 2050, superando o câncer como principal causa de morte evitável (O'NEILL, 2016). Isso evidencia a urgência de ações coordenadas entre governos, instituições de saúde, setor farmacêutico e sociedade civil.

Por fim, o impacto ético e social da resistência também merece atenção. A desigualdade no acesso a terapias eficazes se acentua em regiões de baixa renda, onde antibióticos de última geração são inacessíveis ou inexistentes (SOARES et al., 2022). Isso gera um ciclo de exclusão terapêutica e vulnerabilidade sanitária, agravando o quadro de injustiça social já presente em muitas populações (WHO, 2020).

Diante desse panorama, a resistência bacteriana emerge não apenas como um desafio biomédico, mas como uma questão sistêmica de saúde pública (O'NEILL, 2016), cuja mitigação exige políticas sustentadas, inovação científica e engajamento coletivo (BROWN et al., 2019).

2.3. IMPACTOS SOCIAIS E GLOBAIS

Perda de eficácia terapêutica: A crescente perda de eficácia terapêutica dos antibióticos compromete não apenas a condução de tratamentos infecciosos convencionais, mas ameaça de forma crítica o progresso da medicina moderna como um todo (SPELLBERG et al., 2016). A resistência bacteriana mina os alicerces sobre os quais repousam procedimentos clínicos de alta complexidade e risco infeccioso elevado, como transplantes de órgãos, cirurgias cardiovasculares, tratamentos oncológicos e terapias imunossupressoras (TACCONELLI et al., 2018). Nessas situações, o uso profilático ou terapêutico de antibióticos é fundamental para prevenir infecções oportunistas potencialmente fatais (WHO, 2020). À medida que os antimicrobianos perdem sua eficácia, esses procedimentos tornam-se significativamente mais arriscados, podendo ser adiados, contraindicados ou até inviabilizados (FAIR; TOR, 2014).

Em uma perspectiva global, a resistência também acentua desigualdades sociais, afetando de forma desproporcional países de baixa e média renda, onde o acesso a antibióticos de última geração e a protocolos rigorosos de controle infeccioso é limitado (SOARES et al., 2022). Isso perpetua um ciclo de vulnerabilidade sanitária e exclusão terapêutica, dificultando a contenção da resistência em escala planetária (ISKANDAR, K. et al., 2025). Ademais, a crescente imprevisibilidade dos desfechos clínicos e o temor quanto ao insucesso terapêutico geram insegurança na prática médica, que poderia abalar a confiança da sociedade na capacidade da medicina contemporânea de curar e proteger.

Dessa forma, os impactos da resistência bacteriana extrapolam os custos econômicos, assumindo uma dimensão ética, social e civilizatória que exige respostas urgentes, coordenadas e sustentadas globalmente (O'NEILL, 2016; WHO, 2020).

2.4. ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

2.4.1 Uso racional de antibióticos

Protocolos de prescrição: A adoção do uso racional de antibióticos é uma das estratégias centrais no enfrentamento da resistência bacteriana e visa garantir que esses fármacos sejam utilizados apenas quando clinicamente indicados, na dose, via e duração apropriadas (WHO, 2020). Protocolos de prescrição bem definidos, baseados em diretrizes clínicas atualizadas e fundamentadas em evidências microbiológicas e farmacológicas, são essenciais para nortear profissionais de saúde na escolha terapêutica adequada (DREKONJA et al., 2020). Esses protocolos não apenas reduzem o uso indiscriminado e empírico de antibióticos, mas também favorecem a padronização da conduta clínica, o que se reflete na redução das taxas de resistência nos ambientes hospitalares e ambulatoriais (TACCONELLI et al., 2018).

Programas de *stewardship* antimicrobiano: Nesse contexto, os programas de *stewardship* antimicrobiano desempenham um papel estruturante, ao promoverem a vigilância ativa, o monitoramento contínuo da prescrição e a educação permanente das equipes médicas (BROWN et al., 2019). Tais programas consistem em ações coordenadas que visam otimizar os resultados clínicos do tratamento antimicrobiano, minimizar os efeitos adversos e conter o surgimento de microrganismos resistentes (DREKONJA et al., 2020). A implementação eficaz do *stewardship* exige o engajamento multiprofissional — envolvendo médicos, farmacêuticos, microbiologistas e enfermeiros — e a integração com sistemas de informação clínica, acabaria por possibilitar decisões mais seguras e individualizadas.

Dessa forma, o uso racional de antibióticos, sustentado por políticas institucionais robustas, representa uma medida indispensável para preservar a eficácia desses medicamentos e garantir a sustentabilidade da terapêutica antimicrobiana a longo prazo (WHO, 2020; O'NEILL, 2016).

2.4.2 Políticas públicas e regulamentações

A formulação e a implementação de políticas públicas eficazes são pilares fundamentais na contenção da resistência bacteriana em escala populacional (WHO, 2020). Regulamentações que restringem o uso indiscriminado de antibióticos, tanto na medicina humana quanto na produção animal, têm se mostrado determinantes para mitigar a seleção de cepas resistentes (OECD, 2018). Países que adotaram abordagens políticas integradas e sustentadas tendem a colher resultados significativos na redução de indicadores de resistência.

Exemplos de sucesso: Os países nórdicos, por exemplo, destacam-se por sua atuação proativa, com sistemas de vigilância nacional bem estruturados, políticas rígidas de prescrição e forte investimento em educação sanitária da população (STRAMA, 2023). A Suécia, em particular, apresenta uma das menores taxas de resistência antimicrobiana na Europa, graças a medidas como a proibição do uso de antibióticos como promotores de crescimento na pecuária desde os anos 1980 e o incentivo ao uso prudente desses fármacos na atenção primária (*STÅHLGREN et al., 2022*). O Reino Unido, por sua vez, avançou substancialmente com a implantação de planos nacionais de ação, combinando auditoria de prescrições, campanhas públicas e incentivos institucionais ao cumprimento de metas.

Essas estratégias demonstram que políticas públicas bem coordenadas e fundamentadas em evidências são capazes de alterar o comportamento prescritivo, reduzir a pressão seletiva sobre microrganismos e preservar a eficácia dos antibióticos disponíveis (TACCONELLI et al., 2018). A experiência internacional serve como modelo para a consolidação de iniciativas semelhantes em países em desenvolvimento, nos quais a fragilidade regulatória ainda constitui um desafio para o enfrentamento efetivo da resistência bacteriana (ISKANDAR, K. et al., 2025).

Situação brasileira e desafios do SUS: No Brasil, o enfrentamento da resistência bacteriana ocorre em um cenário particularmente desafiador, marcado por desigualdades regionais, fragilidades estruturais e limitações regulatórias. Embora o país tenha aderido ao Plano de Ação Global sobre Resistência aos Antimicrobianos, proposto pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2020), a implementação efetiva de ações integradas ainda é heterogênea e frequentemente limitada pela escassez de recursos e

pela complexidade do sistema de saúde pública. O Sistema Único de Saúde (SUS), responsável por atender a mais de 70% da população brasileira, enfrenta dificuldades históricas na padronização da prescrição de antimicrobianos, no controle da automedicação e na vigilância microbiológica contínua (ROUSHAM et al., 2019).

A ausência de sistemas informatizados amplamente integrados, a baixa cobertura laboratorial e a carência de programas de *stewardship* institucionalizados agravam a exposição da população a práticas de uso inadequado de antibióticos (DREKONJA et al., 2021). Embora haja avanços pontuais — como a RDC nº 20/2011 da Anvisa, que restringe a venda de antibióticos mediante prescrição (BRASIL, 2011) —, a efetividade dessas medidas ainda esbarra em lacunas de fiscalização, educação em saúde e capacitação técnica (RODRIGUES et al., 2023). Este cenário será explorado com maior profundidade mais adiante, considerando suas nuances epidemiológicas, sociais e políticas, e sua relevância para o controle da resistência bacteriana no contexto brasileiro (TACCONELLI et al., 2018).

2.4.3 Educação e conscientização

Campanhas para profissionais e população: A educação em saúde ocupa uma posição estratégica no combate à resistência bacteriana, atuando como ferramenta essencial para modificar comportamentos individuais e coletivos em relação ao uso de antibióticos (WHO, 2020). A falta de conhecimento da população sobre o que são antimicrobianos, como funcionam e quando são realmente necessários leva à perpetuação de práticas inadequadas, como a automedicação, o uso por tempo insuficiente e a pressão indevida sobre profissionais para a obtenção de prescrições (RODRIGUES et al., 2023). Campanhas educativas bem estruturadas, voltadas para a população em geral, teriam o potencial de corrigir essas distorções, promovendo o uso mais consciente e responsável desses medicamentos.

No entanto, a conscientização não deve se restringir ao público leigo: profissionais de saúde também precisam ser continuamente capacitados para reconhecer a gravidade da resistência, atualizar seus conhecimentos terapêuticos e alinhar suas práticas clínicas às diretrizes mais recentes (DREKONJA et al., 2021). Nesse contexto, programas de educação continuada, manuais institucionais, treinamentos interdisciplinares e inserção de conteúdos sobre resistência bacteriana nas grades

curriculares da formação em saúde são medidas indispensáveis. A construção de uma cultura sanitária baseada no uso racional de antibióticos exige, portanto, ações educativas amplas, permanentes e integradas, que envolvam todos os níveis da sociedade, desde o paciente até o gestor público (TACCONELLI et al., 2018).

Somente com uma população bem informada e profissionais devidamente preparados será possível frear o avanço da resistência e garantir a preservação terapêutica dos antimicrobianos para as futuras gerações (O'NEILL, 2016; WHO, 2020).

2.4.4 Pesquisa e inovação

Desenvolvimento de novos antibióticos: A resistência bacteriana impõe um desafio cada vez mais complexo à medicina contemporânea, exigindo não apenas ações regulatórias e educativas, mas também um vigoroso investimento em pesquisa e inovação (WHO, 2020). O desenvolvimento de novos antibióticos, com mecanismos de ação inéditos ou aprimorados, é uma necessidade crítica frente ao esgotamento progressivo das opções terapêuticas disponíveis (BROWN et al., 2019). Contudo, o pipeline de antimicrobianos inovadores tem diminuído nas últimas décadas, reflexo das barreiras econômicas, científicas e regulatórias que tornam essa área pouco atrativa para a indústria farmacêutica (OUTTERSON et al., 2021).

Nesse contexto, torna-se urgente fomentar políticas de incentivo à pesquisa básica e translacional, além de parcerias público-privadas voltadas à descoberta e ao desenvolvimento de novas moléculas antibacterianas (TACCONELLI et al., 2018; OECD, 2022).

Terapias alternativas: Paralelamente, estratégias terapêuticas alternativas vêm ganhando destaque como caminhos complementares ou substitutivos aos antibióticos tradicionais. Entre elas, destacam-se a terapia com bacteriófagos, que utiliza vírus específicos para eliminar bactérias patogênicas; os peptídeos antimicrobianos de origem natural ou sintética; e os moduladores de resposta imune, capazes de potencializar os mecanismos de defesa do hospedeiro (FENTON et al., 2021). A pesquisa em diagnóstico molecular rápido também desempenha um papel crucial, permitindo a identificação precoce e precisa de patógenos e seus perfis de resistência, o que viabiliza terapias direcionadas e evita o uso empírico indiscriminado de antibióticos.

Investir em inovação tecnológica, científica e clínica é, portanto, uma condição indispensável para restaurar o equilíbrio entre a evolução bacteriana e a capacidade humana de combatê-la. Essa agenda demanda cooperação internacional, financiamento sustentado e um compromisso ético com a saúde global, reconhecendo que a superação da resistência bacteriana depende, em grande medida, da inteligência coletiva aplicada à ciência.

3. OBJETIVOS

Objetivo geral: Diante desse cenário, este trabalho tem como objetivo geral analisar os impactos do uso indiscriminado de antibióticos no aumento da resistência bacteriana, com ênfase nas consequências para a saúde pública e nas estratégias de prevenção disponíveis na literatura científica.

Objetivos específicos: Compreender os principais mecanismos de ação dos antibióticos e os processos envolvidos no desenvolvimento da resistência bacteriana;

Investigar os fatores clínicos, sociais e econômicos que contribuem para o uso inadequado desses medicamentos;

Avaliar os impactos sanitários e financeiros decorrentes da resistência aos antibióticos, tanto no Brasil quanto em âmbito global;

Apresentar e discutir estratégias de prevenção e controle da resistência antimicrobiana adotadas por organismos de saúde e países com políticas bem-sucedidas;

Reforçar a importância do papel do farmacêutico na promoção do uso racional de antibióticos e na contenção da resistência bacteriana.

4. METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma **revisão sistemática de literatura**, com abordagem qualitativa e caráter descritivo-analítico. O objetivo foi reunir, analisar e discutir criticamente a produção científica e institucional disponível sobre o uso de antibióticos, resistência bacteriana e suas implicações para a saúde pública, com ênfase na realidade brasileira.

Bases de dados utilizadas: A busca por publicações foi realizada nas seguintes bases de dados: **PubMed**, **SciELO**, **LILACS**, **BVS** (Biblioteca Virtual em Saúde), além

de documentos oficiais disponíveis em plataformas institucionais como o site da **Organização Mundial da Saúde (OMS)**, **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**, **Ministério da Saúde**, e **IQVIA Institute**.

Critérios de inclusão e exclusão: (i) Artigos completos publicados entre 2000 e 2025; (ii) publicações em português, inglês ou espanhol; (iii) estudos relacionados ao consumo de antimicrobianos, padrões de resistência, políticas de saúde pública e estratégias de contenção. **Foram excluídos:** (i) artigos com metodologia incoerente com o tema central; (ii) revisões narrativas sem base empírica; (iii) publicações duplicadas entre bases; (iv) textos sem acesso ao conteúdo completo.

Análise qualitativa dos dados: A análise dos dados foi conduzida por meio de leitura exploratória, seletiva e interpretativa, com ênfase nos aspectos conceituais, epidemiológicos, normativos e práticos relativos à resistência bacteriana e à prescrição de antibióticos. A abordagem foi essencialmente qualitativa, buscando identificar padrões temáticos, convergências, lacunas e implicações para a prática farmacêutica e para o sistema de saúde pública brasileiro.

Análise documental: Além das bases acadêmicas, foi realizada **análise documental de caráter complementar**, englobando diretrizes internacionais (como os Planos de Ação Global da OMS), normativas nacionais (ex: RDC nº 20/2011 da ANVISA) e relatórios técnicos de relevância epidemiológica. Essa triangulação metodológica conferiu robustez à discussão, permitindo articular evidências científicas com políticas públicas e dados nacionais de vigilância.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO CRÍTICA

5.1 COMPARAÇÕES INTERNACIONAIS

Contraste entre países com políticas robustas e países com maiores desafios: O controle da resistência bacteriana tem evoluído de forma desigual entre os países, refletindo disparidades na estrutura de saúde, governança sanitária, capacidade de vigilância e cultura prescritiva (WHO, 2020). Nações como Suécia, Reino Unido e Holanda destacam-se internacionalmente pela implementação precoce e consistente de políticas integradas de uso racional de antimicrobianos (BENGTON et al., 2019; VAN DER VELDEN et al., 2022).

A Suécia, por exemplo, mantém desde a década de 1980 um sistema rígido de proibição ao uso de antibióticos como promotores de crescimento animal, além de promover protocolos clínicos bem definidos, campanhas de conscientização e um sistema de vigilância epidemiológica nacional altamente sensível (STRAMA, 2021).

O Reino Unido consolidou uma estratégia nacional de *stewardship* antimicrobiano com auditorias contínuas e metas institucionais, enquanto a Holanda apresenta uma das menores taxas de prescrição per capita de antibióticos na Europa, resultado direto de ações coordenadas entre atenção primária, saúde pública e medicina veterinária (VAN DER VELDEN et al., 2022).

Em contrapartida, países como Brasil e Índia enfrentam grandes desafios estruturais e regulatórios, com alta prevalência de automedicação, prescrição empírica excessiva e baixa fiscalização do uso em animais (GHOSH et al., 2023). Tais cenários contribuem para o crescimento de cepas multirresistentes e dificultam a resposta coordenada ao problema (ISKANDAR, K. et al., 2025).

A Figura 1, ilustra as taxas de mortalidade atribuídas e associadas à resistência bacteriana por região do GBD (Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study, que analisa a carga global de doenças, lesões e fatores de risco) em 2019, é possível observar disparidades marcantes entre diferentes partes do mundo. A análise revela que a resistência antimicrobiana (AMR) configura-se como uma ameaça sanitária global, mas com impactos desiguais entre as regiões.

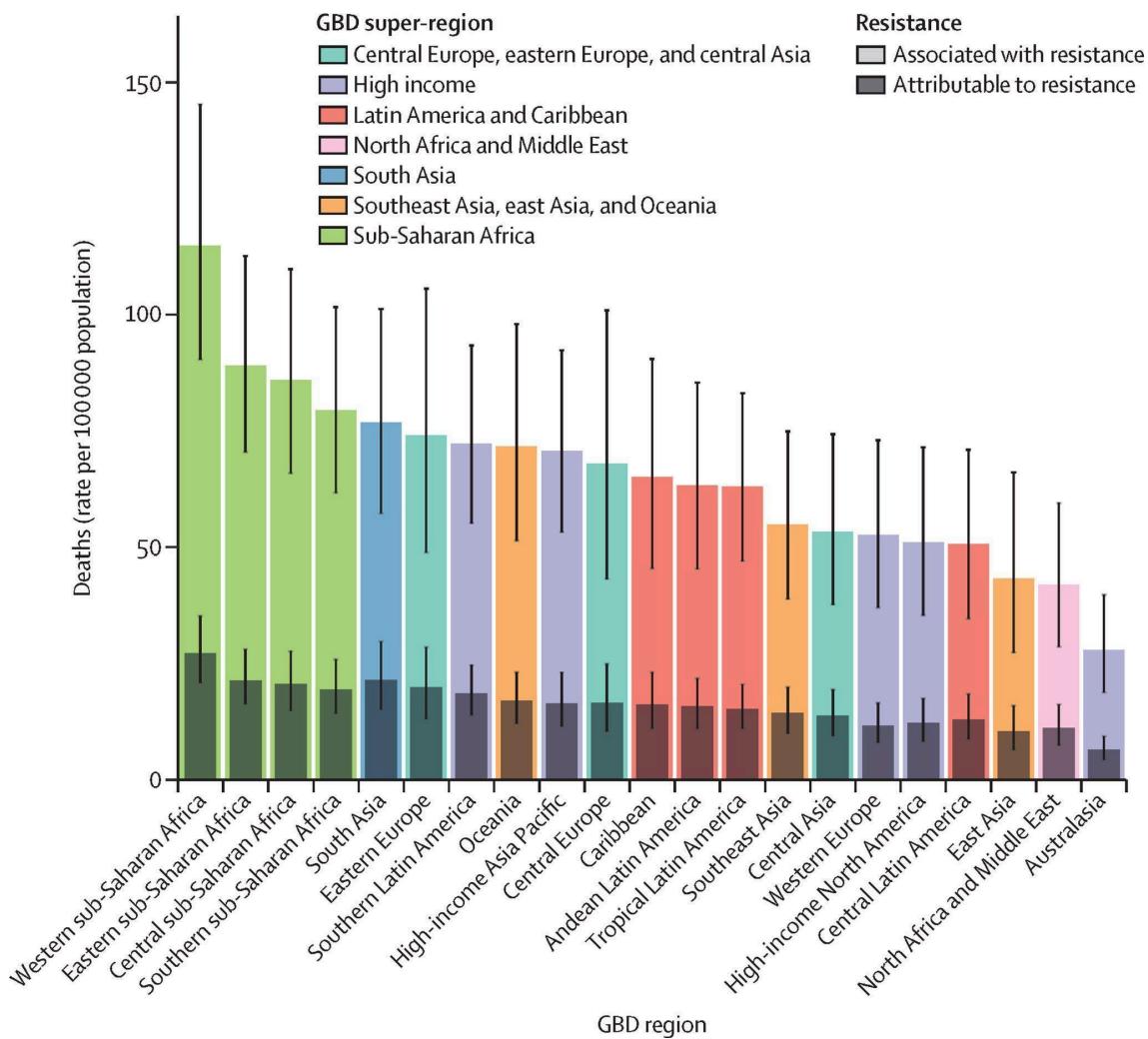


Figura 1. Taxa de mortalidade em todas as faixas etárias atribuível e associada à resistência antimicrobiana bacteriana por região do GBD, 2019. (LANCET, 2023)

A África Subsaariana Ocidental, por exemplo, concentra algumas das maiores taxas de mortalidade relacionadas à AMR (antimicrobial Resistance), evidenciando vulnerabilidades estruturais importantes, como a limitação no acesso a antibióticos eficazes e a ausência de políticas públicas robustas de contenção e vigilância. Em contrapartida, regiões como a Australásia apresentam as menores taxas, o que indica maior efetividade em medidas preventivas e de controle. No entanto, isso não significa que essas áreas estejam imunes ao avanço da resistência bacteriana. O gráfico reforça, portanto, a urgência de estratégias mais eficazes e coordenadas, com foco em intervenções intersetoriais, no uso racional de antimicrobianos e na promoção de políticas globais integradas. A resposta à AMR deve ser adaptada às realidades regionais, priorizando as áreas com maior carga, como a África Subsaariana e o Sul da

Ásia, ao mesmo tempo em que estimula o engajamento contínuo de governos, profissionais da saúde e da comunidade científica em escala global (LANCET, 2023).

Indicadores de sucesso em controle de resistência bacteriana: Os indicadores de sucesso observados nos países nórdicos e no Reino Unido — como a redução nas taxas de infecções por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) e por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenêmicos — evidenciam o impacto direto de políticas públicas bem delineadas, sustentadas por sistemas de informação robustos, educação permanente e financiamento adequado (BENGTON et al., 2019;). No entanto, a simples replicação desses modelos em países de baixa e média renda encontra barreiras significativas (ISKANDAR, K. et al., 2025). A adaptabilidade dessas estratégias requer uma abordagem contextualizada, que considere as fragilidades sistêmicas locais, a diversidade epidemiológica e as limitações operacionais dos sistemas de saúde.

Adaptabilidade de modelos internacionais ao contexto brasileiro: No caso brasileiro, por exemplo, a implantação de diretrizes nacionais eficazes dependerá de esforços coordenados para capacitação de profissionais, integração de sistemas de vigilância e investimento em infraestrutura laboratorial (RODRIGUES et al., 2023). Assim, mais do que importar modelos, é necessário interpretá-los criticamente, identificar elementos estruturantes transferíveis e traduzi-los em políticas viáveis dentro da realidade sociopolítica e sanitária de cada país (OECD, 2022).

5.2 AVANÇOS E FALHAS NAS ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO

Avaliação crítica de políticas públicas e programas de stewardship: A última década tem sido marcada por um avanço notável na formulação de políticas públicas voltadas ao combate à resistência bacteriana, com destaque para a institucionalização de planos nacionais de ação, campanhas educativas e programas de *stewardship* antimicrobiano em ambientes hospitalares. Em diversos países da Europa Ocidental e da América do Norte, a combinação de auditoria prescritiva, intervenções farmacêuticas e protocolos clínicos padronizados demonstrou eficácia na redução do consumo de antimicrobianos de amplo espectro e na contenção de cepas multirresistentes (WAGNER et al., 2016). O conceito de *stewardship* — traduzido como “governança responsável” dos antimicrobianos — foi incorporado a sistemas de saúde mais

estruturados, possibilitando a criação de comissões multidisciplinares capazes de monitorar em tempo real o perfil microbiológico, ajustar esquemas terapêuticos e oferecer suporte educacional contínuo aos prescritores. Ainda assim, mesmo nesses contextos, os programas enfrentam resistência cultural por parte de alguns profissionais, dificuldades de adesão institucional e desafios na mensuração de impacto clínico em curto prazo.

Barreiras à implementação efetiva (Culturais, institucionais, econômicas):

Nos países em desenvolvimento, as tentativas de implementar estratégias similares frequentemente esbarram em barreiras mais profundas, de natureza estrutural, econômica e organizacional. A inexistência de sistemas informatizados de apoio à decisão clínica, a escassez de profissionais capacitados em farmacologia clínica e microbiologia, e a fragmentação dos serviços de saúde dificultam a consolidação de práticas racionalizadas e sustentáveis. Além disso, fatores culturais — como a valorização social do “antibiótico forte”, a crença popular na eficácia imediata de tratamentos empíricos e a baixa percepção de risco associada à resistência — reduzem a efetividade de campanhas de conscientização. Exemplos de boas práticas, como a incorporação de farmacêuticos clínicos em unidades hospitalares de médio porte ou a regionalização de protocolos de prescrição com base em dados locais de sensibilidade, têm demonstrado resultados positivos mesmo em contextos limitados. No entanto, a ausência de financiamento contínuo, a rotatividade das equipes e a falta de monitoramento sistemático frequentemente comprometem a perenidade dessas ações. Em síntese, os avanços no campo da prevenção à resistência bacteriana são inegáveis, mas seu alcance permanece condicionado à superação de barreiras interligadas que exigem planejamento estratégico, recursos sustentados e mudança de cultura institucional (OMS, 2015).

5.3 SITUAÇÃO BRASILEIRA EM PERSPECTIVA

Diagnóstico do cenário nacional (avanços regulatórios e deficiências estruturais): O enfrentamento da resistência bacteriana no Brasil ocorre em um ambiente marcado por assimetrias regionais, limitações orçamentárias e desafios históricos de gestão em saúde pública. Embora o país tenha formalmente aderido ao Plano de Ação Global da Organização Mundial da Saúde e publicado o Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos (PAN-BR), sua

implementação efetiva no contexto do SUS ainda é incipiente e desigual (BRASIL, 2018). A fragmentação da rede assistencial, a ausência de sistemas informatizados integrados e a escassez de laboratórios com capacidade para análises microbiológicas de rotina dificultam a consolidação de uma vigilância epidemiológica robusta e responsiva. A maioria das unidades de saúde, especialmente nos municípios de pequeno e médio porte, opera sem acesso a testes rápidos de sensibilidade antimicrobiana ou suporte técnico especializado, o que perpetua a prescrição empírica e favorece o uso de antibióticos de amplo espectro como conduta padrão. Essa realidade reflete uma dissonância entre as diretrizes normativas e a capacidade operacional do sistema, evidenciando a necessidade de políticas públicas mais aderentes às condições locais e de estratégias de fortalecimento institucional.

Limitações do SUS frente à vigilância, prescrição e acesso a terapias: Além das limitações estruturais, o SUS enfrenta desafios significativos na formação e capacitação contínua de profissionais, especialmente no que se refere ao uso racional de antimicrobianos. A presença de comissões de controle de infecção hospitalar e de programas de *stewardship* antimicrobiano ainda é restrita a hospitais de maior porte, frequentemente vinculados à esfera federal ou a centros universitários. Nos serviços de atenção primária e nas redes de urgência e emergência, que concentram grande parte das prescrições de antibióticos no país, a ausência de protocolos padronizados e a alta rotatividade de profissionais agravam o problema.

A vigilância farmacológica, embora prevista em instrumentos normativos, como a RDC nº 20/2011 da Anvisa, carece de mecanismos efetivos de monitoramento e fiscalização em nível local (ANVISA, 2011). Somado a isso, há um déficit crônico de financiamento, agravado por contingenciamentos orçamentários que comprometem a aquisição de insumos laboratoriais, a contratação de equipes técnicas e a manutenção de sistemas de informação. Portanto, apesar da existência de marcos regulatórios importantes, a resposta brasileira à resistência bacteriana ainda carece de coesão sistêmica, prioridade política e suporte técnico-científico continuado, especialmente no âmbito do SUS.

5.4 PADRÕES RECORRENTES E LACUNAS NA LITERATURA

Tendências temáticas: A literatura científica sobre resistência bacteriana no Brasil e no cenário internacional tem avançado em volume e complexidade, mas ainda apresenta padrões temáticos recorrentes e lacunas relevantes que limitam uma compreensão abrangente e contextualizada do problema. Observa-se um predomínio de estudos centrados em ambientes hospitalares, especialmente em unidades de terapia intensiva de grandes centros urbanos, o que gera um viés importante ao deixar de lado realidades regionais e contextos extra hospitalares. A escassez de investigações sobre o uso de antimicrobianos na atenção primária, em serviços de urgência, em clínicas privadas ou mesmo em comunidades rurais, dificulta a formulação de políticas de saúde pública que reflitam a diversidade epidemiológica e sociocultural do país. Adicionalmente, poucos trabalhos abordam a intersecção entre saúde humana, animal e ambiental sob a ótica da abordagem “One Health”, o que compromete a visão sistêmica necessária para conter a disseminação da resistência em escala populacional e ecossistêmica (MEURER; COIMBRA, 2023).

Falta de dados longitudinais, subnotificação e baixa integração de sistemas: Outro ponto crítico diz respeito à **baixa produção de estudos longitudinais e multicêntricos**, essenciais para avaliar a evolução temporal da resistência bacteriana e os impactos de intervenções políticas e clínicas. A ausência de séries históricas robustas, aliada à subnotificação de casos e à fragmentação dos sistemas de informação, dificulta o rastreamento de cepas multirresistentes e a análise comparativa entre regiões. Além disso, nota-se uma carência de pesquisas com foco aplicado, voltadas para soluções adaptadas à realidade do Sistema Único de Saúde (SUS), como o desenvolvimento de ferramentas de prescrição assistida, intervenções de baixo custo em *stewardship* ou modelos de capacitação escaláveis (MELO et al., 2020).

Necessidade de pesquisa aplicada à realidade da saúde pública brasileira: Essa lacuna reforça a necessidade de ampliar o financiamento à ciência translacional, promover o intercâmbio entre instituições acadêmicas e gestores públicos e estimular a produção de conhecimento orientado à decisão em saúde. Em síntese, embora a base científica da resistência bacteriana esteja em expansão, ainda persiste um desalinhamento entre a produção acadêmica e as necessidades concretas da saúde coletiva brasileira (MELO et al., 2020).

5.5 Distribuição da Mortalidade por Resistência Antimicrobiana segundo o Patógeno

Os dados epidemiológicos mais recentes revelam que a carga global de mortalidade associada à resistência antimicrobiana (AMR) não está uniformemente distribuída entre os diversos agentes etiológicos. Um número relativamente pequeno de espécies bacterianas concentra a maior parte das mortes atribuíveis à AMR, o que possui implicações importantes para a formulação de estratégias focadas de controle e prevenção.

Na Figura 2, é possível identificar o número de mortes globais (contagens) atribuíveis e associadas à resistência antimicrobiana bacteriana por patógeno, 2019 (LANCET, 2023).

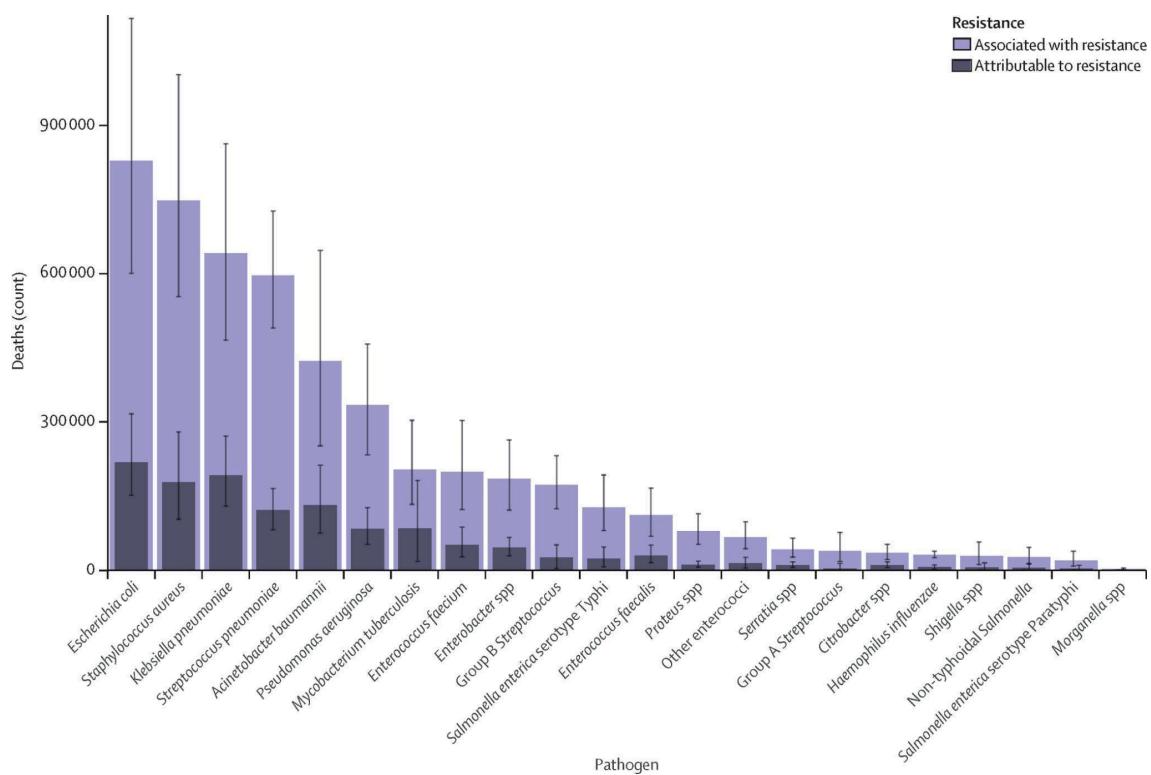


Figura 2. Número global de mortes atribuíveis e associadas à resistência antimicrobiana bacteriana por patógeno, 2019. (LANCET, 2023).

Conforme estimativas de 2019, seis patógenos bacterianos foram responsáveis, individualmente, por mais de 250 mil mortes associadas à resistência: Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Acinetobacter baumannii e Pseudomonas aeruginosa. Juntas, essas seis espécies foram

responsáveis por mais de 929 mil mortes diretamente atribuíveis à AMR e cerca de 3,57 milhões de mortes associadas ao fenômeno em nível global. Outros seis patógenos — entre eles *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococcus faecium* e *Salmonella Typhi* — também apresentaram expressiva contribuição, com estimativas variando entre 100 mil e 250 mil mortes associadas (LANCET, 2023).

Esses dados, agregados independentemente da classe de antibiótico e considerando a ocorrência de multirresistência, demonstram que as ações de enfrentamento à AMR devem priorizar intervenções específicas voltadas a esses patógenos críticos. A priorização de recursos em vigilância epidemiológica, desenvolvimento de novos antimicrobianos e programas de stewardship antibiótico precisa estar alinhada com a identificação desses agentes de maior impacto. Tal abordagem permite respostas mais eficazes e sustentáveis, especialmente em um cenário de escassez de novas classes antibacterianas e crescente resistência cruzada (LANCET, 2023).

5.6 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, INOVAÇÃO E INTERESSE COMERCIAL

Queda no desenvolvimento de novos antibióticos e causas econômicas: O declínio no desenvolvimento de novos antibióticos nas últimas décadas representa um desafio crítico no combate à resistência bacteriana, em grande parte impulsionado por fatores econômicos. Ao contrário de medicamentos para doenças crônicas, os antibióticos tendem a ser utilizados por curtos períodos e, em muitos casos, são reservados para situações específicas de infecção grave, o que reduz seu retorno financeiro e desestimula o investimento por parte da indústria farmacêutica (WELLCOME, 2023).

Falta de incentivos regulatórios para fármacos de uso restrito: A ausência de incentivos regulatórios robustos para fármacos de uso restrito, somada ao alto custo e à complexidade do processo de pesquisa e desenvolvimento, contribui para a estagnação do pipeline de antimicrobianos inovadores (LANCET, 2023).

Caminhos alternativos: parcerias público-privadas, fundos de inovação: Caminhos alternativos têm sido propostos, como a criação de parcerias público-privadas, fundos internacionais de inovação e modelos de incentivo desvinculados da lógica de volume de vendas, buscando realinhar o interesse comercial

com as necessidades de saúde pública. Tais abordagens, embora promissoras, ainda enfrentam desafios na sua operacionalização e sustentabilidade, exigindo articulação política, financiamento estratégico e coordenação global (WHO, 2021).

5.7 ABORDAGEM ONE HEALTH: INTEGRAÇÃO SAÚDE HUMANA, ANIMAL E AMBIENTAL

Uso de antibióticos na agropecuária e seus reflexos ecológicos: A resistência bacteriana deve ser compreendida sob uma perspectiva ampla e interdependente, como propõe a abordagem One Health, que reconhece a conexão intrínseca entre a saúde humana, animal e ambiental. O uso extensivo e muitas vezes indiscriminado de antibióticos na agropecuária, tanto para tratamento quanto como promotor de crescimento, exerce uma pressão seletiva significativa sobre a microbiota animal, favorecendo o surgimento e a disseminação de cepas resistentes que podem ser transmitidas ao ser humano por meio do consumo de alimentos, contato direto ou contaminação ambiental (FAO; OMS; OIE, 2019).

Contaminação ambiental: Paralelamente, a disposição inadequada de resíduos hospitalares, o despejo de efluentes contaminados com antibióticos ou bactérias resistentes em corpos hídricos, e a poluição de solos agrícolas com fertilizantes orgânicos não tratados contribuem para a amplificação do problema no meio ambiente. Esses ambientes atuam como reservatórios e vetores de genes de resistência (WHO, 2021), facilitando sua mobilização entre diferentes espécies bacterianas.

Propostas intersetoriais para enfrentamento multicausal da resistência: Diante desse cenário, torna-se indispensável a implementação de estratégias intersetoriais, envolvendo ministérios da saúde, agricultura, meio ambiente, universidades e organismos reguladores, com ações coordenadas de vigilância integrada, restrição do uso veterinário de antimicrobianos críticos (WHO; FAO; UNEP; WOAH, 2022), fiscalização ambiental e educação sanitária em todas as esferas. Sem esse olhar sistêmico e cooperativo, as ações isoladas no setor da saúde humana tenderão a ser insuficientes para conter um fenômeno que, por natureza, é multicausal e ecologicamente distribuído.

5.8 EDUCAÇÃO SANITÁRIA E ENGAJAMENTO COMUNITÁRIO

Campanhas públicas, mídias e formação em saúde: A abordagem da resistência bacteriana transcende o domínio estritamente biomédico, revelando-se um fenômeno multidimensional profundamente entrelaçado a fatores culturais, sociais e comportamentais. Nessa perspectiva, a educação em saúde e o fortalecimento do engajamento comunitário emergem como estratégias estruturantes. Elas são fundamentais não apenas para disseminar conhecimento, mas sobretudo para catalisar mudanças em padrões de consumo de antibióticos e cultivar um senso de corresponsabilidade coletiva diante desse desafio de saúde pública. Iniciativas educativas, utilizando tanto canais de comunicação tradicionais quanto as plataformas digitais, desempenham um papel vital ao traduzir informações baseadas em evidências para uma linguagem acessível. O objetivo é ampliar a compreensão popular sobre temas essenciais, como a distinção entre infecções virais e bacterianas, os perigos inerentes à automedicação e a importância crucial da adesão rigorosa aos tratamentos prescritos. Contudo, para que tais esforços alcancem impacto sustentável, é fundamental que superem a natureza pontual e se articulem de forma coesa com políticas institucionais contínuas, garantindo alcance amplo e avaliação periódica de seus resultados – desafios frequentes na implementação de programas de saúde pública em larga escala. Adicionalmente, o combate efetivo à resistência requer um passo além da mera informação, investindo na formação de uma cidadania sanitária crítica, apta a discernir informações e a questionar hábitos e práticas de saúde consolidadas (WHO, 2022).

Papel da escola, da mídia e dos profissionais de atenção básica: Nesse contexto formativo amplo, instituições como a escola e os meios de comunicação em massa detêm um potencial educativo significativo, que extrapola a esfera formal dos serviços de saúde. A inclusão transversal de conteúdos sobre o uso racional de medicamentos e noções básicas de microbiologia nos currículos escolares, desde os níveis fundamentais, representa um investimento de longo prazo na construção de uma cultura sanitária mais robusta e na formação de gerações futuras mais conscientes dos riscos associados à resistência bacteriana. De forma complementar, a mídia, com sua vasta capilaridade social, influencia decisivamente as percepções e comportamentos relacionados aos antibióticos; seu papel pode variar desde o reforço de concepções equivocadas até a atuação como uma poderosa aliada na promoção da saúde pública, desde que pautada por rigor técnico e responsabilidade ética (BRASIL, 2014).

Necessidade de ações de base contínuas: No cenário assistencial, os profissionais que atuam na atenção primária à saúde ocupam uma posição privilegiada para integrar educação e cuidado. Médicos, enfermeiros, farmacêuticos e agentes comunitários de saúde, por sua proximidade com a população, são multiplicadores de conhecimento por excelência. Eles podem, no contato direto com os usuários, promover diálogos educativos, esclarecer dúvidas e identificar comportamentos que elevam o risco de desenvolvimento e disseminação da resistência. Reconhecer e valorizar essa dimensão educativa intrínseca à atenção primária é, portanto, indispensável para que a prevenção da resistência antimicrobiana se torne uma prática incorporada à rotina dos serviços e à vida das comunidades (OPAS, 2021).

5.9 EQUIDADE E ACESSO A ANTIBIÓTICOS DE ÚLTIMA GERAÇÃO

Iniquidades regionais e socioeconômicas no acesso a medicamentos eficazes: A resistência bacteriana acentua desigualdades pré-existentes nos sistemas de saúde, particularmente em países com forte heterogeneidade regional e socioeconômica, como o Brasil. Enquanto antimicrobianos de última geração — como linezolida, ceftazidima-avibactam ou colistina lipossomal — representam as últimas barreiras terapêuticas contra infecções multirresistentes, seu acesso permanece restrito a centros de referência, localizados majoritariamente em capitais e regiões com maior densidade de recursos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Desabastecimento, judicialização e impacto na saúde pública: Em contrapartida, unidades de saúde periféricas enfrentam desabastecimento crônico, dificuldades logísticas de aquisição e dependência crescente da judicialização para garantir o fornecimento desses medicamentos, o que compromete a equidade no cuidado e sobrecarrega financeiramente o SUS. Além disso, muitos desses fármacos não constam nas listas padronizadas de medicamentos essenciais, dificultando sua incorporação programática (LOBO, 2023).

Propostas de financiamento e inclusão em protocolos do SUS: Diante desse quadro, é urgente ampliar o debate sobre financiamento público, renegociação de preços e incorporação tecnológica racional, com base em critérios clínico-epidemiológicos e em protocolos de uso restrito e supervisionado. Promover o acesso equitativo a antibióticos eficazes não é apenas uma questão de justiça terapêutica, mas um

imperativo de saúde pública diante da escalada da resistência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

5.10 Predominância da Ceftriaxona no Cenário Hospitalar Brasileiro

Um aspecto que merece destaque na análise do cenário brasileiro é o perfil de utilização dos antibióticos em diferentes níveis de atenção à saúde. Observa-se, com frequência, o predomínio de esquemas empíricos baseados em moléculas de amplo espectro, muitas vezes escolhidos por conveniência terapêutica e não por confirmação etiológica. A ceftriaxona, por exemplo, tornou-se uma das substâncias mais prescritas em hospitais do país, sendo empregada rotineiramente em quadros de pneumonia, sepse e infecções urinárias complicadas. Apesar de sua eficácia reconhecida, o uso irrestrito dessa cefalosporina de terceira geração tem favorecido a emergência de cepas produtoras de ESBL, especialmente entre *Enterobacteriaceae*, o que compromete sua efetividade futura. Essa tendência reflete uma cultura prescritiva ainda centrada na cobertura “ampla e rápida”, em detrimento de uma abordagem guiada por dados microbiológicos e protocolos locais (SOUZA et al., 2020).

6. CONCLUSÃO

As análises desenvolvidas ao longo deste trabalho evidenciam que a resistência bacteriana, alimentada principalmente pelo uso inadequado de antibióticos, constitui uma das ameaças mais complexas e urgentes à saúde pública contemporânea. A revisão crítica da literatura revelou que, embora existam estratégias bem-sucedidas adotadas por alguns países — como políticas de prescrição racional, programas de *stewardship* antimicrobiano e vigilância integrada —, sua aplicação em contextos como o brasileiro ainda enfrenta entraves estruturais, regulatórios e socioculturais. Ficou evidente, também, que a abordagem do problema deve ser intersetorial e sistêmica, incorporando os princípios da saúde única e investindo em educação sanitária, inovação terapêutica e fortalecimento institucional do SUS.

Para a prática farmacêutica, essas constatações reforçam a importância do profissional como agente de transformação, seja na promoção do uso racional de medicamentos, na educação do paciente ou na construção de políticas locais de enfrentamento da resistência. Portanto, conter esse fenômeno exige não apenas ações

técnicas e normativas, mas sobretudo o comprometimento ético e coletivo de todos os atores envolvidos na cadeia do cuidado em saúde.

Nesse contexto, uma linha promissora para futuras investigações reside no desenvolvimento e aplicação de sistemas integrados de apoio à decisão clínica baseados em inteligência artificial, capazes de cruzar dados microbiológicos locais, histórico farmacoterapêutico e padrões epidemiológicos em tempo real para guiar a prescrição antimicrobiana de forma personalizada. Essa abordagem, embora ainda em fase experimental em muitos países, representa uma fronteira potencialmente transformadora na racionalização do uso de antibióticos, especialmente em sistemas de saúde pública como o SUS, onde a variabilidade clínica e a limitação de recursos desafiam a padronização terapêutica. Ao mesmo tempo, investigações transdisciplinares que integrem farmacogenômica, vigilância ambiental e modelagem preditiva podem abrir novos horizontes para compreender e antecipar a dinâmica da resistência. Mais do que apenas conter o problema, o desafio científico das próximas décadas será redesenhar as bases do cuidado em saúde para um mundo onde a eficácia antimicrobiana não possa mais ser presumida, mas sim conquistada cotidianamente por meio da ciência, da política e da prática clínica ética e informada.

Por fim, no âmbito das ações práticas, destaca-se a necessidade de fortalecer programas de uso racional de antimicrobianos nas redes públicas e privadas de saúde, com a inclusão sistemática de farmacêuticos clínicos em equipes multidisciplinares e a padronização de protocolos terapêuticos baseados em dados epidemiológicos locais. É igualmente essencial ampliar a cobertura e a capacidade técnica de laboratórios públicos de microbiologia, assegurando a realização rotineira de testes de sensibilidade e a retroalimentação desses dados para a vigilância sanitária.

No campo da educação, propõe-se a incorporação de conteúdos sobre resistência antimicrobiana desde os níveis escolares até a formação superior em saúde, promovendo uma cultura de uso consciente. Campanhas educativas permanentes, conduzidas com linguagem acessível e veiculadas em mídias tradicionais e digitais, também devem ser priorizadas. Além disso, é urgente implementar incentivos para o desenvolvimento nacional de novos antimicrobianos, por meio de editais de fomento, parcerias público-privadas e políticas de precificação compatíveis com a sustentabilidade do SUS.

A transversalidade dessas propostas, unindo assistência, vigilância, educação e inovação, é fundamental para que o enfrentamento da resistência bacteriana deixe de ser

apenas um desafio teórico e se torne um compromisso institucional permanente com a saúde coletiva.

7. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 20, de 5 de maio de 2011. Dispõe sobre o controle de medicamentos antimicrobianos. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, n. 85, p. 37, 6 maio 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Relatório de Consumo de Antimicrobianos no Brasil - 2022. Brasília: ANVISA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>.

AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS). Discovery and Development of Penicillin. ACS National Historic Chemical Landmarks, [s.d.]. Disponível em: <https://www.acs.org/education/whatischemistry/landmarks/flemingpenicillin.html>.

AMINOV, Rustam I. A Brief History of the Antibiotic Era. *Frontiers in Microbiology*, v. 1, p. 1-7, 2010. DOI:10.3389/fmicb.2010.00134.

BENGTON, Erik et al. Sweden's pioneering role in antibiotic stewardship. *European Journal of Public Health*, v. 29, n. 4, p. 678-683, 2019. DOI: 10.1093/eurpub/ckz028.

BENTLEY, Ronald. The Development of Penicillin: Genesis of a Famous Antibiotic. *Perspectives in Biology and Medicine*, v. 52, n. 1, p. 1-9, 2009. DOI: 10.1353/pbm.0.0075.

BLAIR, J. M. A. et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, v. 13, n. 1, p. 42-51, 2015. DOI: 10.1038/nrmicro3380.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 20, de 5 de maio de 2011. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 6 maio 2011. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0020_05_05_2011.html.

BRASIL. Ministério da Saúde. Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no âmbito da Saúde Única (PAN-BR). Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Farmácia Popular do Brasil. 1. ed., 1. reimpr. Brasília, DF: *Ministério da Saúde*, 2005. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/PROGRAMA_FARMACIA_POPULAR.pdf.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Farmácia Popular do Brasil. Brasília, DF: *Ministério da Saúde*, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/seccions/farmacia-popular>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Política Nacional de Promoção da Saúde*: revisão da Portaria MS/GM nº 687, de 30 de março de 2006. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BROWN, Eric D. et al. Antibacterial drug discovery in the resistance era. *Nature*, v. 529, n. 7586, p. 336-343, 2016. DOI: 10.1038/nature17042.

BROWN, Eric D. et al. Antibiotic development challenges: the various mechanisms of action of antimicrobial peptides and of bacterial resistance. *Frontiers in Microbiology*, v. 10, p. 2288, 2019. DOI:10.3389/fmicb.2019.02288.

BROWN, Eric D.; WRIGHT, Gerard D. Antibacterial drug discovery in the resistance era. *Nature*, v. 529, n. 7586, p. 336-343, 2016. DOI:10.1038/nature17042.

BUSH, Karen et al. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 6, n. 8, p. 1-22, 2016. DOI:10.1101/cshperspect.a025247.

BUSH, Karen; BRADFORD, Patricia A. Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 33, n. 2, e00047-19, 2020. DOI:10.1128/CMR.00047-19.

D'COSTA, Vanessa et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*, v. 477, n. 7365, p. 457-461, 2011. DOI:10.1038/nature10388.

DAVIES, James; DAVIES, Dorothy. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v. 74, n. 3, p. 417-433, 2010. DOI:10.1128/MMBR.00016-10.

DELLIT, Timothy H. et al. Antibiotic Use and Resistance: A Framework for Policy. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v. 28, n. 2, p. 165-171, 2007. DOI:10.1086/510393.

Do NTT, Vu HTL, Nguyen CTK, et al. Community-based antibiotic access and use in six low-income and middle-income countries: a mixed-method approach. *Lancet Global Health*, v. 9, n. 5, p. e610-e619, May 2021. Disponível em: doi: 10.1016/S2214-109X(21)00024-3.

DREKONJA, D. M.; FILICE, G. A.; GREER, N.; OLSON, A.; MACDONALD, R.; RUTKS, I.; WILT, T. J. Antimicrobial stewardship in outpatient settings: a systematic review. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v. 36, n. 2, p. 142-152, fev. 2015. DOI:10.1017/ice.2014.41.

FAIR, Richard J.; TOR, Yitzhak. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. *Perspectives in Medicinal Chemistry*, v. 6, p. 25-64, 2014. DOI:10.4137/PMC.S14459.

FENTON, M. E. et al. Nonantibiotic antimicrobial strategies to combat multidrug-resistant bacteria. *Nature Reviews Microbiology*, v. 19, n. 9, p. 509-529, 2021.

FAO; OMS; OIE. Tackling antimicrobial use and resistance in food-producing animals. Rome: FAO, 2019

FISHOVITZ, Jennifer et al. Penicillin-binding protein 2a of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *IUBMB Life*, v. 66, n. 8, p. 572-577, 2014. DOI:10.1002/iub.1289.

GHOSH, Anirban et al. Antimicrobial resistance in India: a systematic review. *Indian Journal of Medical Research*, v. 157, n. 2, p. 119-128, 2023. DOI:10.4103/ijmr.ijmr_354_23.

HOOPER, David C.; JACOBY, George A. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1354, n. 1, p. 12-31, 2015. DOI:10.1111/nyas.12830.

HUOVINEN, Pentti et al. Trimethoprim and sulfonamide resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 39, n. 2, p. 279-289, 1995. DOI:10.1128/AAC.39.2.279.

IQVIA BRASIL. Dados de Mercado Farmacêutico Brasileiro - 2023. São Paulo: IQVIA, 2023. Disponível em: <https://www.iqvia.com.br>.

ISKANDAR, K. et al. Drivers of Antibiotic Resistance Transmission in Low- and Middle-Income Countries from a “One Health” Perspective—A Review. *Antibiotics*, v. 9, n. 7, p. 372, 2020. DOI:10.3390/antibiotics9070372.

JONAS, Olga B. et al. Drug-resistant infections: a threat to our economic future. *World Bank Group*, 2017. DOI:10.1596/26707.

KAHNE, Dan et al. Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics. *Chemical Reviews*, v. 105, n. 2, p. 425-448, 2005. DOI:10.1021/cr030103a.

KIRBY, William M. M. The Discovery of Penicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Infectious Diseases*, v. 201, n. 12, p. 1783-1784, 2010. DOI:10.1086/652481.

KOHANSKI, Michael A. et al. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nature Reviews Microbiology*, v. 8, n. 6, p. 423-435, 2010. DOI:10.1038/nrmicro2333.

KUMAR, Arun et al. Ceftriaxone in Hospital Practice: Current Perspectives on Appropriate Use and Therapeutic Considerations. *Antibiotics*, v. 12, n. 3, p. 542, 2023. DOI:10.3390/antibiotics12030542.

LANCET. Challenges and opportunities for incentivising antibiotic research and development in Europe. *The Lancet Regional Health – Europe*, 2023. Disponível em: <https://www.thelancet.com/journals/lanepe/article/PIIS2666-7762%2823%2900124-2/fu1ltext>.

LARSON, Elaine. Community Factors in the Development of Antibiotic Resistance. *Annual Review of Public Health*, v. 28, p. 435-447, 2007. DOI:10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144020.

LARSSON, Dag G. J. et al. Critical knowledge gaps and research needs in understanding the role of antibiotic resistance in the environment. *Nature Reviews Microbiology*, v. 18, n. 5, p. 285-296, 2020. DOI:10.1038/s41579-019-0309-z.

LEVY, Stuart B.; MARSHALL, Bonnie. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature Medicine*, v. 10, n. 12, p. S122-S129, 2004. DOI:10.1038/nm1145. Acesso em: 27 março 2025.

LI, Xian-Zhi et al. Efflux-mediated drug resistance in bacteria. *Drugs*, v. 64, n. 2, p. 159-204, 2004. DOI:10.2165/00003495-200464020-00004.

LIM, Daniel et al. Structural basis for the β-lactam resistance of PBP2a from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Structural Biology*, v. 9, n. 11, p. 870-876, 2002. DOI:10.1038/nsb858.

LOBO, Thaís Machado Cieglinski. Futuro da judicialização da saúde tem perspectiva de aumento no Brasil. 2023. Disponível em: <https://www.cnj.jus.br/futuro-da-judicializacao-da-saude-tem-perspectiva-de-aumento-no-brasil/>.

LOGAN, Latania K.; WEINSTEIN, Robert A. The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *Journal of Infectious Diseases*, v. 215, n. 1, p. S28-S36, 2017. DOI:10.1093/infdis/jiw282.

MAGIORAKOS, A.P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 18, n. 3, p. 268-281, 2012. DOI:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.

MELO, R. C. et al. Gestão das intervenções de prevenção e controle da resistência a antimicrobianos em hospitais: revisão de evidências. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 44, e35, 2020. Disponível em: <https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/9jxbXQn4/>.

MEURER, I. R.; COIMBRA, E. S. One Health (Saúde Única): conceito, impactos, desafios e a inserção dessa abordagem no Brasil. *HU Revista*, v. 49, 2023. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/43365>.

MICHAELIS, C.; GROHMAN, E. Horizontal Gene Transfer of Antibiotic Resistance Genes in Biofilms. *Antibiotics (Basel)*, v. 12, n. 2, p. 328, fev. 2023. DOI:10.3390/antibiotics12020328.

MURRAY, Christopher J. L. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, v. 399, n. 10325, p. 629-655, 2022. Disponível

em:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02724-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02724-0/fulltext).

NIKAIDO, Hiroshi. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v. 67, n. 4, p. 593-656, 2003. DOI:10.1128/MMBR.67.4.593-656.2003.

O'NEILL, Jim. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *Review on Antimicrobial Resistance*, 2016. Disponível em: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf.

OECD. Antimicrobial Resistance: Policy Insights. *OECD Publishing*, 2022. DOI:10.1787/baf9bf97-en.

OECD. Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More. *OECD Publishing*, 2018. DOI:10.1787/9789264307599-en.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Plano de Ação Global sobre Resistência aos Antimicrobianos. Genebra: OMS, 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Resistência aos Antimicrobianos: Relatório Global. Genebra: OMS, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027336>.

OUTTERSON, Kevin et al. Repairing the broken market for antibiotic innovation. *Health Affairs*, v. 40, n. 5, p. 774-781, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25646108/>.

O'NEILL, Jim. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. *London: Review on Antimicrobial Resistance*, 2016. Disponível em: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. Resistência aos antimicrobianos: um problema de todos. Brasília: OPAS, 2021.

PALMGREN, Johan J. et al. Co-selection of antibiotic resistance genes in complex microbial communities. *Nature Communications*, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2017. DOI:10.1038/s41467-017-00627-x.

PATERSON, David L. et al. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 18, n. 4, p. 657-686, 2005. DOI:10.1128/CMR.18.4.657-686.2005.

PODOLSKY, Scott H. The Antibiotic Era: Reform, Resistance, and the Pursuit of a Rational Therapeutics. *Johns Hopkins University Press*, 2015.

POEHLY, Jennifer et al. Macrolide resistance mechanisms in *Streptococcus pneumoniae*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 9, p. 1-8, 2019. DOI:10.3389/fcimb.2019.00068.

- POOLE, Keith. Efflux pumps as antimicrobial resistance mechanisms. *Annals of Medicine*, v. 39, n. 3, p. 162-176, 2007. DOI:10.1080/07853890701195262.
- RODRIGUES, C. F. Self-medication with antibiotics in Maputo, Mozambique: practices, rationales and relationships. *Palgrave Communications*, v. 6, n. 6, 2020. DOI:10.1057/s41599-019-0385-8.
- ROUSHAM, E. et al. Overprescribing antibiotics for asymptomatic bacteriuria in older adults: a case series review of admissions in two UK hospitals. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, v. 8, n. 71, 2019. 1 DOI:10.1186/s13756-019-0519-1.
- SILVER, Lynn L. Challenges of antibacterial discovery. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 24, n. 1, p. 71-109, 2011. DOI:10.1128/CMR.00030-10.
- SKÖLD, Ola. Sulfonamide resistance: mechanisms and trends. *Drug Resistance Updates*, v. 3, n. 3, p. 155-160, 2000. DOI:10.1054/drup.2000.0146.
- SMITH, Rachel et al. Economic burden of antimicrobial resistance in low- and middle-income countries: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 74, n. 12, p. 3480-3490, 2019. DOI:10.1093/jac/dkz333. Acesso em: 22 janeiro 2025.
- SMITH, Richard D.; COAST, Joanna. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ*, v. 346, p. f1493, 2013. DOI:10.1136/bmj.f1493.
- SOARES, Maria J. et al. Access barriers to last-resort antibiotics in low-income countries. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 22, n. 3, p. e78-e86, 2022. DOI:10.1016/S1473-3099(21)00697-3.
- SPELLBERG, Brad et al. The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: A Call to Action for the Medical Community. *Clinical Infectious Diseases*, v. 46, n. 2, p. 155-164, 2008. DOI:10.1086/524891.
- SPELLBERG, Brad; BARTLETT, John G.; GILBERT, David N. The Future of Antibiotics and Resistance. *New England Journal of Medicine*, v. 368, p. 299-302, 2013. DOI:10.1056/NEJMmp1215093.
- SOUZA, M. G. C.; SILVA, S. D.; OLIVEIRA, C. M.; PORTELA, Á. S. B. Ceftriaxona: uso racional pelo departamento de Pediatria do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte/MG. *Residência Pediátrica*, v. 10, n. 3, p. 1-6, 2020. Disponível em: <https://residenciapediatrica.com.br/detalhes/639/ceftriaxona-%20uso%20racional%20pelo%20departamento%20de%20pediatria%20do%20hospital%20santa%20casa%20de%20belo%20horizonte-mg>.
- SPELMAN, Denis; LYNCH, John W. Antibiotic Resistance: Implications for Global Health. Cambridge: *Cambridge University Press*, 2019.
- STÅHLGREN, Gunilla Skoog; GRAPE, Malin; EDLUND, Charlotta. The Swedish model for prioritising research on the use of antibiotics: Aligning public funding with research gaps. *Health Policy*, v. 126, n. 8, p. 725-730, 2022. DOI:10.1016/j.healthpol.2022.05.012.

STRAMA. Swedish Strategic Programme Against Antibiotic Resistance. Annual Report 2021, 2021. Disponível em: <https://www.strama.se/wp-content/uploads/2022/03/strama-annual-report-2021.pdf>.

SWEDISH WORKING PARTY ON ANTIBIOTIC RESISTANCE (STRAMA). Swedish Strategy to Combat Antibiotic Resistance 2023-2026. Stockholm: STRAMA, 2023. 56 p. Disponível em: https://strama.se/wp-content/uploads/2023/06/amr_strategi_eng_web.pdf.

TACCONELLI, Evelina et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 18, n. 3, p. 318-327, 2018. DOI:10.1016/S1473-3099(17)30753-3.

VAN BOECKEL, Thomas P. et al. Global Trends in Antimicrobial Use in Food Animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 112, n. 18, p. 5649-5654, 2015. DOI:10.1073/pnas.1503141112.

VAN BOECKEL, Thomas P. et al. Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries. *Science*, v. 365, n. 6459, p. 1-10, 2019. DOI:10.1126/science.aaw1944.

VAN DER VELDEN, A. W. et al. The Dutch approach to antibiotic stewardship in primary care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 77, n. 3, p. 609-616, 2022. DOI:10.1093/jac/dkab429.

VENTOLA, C. Lee. The Antibiotic Resistance Crisis. *Pharmacy and Therapeutics*, v. 40, n. 4, p. 277-283, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378521/>.

WAGNER B, Filice GA, Drekonja D, et al. Antimicrobial Stewardship Programs in Inpatient Hospital Settings: A Systematic Review. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2014;35(10):1209-1228. doi:10.1086/678057.

WALSH, Christopher. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature*, v. 406, n. 6797, p. 775-781, 2000. DOI:10.1038/35021219.

WELLCOME. Why is it so hard to develop new antibiotics? 2023. Disponível em: <https://wellcome.org/news/why-is-it-so-hard-develop-new-antibiotics>.

WILSON, Daniel N. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nature Reviews Microbiology*, v. 12, n. 1, p. 35-48, 2014. DOI:10.1038/nrmicro3155.

WORLD BANK. The Economic Threat of Antimicrobial Resistance. *World Bank Reports*, 2019. DOI:10.1596/31540.

WHO; FAO; UNEP; WOAH. One Health Joint Plan of Action (2022–2026): Working together for the health of humans, animals, plants and the environment. Geneva: WHO, 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. Geneva: WHO, 2014. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/9789241564748>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Antibiotic Resistance: Key Facts. WHO, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global action plan on antimicrobial resistance. WHO, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/9789241509763>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global shortage of innovative antibiotics fuels emergence and spread of drug-resistance. World Health Organization, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-item/15-04-2021-global-shortage-of-innovative-antibiotics-fuels-emergence-and-spread-of-drug-resistance>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global report on antimicrobial resistance and health inequities. Geneva: WHO, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/9789240031333>.

8. ANEXOS

Documento assinado digitalmente
 KALIL VITOR MARTO BERNAL
Data: 16/05/2025 01:51:55-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Data e assinatura do aluno

Documento assinado digitalmente
 MARIA SEGUNDA AURORA PRADO
Data: 15/05/2025 18:23:38-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Data e assinatura da orientadora