



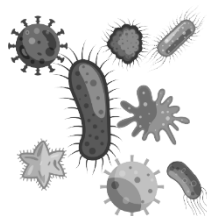
# **Resistência Antimicrobiana**

## **AULA 02 - Situação da Resistência Antimicrobiana e o**



# Resistência

## Antimicrobiana



# Resistência

## Antimicrobiana



Ficha Técnica
<b>Coordenação Pedagógica -</b> <b>Conteudista -</b> <b>Revisão -</b> <b>Design Instrucional -</b> <b>Ilustração -</b>
<b>Supervisão – Associação Brasileira de Profissionais de Epidemiologia de Campo – ProEpi</b>
<b>Parceiros</b>

Copyright © 2021, Associação Brasileira de Profissionais de Epidemiologia de Campo.

Todos os direitos reservados.

A cópia total ou parcial, sem autorização expressa do(s) autor(es) ou com o intuito de lucro, constitui crime contra a propriedade intelectual, conforme estipulado na Lei nº 9.610/1998 (Lei de Direitos Autorais), com sanções previstas no Código Penal, artigo 184, parágrafos 1º ao 3º, sem prejuízo das sanções cabíveis à espécie.



## Sumário

Situação do Mundo e do Brasil.....	6
Resistência Antimicrobiana em Animais .....	8
O uso dos antibióticos .....	10
Vamos Relembrar? .....	16
Bibliografia consultada .....	17



## **AULA 02 - Situação da Resistência Antimicrobiana e o Uso dos Antibióticos**



Figura 1. Bactérias em microscópio 3D - por Claudio Ventrella - IStock

Nesta aula você vai descobrir como a Resistência Antimicrobiana é compreendida no mundo e no Brasil, como acontece essa resistência na saúde animal e as descobertas ao longo dos anos.

Ao final da aula, você será capaz de:

- Conhecer a situação do agravo no Brasil e no mundo;
- Conhecer a resistência antimicrobiana na saúde animal;
- Conhecer como agem os antibióticos e quais foram os principais agentes antimicrobianos descobertos ao longo dos anos.



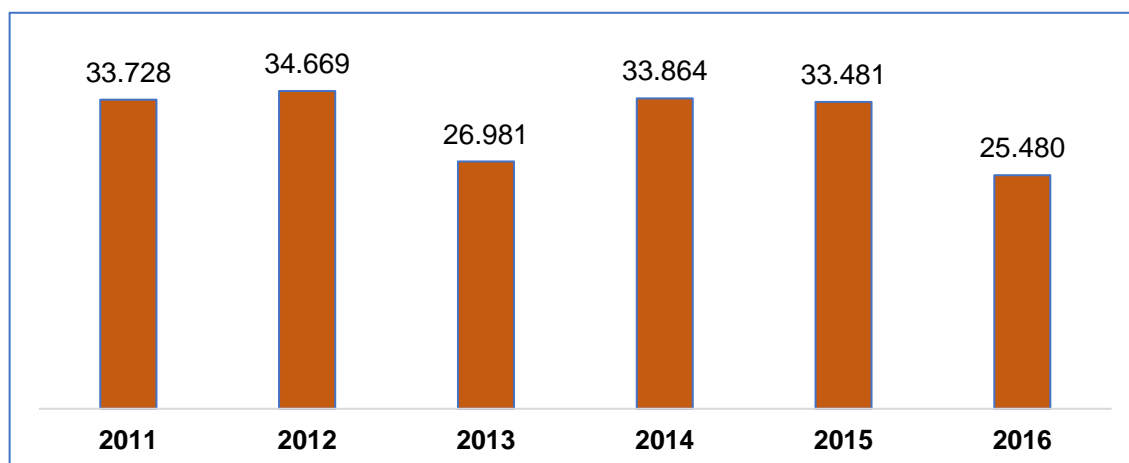
## Situação do Mundo e do Brasil

A resistência antimicrobiana é considerada **uma maiores ameaças globais em saúde pública**, pois dificulta o controle de várias doenças infecciosas, aumenta o tempo de internações e atrasa drasticamente a medicina moderna, sendo um problema aos sistemas de saúde atuais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001).

O Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC), na sigla em inglês) estimou para o ano de 2007 cerca de 25 mil mortes em toda a União Europeia, Islândia e Noruega em decorrência de bactérias resistentes a antibióticos, do qual resultou em aproximadamente 2,5 milhões de dias extras de internação com custos hospitalares de superior a 900 milhões de euros. Já no ano de 2015, foi contabilizado mais de **670 mil infecções** das quais ocasionaram cerca de 33 mil mortes (CASSINI et al, 2018). Estima-se que, até o ano de 2050, o impacto econômico em decorrência da resistência antimicrobiana na UE será de aproximadamente 1,1 bilhões de euros (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2009).

Segundo o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos da América (CDC, na sigla em inglês), no ano de 2013 o país contabilizou **2 milhões de infectados com bactérias resistentes a um ou mais antibióticos designados para o tratamento dessas infecções**, dos quais 23 mil foram a óbito em decorrência da resistência. Mais recente, em 2017, os EUA já contava com mais de 2,8 milhões de infectados, sendo cerca de 33 mil mortes para o ano (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013, 2019).

**Gráfico 1. Número de notificações de Infecções Primárias de Corrente Sanguínea em Unidades de Terapia Intensiva dos hospitais brasileiros nos anos de 2011 a 2016.**



O renomado economista Jim O'Neill estima que a resistência antimicrobiana vem acometendo cerca de 700 mil pessoas anualmente e, **até o ano de 2050**, poderá ocasionar em torno de 10 milhões de mortes anuais em todo o mundo, acarretando em um custo de cerca de 100 trilhões de dólares para a economia mundial (O'NEILL, 2016).

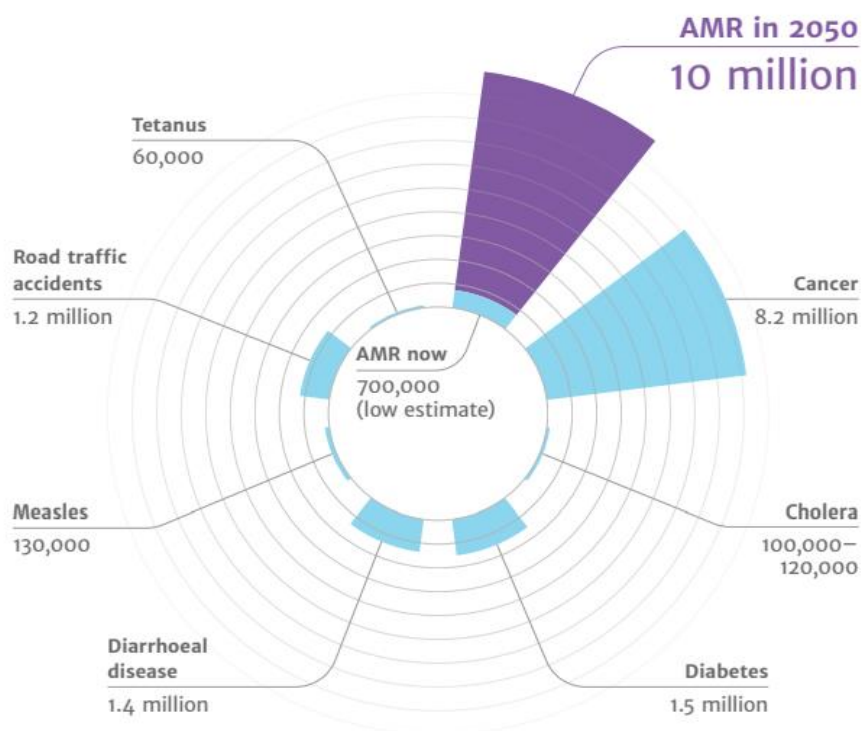


Figura 2. Mortes anuais atribuídas a resistência antimicrobiana - por Jim O'Neill - The Review on Antimicrobial Resistance



### Curiosidade:

Terence James O'Neill, conhecido como Jim O'Neill, é um renomado economista inglês que ocupou o cargo de Secretário do Tesouro do governo do Reino Unido em 2016.

Também é conhecido por criar o termo BRICS (sigla para representar países emergentes em desenvolvimento econômico rápido, como Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul)



### Fique atento!

A estimativa de mortes em decorrência da resistência antimicrobiana para 2050, feita pelo economista Jim O'Neill, leva em consideração a omissão e falta de desenvolvimento de estratégias para o enfrentamento do agravo por parte dos países.

## Resistência Antimicrobiana em Animais

Além da preocupação sobre as infecções adquiridas em âmbito assistencial, outro setor diretamente envolvido no problema é o uso de medicamentos à base de antimicrobianos em animais produtores de alimentos. A administração de agentes antimicrobianos em animais surgiu há mais de 50 anos, quando um resíduo da fermentação de clortetraciclina provocou uma melhora no crescimento de animais, o





que acarretou no uso intensificado junto a alimentação desses animais (GUARDABASSI; KRUSE, 2010).

Os antimicrobianos na veterinária podem ser usados de quatro maneiras diferentes (SCHWARZ; KEHRENBURG; WALSH, 2001; GUARDABASSI; JENSEN; KRUSE, 2010; apud ARIAS; CARRILHO, 2012):

<p><b>Terapêutica</b></p> <p>Utilizado em animais com sintomas de doença infecciosa, com a intenção de controlar uma infecção bacteriana.</p>	<p><b>Metafilática</b></p> <p>Utilizado em grupos de animais, de maneira terapêutica e profilática. Se dá quando um animal do grupo apresenta sintoma de doença infecciosa, tendo como objetivo diminuir o número de animais infectados.</p>
<p><b>Profilática</b></p> <p>Utilizado previamente em indivíduos ou grupos de animais, tem como objetivo prevenir a doença infecciosa.</p>	<p><b>Promotor de crescimento em animais de produção</b></p> <p>Utilizado em doses pequenas, como suplemento alimentar visando o ganho de massa muscular.</p>

O uso de medicamentos a base de antimicrobianos em animais trouxe uma série de benefícios, principalmente em termos de melhora da qualidade de vida dos animais, como também uma série de malefícios à saúde humana, no que diz respeito ao seu uso exacerbado em animais produtores de alimentos. Segundo Gewehr & Lawisch (2003, apud ANDREOTTI; NICODEMO, 2004) **o uso de antibiótico via oral é responsável por 20% dos resíduos de antimicrobianos presentes na carne e no leite.**

Segundo Boeckel et al (2019), grande parte dos estudos de prevalência de patógenos resistentes em animais produtores de alimentos em países considerados de renda média ou baixa possuem em comum patógenos como *Escherichia coli*, *Campylobacter* spp., *Salmonella* não tifoide e *Staphylococcus aureus*. Seguindo a mesma linha, no Brasil os animais produtores de alimentos mais estudados para pesquisa de resíduos antimicrobianos são as aves, os bovinos e suínos, sendo *Staphylococcus* spp., *Salmonella* spp. e *Escherichia coli* os gêneros bacterianos mais encontrados nestes alimentos (BORBA, 2018).

Sendo assim, visando o uso prudente de antimicrobianos em animais produtores de alimentos, alguns autores como Burkgren T. (2007) e Palermo Neto J.



e colaboradores (2005), citados por Barcellos et al (2009), definem uma série de recomendações:

Os antimicrobianos devem ser usados sempre sob supervisão de Médicos Veterinários

Os antimicrobianos só podem ser usados nos casos em que se suspeite ser o agente causal não apenas de natureza infecciosa, como também sensível ao medicamento escolhido

Sempre que possível, deve ser identificado o agente etiológico e realizado antibiograma com a bactéria isolada. Deve ser instituído um programa terapêutico baseado no resultado da análise da resistência

A escolha do antimicrobiano deve ser feita considerando a relação custo/benefício à saúde humana e animal

As instruções de posologia devem ser seguidas rigidamente quanto à dose, via de administração, intervalo entre doses, períodos de carência e formas de armazenamento

Os antimicrobianos devem ser usados pelo menor tempo possível, observando o tempo mínimo necessário para que ocorra total remissão do agente causal

Deve-se buscar manter um registro dos animais tratados, dos medicamentos usados, da posologia empregada, do período em que foi feito o tratamento e a identificação de quem prescreveu e forneceu

O uso de antimicrobianos como aditivos melhoradores da eficiência alimentar em animais de produção deve ser reduzido e, quando possível, evitado

Os tipos de produtos e as doses a serem usadas devem ser definidos considerando a farmacocinética dos diferentes princípios ativos e o seu grau de toxidez, em relação aos tipos de infecções a serem evitadas ou controladas

Deve ser evitada a utilização em medicina veterinária de produtos antimicrobianos empregados em medicina humana ou que possam selecionar resistência aos compostos de uso humano

Devem ser tomados cuidados para evitar o surgimento de resistência

Deve ser realizada uma rotação racional de produtos

Deve ser realizada a análise das associações de antimicrobianos, evitando antagonismos e buscando efeitos sinérgicos

Devem ser implementadas medidas para prevenir a poluição ambiental

Devem ser tomados cuidados para evitar a presença de resíduos nas carcaças destinadas ao consumo humano

## O uso dos antibióticos

Atualmente, para o enfrentamento das doenças infecciosas se faz indispensável o uso de antibióticos, seja para o tratamento de infecções bacterianas



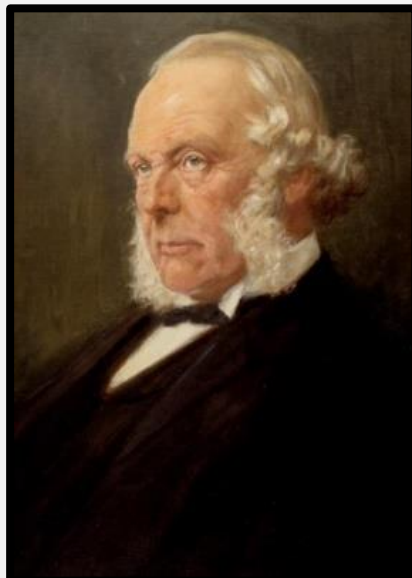
ou de seu uso prévio a procedimentos invasivos como cirurgias. Os antibióticos nada mais são do que compostos naturais ou sintéticos que são capazes de **inibir o crescimento microbiano (bacteriostáticos)** ou **causar a morte dessas bactérias (bactericidas)** (GUIMARAES; MOMESSO; PUPO, 2010).

O primeiro registro do uso de substâncias antimicrobianas na medicina se deu no ano de 1860 quando o médico, cirurgião e pesquisador britânico Joseph Lister estudou pela primeira vez os efeitos inibitórios de algumas substâncias químicas sobre as bactérias. Em um dos testes Lister utilizou fenol para esterilizar instrumentos cirúrgicos e observou uma diminuição nas taxas de morbidade e mortalidade associados às cirurgias. Posteriormente, em 1877, Louis Pasteur e Jules Joubert encontraram resultados que demonstravam o potencial clínico dos produtos microbianos como agentes terapêuticos (GUIMARÃES et al, 2010; SERRA, 2002 apud ARAÚJO, 2013).

### Curiosidade:

Joseph Lister nasceu em Upton na Inglaterra no ano de 1827 e contribuiu com vários artigos periódicos especializados publicados em The Collected Papers of Joseph, Baron Lister (1909).

Suas pesquisas com o fenol inauguraram uma nova fase na história da cirurgia, a chamada medicina antisséptica. Após a adoção do método de Lister, o número de mortes por infecções pós-operatórias reduziu-se drasticamente na Enfermaria Masculina de Glasgow, caindo de 45% para 15% entre 1865 e 1869.





Seguindo a vertente dos estudos de Lister, o biólogo Paul Ehrlich desempenhava investigações de substâncias químicas que atuassem seletivamente nas bactérias, sem causar malefícios aos pacientes. Então, em 1909, Ehrlich descobriu a eficácia da Arsfenamina, composto que viria a ser conhecido como Salvarsan e se mostrava eficaz no tratamento da sífilis, porém por vezes provocava reações adversas graves nos usuários. Apesar dos efeitos colaterais, a droga foi amplamente comercializada, sendo a mais prescrita antes da penicilina. (AMINOV, 2010 apud ARAÚJO, 2013).

### Curiosidade:

Paul Ehrlich, professor em Berlim entre 1890 e 1904, colaborador de Robert Koch e diretor do Instituto de Medicina Experimental em Frankfurt, recebeu em 1908, juntamente com Ilja I. Metchnikov, o prêmio Nobel de Medicina. Foi o criador da quimioterapia e em 1909 descobriu, com o bacteriólogo japonês Sahatshiro Hata, o "salvarsan", um medicamento obtido a partir de mais de mil combinações de arsênico e utilizado no tratamento da sífilis.



Porém, a descoberta mais significativa para o enfrentamento das doenças infecciosas se deu no ano de 1928, quando o médico Alexander Fleming trabalhava sobre variação de colônias de fungos com algumas bactérias. Fleming, ao se deparar

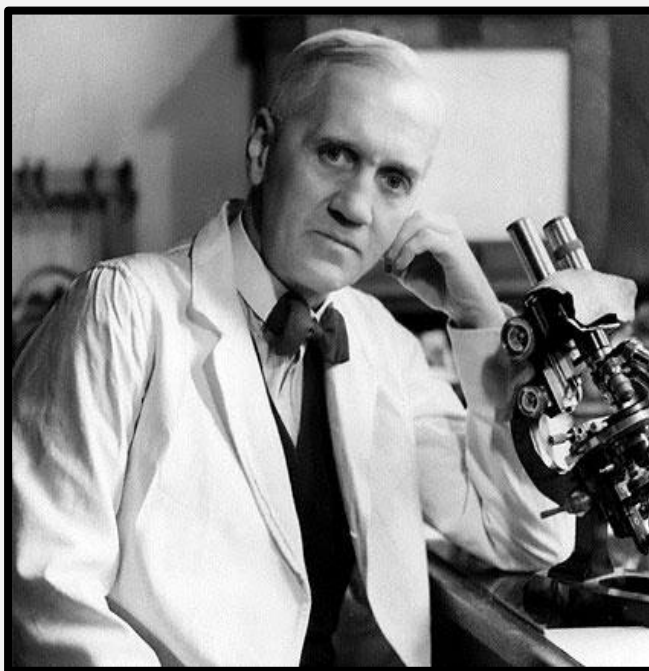


com uma das amostras esquecidas em um canto de seu laboratório contendo *Staphylococcus*, observou que havia desenvolvido um fungo e que este se encontrava a uma distância significativa da proliferação dessas bactérias. Este fungo foi denominado de *Penicillium rubrum* e posteriormente de *Penicillium notatum*, vindo a ser amplamente conhecido como penicilina. (PEREIRA; PITA, 2005)

**Curiosidade:**

Alexander Fleming, nascido na Escócia em 1881, formou-se médico na Escola Médica do Hospital de St. Mary, em Londres.

Em 1945 foi atribuído a Alexander Fleming, Howard Florey e Boris Chain o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia pela descoberta e aplicação da penicilina.



Desde então, diversos antibióticos foram descobertos com o passar dos anos (SERRA, 2002 apud ARAÚJO, 2013):

Nome	Data da Descoberta	Micro-organismo
Penicilina	1929 - 1940	<i>Penicillium notatum</i>
Tirotricina	1939	<i>Bacillus brevis</i>
Griseofulvina	1939 - 1945	<i>Penicillium griseofulvum</i> , <i>Dierckx</i> e <i>Penicillium janczewski</i>
Estreptomicina	1944	<i>Streptomyces griseus</i>



Bacitracina	1945	<i>Bacillus licheniformis</i>
Cloranfenicol	1947	<i>Streptomyces venezuelae</i>
Polimixina	1947	<i>Bacillus polymyxa</i>
Framicetina	1947 - 1953	<i>Streptomyces lavendulae</i>
Clortetraciclina	1948	<i>Streptomyces aureofaciens</i>
Cefalosporina C, N e P	1948	<i>Cephalosporium</i> sp
Neomicina	1949	<i>Streptomyces fradiae</i>
Oxitetraciclina	1950	<i>Streptomyces rimosus</i>
Nistatina	1950	<i>Streptomyces noursei</i>
Eritromicina	1952	<i>Streptomyces erythreus</i>
Espiramicina	1954	<i>Streptomyces ambofaciens</i>
Vancomicina	1956	<i>Streptomyces orientalis</i>
Kanamicina	1957	<i>Streptomyces kanamycetius</i>
Ácido Fusídico	1960	<i>Fusidium coccineum</i>
Lincomicina	1962	<i>Streptomyces lincolnensis</i>
Gentamicina	1963	<i>Micromonospora purpúrea</i>
Tobramicina	1968	<i>Streptomyces tenebraeus</i>

No entanto, como já foi visto, ao mesmo tempo em que os antibióticos nos proporcionam melhor qualidade e longevidade de vida o seu uso exacerbado traz riscos a saúde pública. Segundo Relatório da OMS sobre o consumo diário desses medicamentos realizado com dados de 65 países, há uma ampla variação regional na quantidade e nos tipos de antibióticos consumidos dentre as grandes regiões e seus países, demonstrando que **os países de baixa e média renda possuem dificuldades para o desenvolvimento e gerenciamento de sistemas de vigilância do consumo de antimicrobianos** (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Ainda segundo o Relatório, na Região das Américas, o Brasil se destaca como o país com a maior taxa de dose diária definida (DDD) por 1000 habitantes por dia, sendo de 22,75, tendo as penicilinas como o grupo de antibiótico mais consumido em quase todos os países, com Bolívia e Brasil consumindo esse grupo com mais de 50%



do consumo total (63% e 53% respectivamente) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

País	Ano	DDD/ 1000 habitantes por dia
Bolívia	2016	19,57
Brasil	2016	22,75
Canadá	2015	17,05
Costa Rica	2016	14,18
Paraguai	2016	19,38
Peru	2016	10,26

No Brasil, segundo o Boletim Informativo do Sistema Online de Notificação de Infecções Hospitalares (SONIH) do estado do Paraná (2018), no ano de 2018 os antimicrobianos com maiores taxas de DDD por 1000 pacientes por dia em 411 hospitais do estado foram: Ceftriaxone (122,25), Cefepima (55,42) e Ampicilina-sulbactam (base sulbactam) (49,09) (PARANÁ, 2018).



**Fique atento!**

Fórmula de cálculo DDD (Dose Diária Definida):

$$\text{DDD/ 1000 pacientes-dia} = \frac{A / B}{P}$$

A = Total do antimicrobiano consumido em gramas (g), no mês de vigilância\*

B = Dose diária padrão do antimicrobiano calculado em gramas para adultos de 70kg, sem Insuficiência Renal (OMS)

P = Pacientes-dia, no mês de vigilância



**Saiba mais!**

- Para entender melhor a vigilância do consumo de antimicrobianos no Brasil acesse:

**Clique aqui!**





<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+t%C3%A9cnica+GVIMS-GGTES-Anvisa+n+01-2020/471d66f1-4800-438d-b9c9-c6a6e27cef48>

- Lista de antimicrobianos de importância crítica da Organização Mundial da Saúde (em inglês, espanhol e francês):

**Clique aqui!**

<https://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/>

## Vamos Relembrar?

Nesta aula você aprendeu:

- Que a resistência antimicrobiana é considerada um sério problema de saúde pública global;
- Que os animais também são vítimas do agravo, influenciando diretamente na saúde humana;
- Que as principais descobertas científicas para o tratamento das infecções bacterianas são relativamente recentes e conta com a contribuição de diversas mentes brilhantes.



Na próxima aula você conhecerá as principais estratégias de enfrentamento a resistência aos antimicrobianos em nível Global e como elas se organizam.

Até Lá!





## **Bibliografia consultada**

ANDREOTTI, Renato; NICODEMO, Maria Luiza Franceschi. Uso de antimicrobianos na produção de bovinos e desenvolvimento da resistência. Campo Grande, MS: Embrapa, 2004. 50 p. (Embrapa Gado de Corte. Documentos, 144). Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/handle/doc/320735>. Acesso em: 19 maio 2020.

ARAÚJO, Ana Brígida Neves. **As doenças infecciosas e a História dos Antibióticos**. 2013. 70 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2013. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10284/5524>. Acesso em: 29 maio 2020.

ARIAS, B. M. V.; CARRILHO, C. M. D. M. Resistência antimicrobiana nos animais e no ser humano. Há motivo para preocupação? Semina: Ciências Agrárias, vol. 33, núm. 2, abril, 2012, pp. 775-790 Universidade Estadual de Londrina Londrina, Brasil. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=445744112039>. Acesso em: 18 maio 2020.

BARCELLOS, David Emilio Santos Neves et al. Aspectos práticos sobre o uso de antimicrobianos em suinocultura. Acta Scientiae Veterinariae, Porto Alegre, RS, v. 1, n. 37, p. 151-155, 2009. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/17460/000719185.pdf>. Acesso em: 19 maio 2020.

BIBLIOTECA VIRTUAL ADOLPHO LUTZ (Brasil). Fundação Oswaldo Cruz (org.). **Estudos superiores e de especialização: joseph lister**. Joseph Lister. 2020. Disponível em: [www.bvsalutz.coc.fiocruz.br/html/pt/static/trajetoria/origens/estudos\\_joseph.php](http://www.bvsalutz.coc.fiocruz.br/html/pt/static/trajetoria/origens/estudos_joseph.php). Acesso em: 28 maio 2020.

BOECKEL, Thomas P. V. et al. Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries. Science, [s.l.], v. 365, n. 6459, p. 1-5, 19 set. 2019. American Association for the Advancement of Science (AAAS).



<http://dx.doi.org/10.1126/science.aaw1944>. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/sci/365/6459/eaaw1944.full.pdf>. Acesso em: 19 maio 2020.

BORBA, Mauro Riegert. Resistência a antimicrobianos criticamente importantes à saúde humana em populações bacterianas de animais de produção criados no Brasil, 2008 a 2017. 2018. 43 f. Monografia (Especialização) - Curso de Especialização em Saúde Pública, Departamento de Medicina Social, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, 2018. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/184261/001077849.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 19 maio 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Indicador de Infecção Primária em Corrente Sanguínea: Análise dos dados das Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras no ano de 2011 - N°05, 2012. 22p.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Indicador de Infecção Primária em Corrente Sanguínea: Análise dos dados das Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras no ano de 2012 - N°06, 2013. 22p.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Indicador de Infecção Primária em Corrente Sanguínea: Análise dos dados das Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras no ano de 2013 - N°09, 2014. 27p.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Relatório da resistência microbiana em infecções primárias de



corrente sanguínea confirmadas laboratorialmente associadas a cateter venoso central, em unidades de terapia intensiva (2014) – N°12, 2015. 57p.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2015 – N°14, 2016. 83p.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2016 – N°16, 2017. 12p.

CASSINI, Alessandro et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis.: a population-level modelling analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, Suécia, v. 1, n. 19, p. 56-66, nov. 2018. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2818%2930605-4>. Acesso em: 13 maio 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Antibiotic Resistance Threats In The United States. Atlanta, USA: Centers For Disease Control And Prevention, 2019. 150 p. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>. Acesso em: 14 maio 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Antibiotic Resistance Threats In The United States**. Atlanta: Centers For Disease Control And Prevention, 2013. 114 p. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. Acesso em: 14 maio 2020.



EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC); European Medicines Agency (EMA) (org.). The bacterial challenge: time to react. Stockholm: European Centre For Disease Prevention And Control, 2009. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/bacterial-challenge-time-react\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/bacterial-challenge-time-react_en.pdf). Acesso em: 13 maio 2020.

GUARDABASSI, Luca; KRUSE, Hilde. Princípios da Utilização Prudente e Racional de Antimicrobianos em Animais. In: GUARDABASSI, Luca; KRUSE, Hilde; JENSEN, Lars B.. Guia de Antimicrobianos em Veterinária. São Paulo: Artmed, 2010. p. 268. Agueda Castagna de Vargas. Disponível em: <https://statics-submarino.b2w.io/sherlock/books/firstChapter/7098580.pdf>. Acesso em: 18 maio 2020.

GUIMARAES, Denise Oliveira; MOMESSO, Luciano da Silva; PUPO, Mônica Tallarico. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. Quím. Nova, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S01000422010000300035&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S01000422010000300035&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 28 maio 2020.

KLICK EDUCAÇÃO (Brasil). Uol. Biografias: Paul Ehrlich. 2020. Disponível em: <https://educacao.uol.com.br/biografias/paul-ehrlich.htm>. Acesso em: 29 maio 2020.

O'NEILL, Jim. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations. Reino Unido: Review On Antimicrobial Resistance, 2016.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (OECD) (org.). **Antimicrobial Resistance**: European Union: Organisation For Economic Co-operation And Development, 2019. 20 p. Disponível em: <https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf>. Acesso em: 13 maio 2020.

PARANÁ. Comissão Estadual de Controle de Infecção em Serviços de Saúde. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (org.). Boletim Informativo: avaliação dos



indicadores estaduais das infecções relacionadas à assistência à saúde, resistência microbiana e consumo de antimicrobianos no paraná, notificados no sistema online de notificação de infecções hospitalares (SONIH) de janeiro a junho de 2018. Curitiba: Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, 2018. 109 p. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/boletim-3>. Acesso em: 01 jun. 2020.

PEREIRA, Ana Leonor; PITA, João Rui. ALEXANDER FLEMING (1881-1955): Da descoberta da penicilina (1928) ao Pr mio N bel (1945). História: revista da Faculdade de Letras da Universidade do Porto, Porto, v. 6, n. 3, p. 129-151, 2005. Disponível em: <https://ojs.letras.up.pt/index.php/historia/article/viewFile/3787/3541>. Acesso em: 29 maio 2020.

REINO UNIDO. UK GOVERNMENT. (org.). Lord O'Neill of Gatley: Biography. 2020. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/people/jim-oneill>. Acesso em: 04 maio 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. p. 105, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption: 2016 - 2018 early implementation. Geneva: World Health Organization, 2018. 127 p. Disponível em: [https://www.who.int/medicines/areas/rational\\_use/who-amr-amc-report-20181109.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/who-amr-amc-report-20181109.pdf?ua=1). Acesso em: 01 jun. 2020.