

Resistência Antimicrobiana: Desafios e Mecanismos

Prof. Rodrigo Niskier

A resistência antimicrobiana (RAM) representa uma das mais graves ameaças à saúde pública global no século XXI. Este fenômeno compromete a capacidade de tratar infecções comuns, prolonga internações hospitalares e eleva significativamente as taxas de mortalidade. Estimativas globais apontam que aproximadamente 700.000 pessoas morrem anualmente devido a infecções resistentes a antimicrobianos, com projeções alarmantes indicando que esse número pode atingir 10 milhões de mortes anuais até 2050 caso não haja intervenções efetivas. O impacto econômico também é substancial, com custos estimados em \$100 bilhões anuais decorrentes de gastos em saúde e perda de produtividade. Em unidades de terapia intensiva (UTI), observa-se um aumento de 64% nas infecções causadas por patógenos resistentes, evidenciando a magnitude do problema em ambientes hospitalares.^{[1][2]}

Fundamentos da Resistência Bacteriana

Origem e Evolução da Resistência

A resistência bacteriana aos antimicrobianos surge através de três mecanismos evolutivos fundamentais. As **mutações genéticas** ocorrem naturalmente no DNA bacteriano e podem conferir proteção contra antimicrobianos, embora sejam menos comuns. A **transferência horizontal de genes** permite que bactérias troquem material genético diretamente através de plasmídeos e transposons, sendo o mecanismo mais comum de disseminação de resistência. Este processo inclui conjugação (transferência de plasmídeos por contato direto), transdução (mediada por bacteriófagos) e transformação (captação de DNA livre do ambiente). Por fim, a **seleção natural** representa o mecanismo mais prevalente, onde o uso de antibióticos elimina bactérias sensíveis, permitindo a multiplicação e predominância das cepas resistentes.^{[1][3][4][5]}

A transferência horizontal de genes constitui a principal causa da resistência bacteriana aos antibióticos, desempenhando papel crucial na evolução, manutenção e transmissão de virulência nos microrganismos. Elementos genéticos móveis como plasmídeos, transposons e integrons são determinantes no desenvolvimento de cepas bacterianas resistentes. A

mobilidade genética permite que genes de resistência se disseminem através de diversas comunidades bacterianas, sendo amplificada por transposons que transportam genes de β -lactamase desde plasmídeos até cromossomos.^{[3][6][4]}

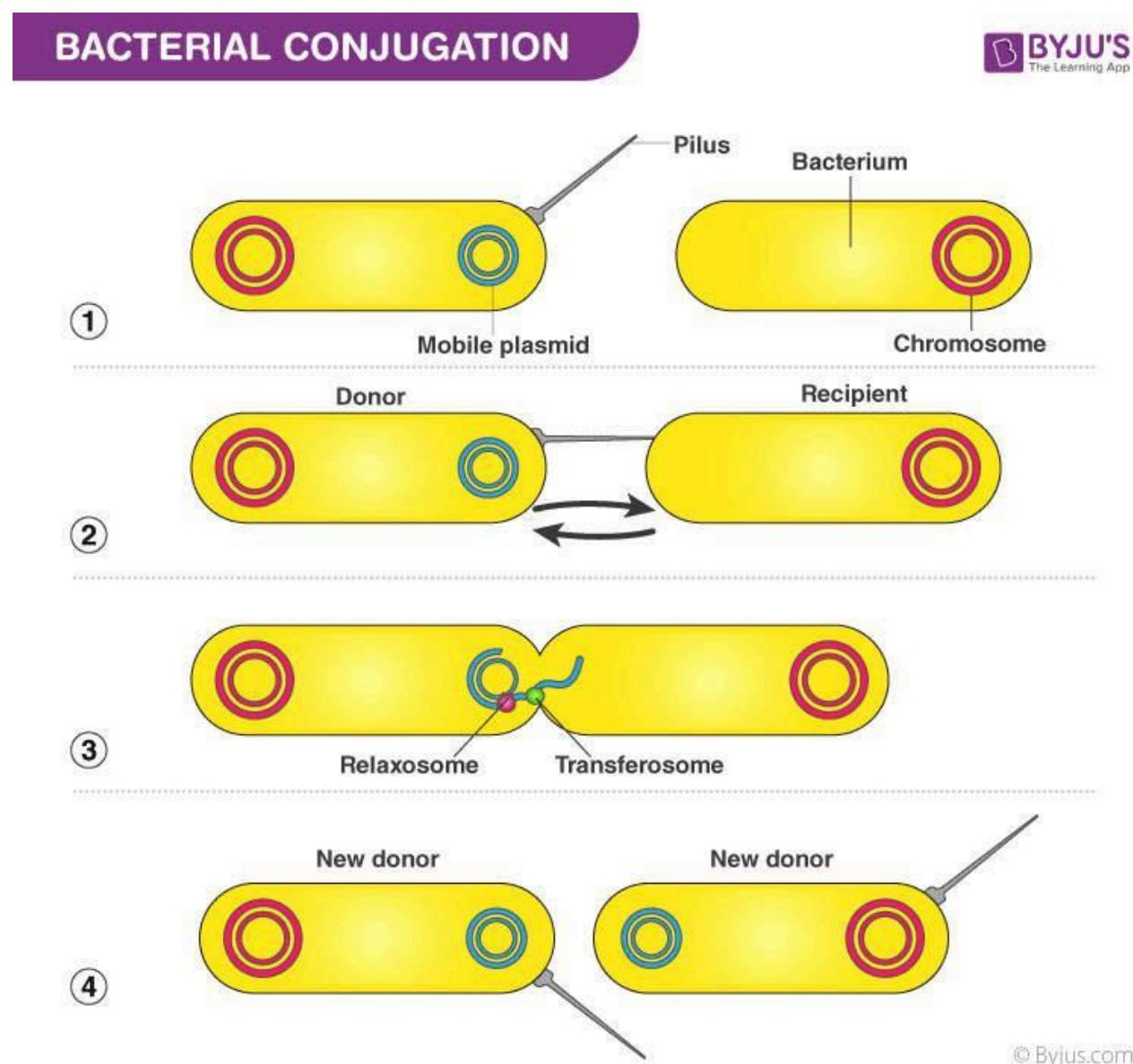


Diagram depicting the step-by-step process of bacterial conjugation through plasmid transfer between donor and recipient bacteria.

Fatores de Disseminação da Resistência

A disseminação da resistência antimicrobiana é impulsionada por múltiplos fatores interconectados. No âmbito do **uso inadequado em humanos**, destacam-se a automedicação frequente, prescrições desnecessárias, interrupção prematura do tratamento e utilização de

medicamentos de baixa qualidade. Na **agropecuária**, o uso de antimicrobianos como promotores de crescimento animal, aplicação profilática em rebanhos, dosagens subterapêuticas e contaminação ambiental contribuem significativamente para a pressão seletiva.^{[1][7]}

Os **fatores ambientais** incluem descarte inadequado de medicamentos, efluentes hospitalares não tratados, resíduos industriais farmacêuticos e contaminação de águas naturais. A resistência bacteriana está parcialmente relacionada à produção intensiva de alimentos de origem animal, e a abordagem *One Health* (Saúde Única) tem sido considerada pela Organização Mundial da Saúde como estratégia fundamental para o enfrentamento deste problema devido à complexidade de fatores relacionados.^{[7][8][1]}

Mecanismos Moleculares de Resistência Bacteriana

Inativação Enzimática de Antibióticos

A inativação enzimática constitui o mecanismo de resistência bacteriana mais importante e frequente. As bactérias produzem enzimas específicas que degradam ou modificam estruturalmente o antimicrobiano, tornando-o ineficaz antes de atingir seu alvo celular. As **β-lactamases** representam as enzimas mais conhecidas e descritas, hidrolisando a ligação amida do anel β-lactâmico, que é essencial para a atividade de penicilinas e cefalosporinas.^{[1][9][10][11][6]}

As β-lactamases são classificadas em quatro classes moleculares: Classes A, C e D constituem serina-β-lactamases, enquanto a Classe B compreende metalo-β-lactamases (MβL) dependentes de zinco. A enzima TEM-1, de origem plasmidial, é a β-lactamase mais comum em patógenos Gram-negativos, sendo considerada totalmente eficiente na hidrólise de penicilinas e derivados como ampicilina, carbenicilina e piperacilina. As **β-lactamases de espectro estendido (ESBLs)** são capazes de hidrolisar cefalosporinas de amplo espectro como cefotaxima e ceftazidima, além dos monobactâmicos como aztreonam.^{[9][12][6][13]}

Exemplos clínicos importantes incluem o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), que produz β-lactamases resistentes aos inibidores, e a *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC), representando grave problema hospitalar. As carbapenemases, particularmente as metalo-β-lactamases, comprometem severamente as

opções terapêuticas ao hidrolisar antibióticos de última linha como os carbapenêmicos.^{[14][11][15][16][1][9]}

Redução da Permeabilidade da Membrana

Este mecanismo é especialmente relevante em bactérias Gram-negativas, que possuem membrana externa funcionando como barreira adicional. As porinas são canais proteicos nesta membrana que permitem entrada seletiva de moléculas. Bactérias podem alterar o número ou estrutura das porinas, reduzindo significativamente a permeabilidade aos antibióticos. A *Pseudomonas aeruginosa* frequentemente utiliza este mecanismo, limitando a entrada de carbapenêmicos através da modificação de porinas.^{[1][14]}

A combinação de redução de porinas com β -lactamases periplasmáticas representa estratégia letal de resistência. Antibióticos que conseguem atravessar a membrana externa encontram enzimas no espaço periplasmático que degradam o medicamento antes de atingir seu alvo. Estudos demonstram que a resistência aos β -lactâmicos em *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* está frequentemente associada tanto à produção de β -lactamases quanto à alteração de porinas.^{[14][17][1]}

Alteração do Sítio-Alvo

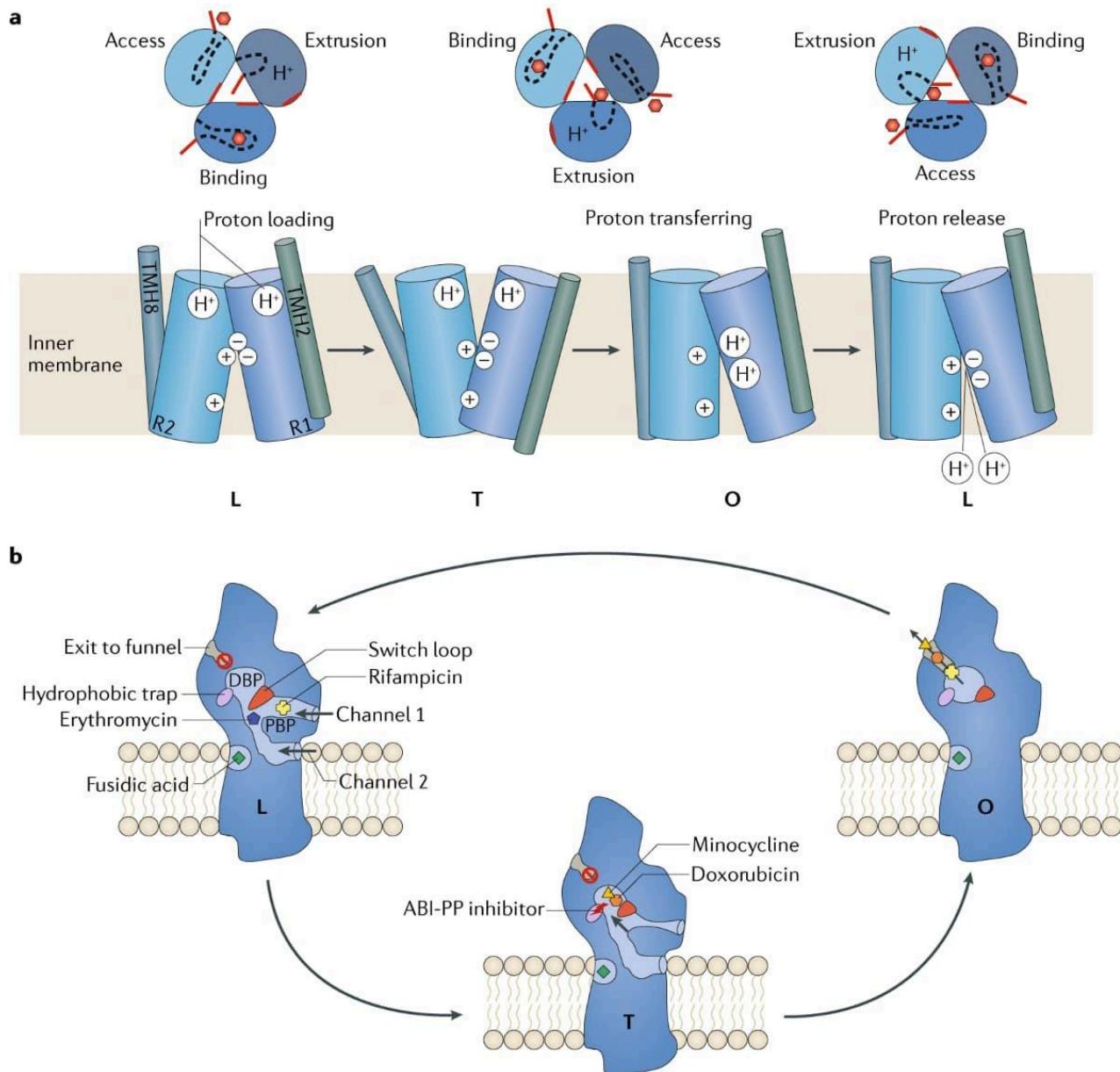
Antibióticos atuam ligando-se a alvos celulares específicos, e modificações nesses alvos impedem a ligação efetiva do medicamento. O MRSA constitui exemplo clássico deste mecanismo, pois o *Staphylococcus aureus* modifica suas proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), produzindo a PBP2a que apresenta baixa afinidade por β -lactâmicos.^{[1][18]}

A **resistência à vancomicina** em enterococos (VRE) ocorre por alteração do terminal D-Ala-D-Ala do peptidoglicano, substituído por D-Ala-D-Lac, reduzindo drasticamente a afinidade pelo antibiótico. O mecanismo é de mediação plasmidial, tendo como carreadores os genes *van*, especialmente *vanA* e *vanB*. As mutações em RNA polimerase conferem resistência à rifampicina, sendo comum em *Mycobacterium tuberculosis*.^{[19][20][2][1]}

Bombas de Efluxo

As bombas de efluxo constituem sistemas de transporte ativo que expulsam antimicrobianos para fora da célula bacteriana, mantendo concentrações intracelulares baixas do medicamento. Estes sistemas utilizam energia (ATP ou gradiente de prótons) para ejetar o antibiótico antes

que atinja concentrações efetivas. As principais famílias de bombas de efluxo relacionadas com resistência incluem RND (*Resistance-Nodulation-Division*), MFS (*Major Facilitator Superfamily*), ABC (*ATP-Binding Cassette*), MATE (*Multidrug and Toxic Compound Extrusion*) e SMR (*Small Multidrug Resistance*).^{[1][21][22][23]}



Mechanism and inhibition of bacterial multidrug efflux pumps showing proton transfer and antibiotic binding sites.

A superfamília RND é particularmente importante em bactérias Gram-negativas, sendo responsável pela resistência a múltiplas classes de antibióticos. Exemplos clínicos incluem AcrAB-TolC em *Escherichia coli*, MexAB-OprM em *Pseudomonas aeruginosa* e AcrABR em

Klebsiella pneumoniae. As bombas de efluxo possuem ampla especificidade, reconhecendo diferentes classes de antimicrobianos, incluindo fluoroquinolonas, tetraciclinas, aminoglicosídeos e macrólidos.^{[1][21][23]}

Estudos demonstram que sistemas de efluxo podem contribuir tanto para resistência intrínseca quanto adquirida. A superexpressão de bombas de efluxo, frequentemente associada a mutações regulatórias, pode aumentar substancialmente a resistência a múltiplos antibióticos. Em *Mycobacterium tuberculosis*, a bomba de efluxo Tap (Rv1258c) confere resistência a diferentes antimicrobianos, incluindo tetraciclina, aminoglicosídeos, ofloxacina, rifampicina e isoniazida.^{[21][24][22][23][16]}

Superbactérias e Patógenos Prioritários

O Grupo ESKAPE

O acrônimo ESKAPE designa seis patógenos bacterianos de importância crítica: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp.. Estes microrganismos são reconhecidos por sua capacidade de "escapar" da ação de antibióticos através de múltiplos mecanismos de resistência, representando ameaça substancial à saúde pública.^{[25][26][27][28]}

As bactérias ESKAPE são responsáveis pela maioria das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) globalmente. Em estudo brasileiro, verificou-se incidência geral de IRAS de 51,6%, sendo que patógenos do grupo ESKAPE corresponderam a 82,9% do total. A taxa de mortalidade dos pacientes com IRAS causadas por esses patógenos foi superior a 56,8%. Dentre as colonizações em UTI, predominaram *Staphylococcus aureus* (61,4%), *Klebsiella pneumoniae* (40,4%) e *Pseudomonas aeruginosa* (26,3%).^{[27][28][29][30]}

***Enterococcus* Resistente à Vancomicina (VRE)**

A emergência da resistência à vancomicina foi identificada pela primeira vez na Inglaterra e França na década de 1980, estando associada a internações prolongadas, aumento dos custos hospitalares e elevadas taxas de mortalidade. As duas espécies mais proeminentes são *Enterococcus faecalis* e *E. faecium*, sendo que a resistência à vancomicina é mais frequentemente descrita com *E. faecium*.^{[19][20][31]}

Cerca de 30% de todas as infecções enterocócicas associadas aos cuidados de saúde são resistentes à vancomicina. O *E. faecium* é a causa mais comum de infecções da corrente sanguínea associadas a cateteres centrais, com mais de 70% das cepas resistentes à vancomicina. Os redutos terapêuticos incluem daptomicina, que não se presta ao tratamento de infecções pulmonares por ser inativada pelo surfactante, e linezolida, que apresenta como efeitos colaterais citopenias e risco de síndrome serotoninérgica.^{[20][19]}

***Pseudomonas aeruginosa* Resistente a Carbapenêmicos**

Pseudomonas aeruginosa é um microrganismo oportunista responsável por diversas infecções no ambiente hospitalar, sendo os carbapenêmicos os antimicrobianos mais utilizados no tratamento de infecções multirresistentes. A resistência adquirida aos carbapenêmicos está frequentemente associada à produção de carbapenemases, particularmente metalo-β-lactamases (MBL) do tipo SPM-1 e NDM-1.^{[15][16][17]}

Em estudos brasileiros, das cepas de *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos analisadas, 20% eram fenotipicamente positivas para metalo-β-lactamases. Na ausência de carbapenemases, outros mecanismos estão envolvidos, incluindo perda da proteína OprD, superexpressão de bombas de efluxo (especialmente MexXY-OprM) e/ou AmpC. A resistência aos carbapenêmicos altera significativamente a eficácia dos agentes pseudomonícidas comumente usados, incluindo cefalosporinas, piperacilina-tazobactam, ceftolozana-tazobactam, imipenem-relebactam e ceftazidima-avibactam.^{[16][17]}

Lista de Patógenos Prioritários da OMS 2024

A Organização Mundial da Saúde divulgou em 2024 a lista atualizada de Patógenos Bacterianos Prioritários (BPPL), considerada fundamental para enfrentar a resistência antimicrobiana. O documento contém 15 famílias de bactérias resistentes a antibióticos agrupadas em categorias de priorização crítica, alta e média.^{[2][32][33]}

Prioridade crítica inclui bactérias Gram-negativas resistentes aos antibióticos de último recurso: *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos, Enterobacterales resistentes a carbapenêmicos e cefalosporinas de terceira geração, e *Mycobacterium tuberculosis* resistente à rifampicina. Estas bactérias possuem capacidades incorporadas para encontrar novas formas de resistir ao tratamento e podem transmitir material genético, fazendo com que outras bactérias também se tornem resistentes.^{[32][33][34][2]}

Prioridade alta inclui *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Salmonella* spp. resistente a fluoroquinolonas, *Shigella* spp. resistente a fluoroquinolonas e *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cefalosporinas de terceira geração. Na atualização de 2024, foram incluídos quatro novos patógenos bacterianos, incluindo *Streptococcus* do grupo A resistente a macrolídeos e *Streptococcus* do grupo B resistente a penicilina.^{[33][34][32]}

Novas Abordagens Terapêuticas Antimicrobianas

Fagoterapia

A fagoterapia utiliza bacteriófagos (vírus que infectam bactérias) para tratar infecções bacterianas, representando alternativa promissora no combate a patógenos multirresistentes. Esta abordagem possui premissa simples: usar vírus bacteriófagos para destruir bactérias infecciosas de forma altamente específica. Apesar de ter caído em desuso após a popularização da penicilina e dos antibióticos, estudos recentes verificaram que este tratamento pode ser muito útil para combater a resistência antimicrobiana.^{[35][36][37][38][39][40]}

Levantamento de 2020 da Sociedade Brasileira de Infectologia mostrou evidências clínicas de utilização bem-sucedida da fagoterapia em patógenos como *Acinetobacter baumannii* multirresistente (MDR), *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*. Os fagos podem ser usados de diversas maneiras eficazes para diminuir o uso de antibióticos, incluindo aplicação tópica, administração sistêmica e uso combinado com antimicrobianos.^{[36][37][38]}

As principais **vantagens** da fagoterapia incluem alta especificidade (atingindo apenas bactérias-alvo, preservando a microbiota benéfica), capacidade de evolução (adaptando-se às estratégias de resistência bacteriana), eficácia contra biofilmes e baixo custo de produção, especialmente por serem identificados em ambientes aquáticos como esgotos. Estudos em *Pseudomonas aeruginosa* demonstraram que bacteriófagos ZC01 e ZC03 aumentaram significativamente a sobrevivência de animais infectados, apresentando viabilidade em temperaturas de até 37°C e pH de 7,5.^{[39][40][36]}

As **limitações** incluem desafios regulatórios para aprovação clínica, potencial resposta imune do hospedeiro, especificidade que pode requerer múltiplos fagos e dificuldades de produção em larga escala. No Brasil, há necessidade de mais estudos, embora os resultados positivos em outros países indiquem bons indícios de efetividade.^{[37][38][36]}

Peptídeos Antimicrobianos

Os peptídeos antimicrobianos (AMPs) constituem componentes centrais da imunidade inata humana e de mamíferos. Nos seres humanos, as principais famílias incluem alfa-defensinas, beta-defensinas e catelicidinas. A única catelicidina humana, LL-37, possui vasta característica antibacteriana e antifúngica de largo espectro, além de propriedades antivirais.^{[41][42][43][44]}

Os AMPs atuam principalmente através da ruptura de membranas microbianas, com baixa incidência de resistência bacteriana e fúngica devido à rápida resposta. Além da ação microbicida direta, possuem propriedades imunomoduladoras contra microrganismos e tumores. A catelicidina LL-37 demonstrou capacidade de modular respostas imunes, ativando produção de moléculas antivirais como interferons e respostas inflamatórias que favorecem controle de infecções.^{[43][41]}

As **vantagens** incluem amplo espectro de ação, baixa tendência ao desenvolvimento de resistência, ação imunomoduladora e capacidade de atuar em biofilmes. As **limitações** englobam custo elevado de produção sintética, potencial toxicidade em altas concentrações, estabilidade limitada in vivo e degradação por proteases.^{[41][43]}

Terapia CRISPR-Cas

O sistema CRISPR/Cas9 mantém as bactérias protegidas de vírus e vem sendo usado por cientistas para editar o DNA de organismos em laboratório. Os sistemas CRISPR-Cas foram desenvolvidos como nova forma de defesa antimicrobiana para combater infecções bacterianas, podendo atuar através de inativação de genes cromossomais ou eliminação de plasmídeos que codificam resistência a antibióticos.^{[45][46][47][48]}

O sistema CRISPR-Cas9 possui potencial e flexibilidade para ser usado como ferramenta de edição genética para modificar genes resistentes a antibióticos ou genes essenciais exclusivos. Estudos demonstraram que CRISPR-Cas9 pode efetivamente direcionar e eliminar genes de resistência à colistina em plasmídeos MCR-1, restaurando sensibilidade bacteriana. O sistema previne eficazmente a transformação de plasmídeos contendo genes de resistência antimicrobiana, neutralizando genes de resistência.^{[47][49][48][50]}

As **vantagens** incluem precisão molecular na edição genética, capacidade de reverter resistência ao eliminar genes específicos e potencial para terapia direcionada. As **limitações** abrangem desafios de entrega do sistema CRISPR para células bacterianas in vivo, questões

éticas relacionadas à edição genética, tecnologia ainda em estágios iniciais de desenvolvimento e possíveis efeitos off-target.^{[46][48][45][47]}

Anticorpos Monoclonais e Inibidores de Virulência

Anticorpos monoclonais constituem estratégia que visa neutralizar toxinas bacterianas ou facilitar fagocitose, sem exercer pressão seletiva direta sobre bactérias. O bezlotoxumab, aprovado para prevenção de recorrência de infecção por *Clostridioides difficile*, exemplifica aplicação bem-sucedida desta abordagem.^[1]

Os **inibidores de virulência** bloqueiam fatores de virulência sem matar a bactéria, reduzindo pressão seletiva e preservando a microbiota. Esta estratégia visa desativar sistemas de secreção, formação de biofilmes ou produção de toxinas, tornando bactérias mais vulneráveis ao sistema imunológico e menos patogênicas.^[1]

Combinações Sinérgicas

O uso combinado de fagos com antibióticos ou outros fagos pode resultar em terapias sinérgicas mais eficazes, especialmente para infecções crônicas ou resistentes. Estudos apontam que combinações diversificadas tendem a resultar em maior eficiência terapêutica, explorando estratégias que ampliem o alcance e avaliem implicações da fagoterapia. Combinações de antibióticos com inibidores de β-lactamases (ácido clavulânico, sulbactam, tazobactam) constituem outra estratégia bem estabelecida.^{[51][6][13][38][39][40]}

Estratégias de Controle e Prevenção

Programas de Stewardship Antimicrobiano

Os programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos, conhecidos como *Antimicrobial Stewardship Programs* (ASP), constituem abordagem multifacetada que inclui políticas, diretrizes, vigilância da prevalência e dos padrões de resistência e do consumo de antimicrobianos, além de educação e avaliação/auditoria de seu uso. O objetivo primordial é otimizar resultados clínicos enquanto minimiza consequências não intencionais do uso de antimicrobianos, incluindo toxicidade, seleção de organismos patogênicos e emergência de resistência.^{[52][53][54][55][56]}

A Infectious Disease Society of America (IDSA) define ASP como intervenções coordenadas para diminuir o uso inadequado dos antimicrobianos, visando otimizar terapia individualizada com seleção apropriada de antimicrobianos, dose, via de administração e duração do tratamento. Estudos demonstram que estes programas podem melhorar desfechos de pacientes, reduzir eventos adversos (incluindo infecções por *Clostridioides difficile*), diminuir taxas de readmissão e reduzir resistência antimicrobiana.^{[53][54][55][56]}

Os **elementos essenciais** de um programa de stewardship incluem: (1) apoio da alta direção do hospital; (2) definição de responsabilidades dos profissionais envolvidos; (3) educação; (4) ações estratégicas para melhorar a prescrição de antimicrobianos; (5) monitoramento do programa; e (6) divulgação de resultados. O processo é composto por quatro pilares fundamentais: droga adequada (quando indicada), dose correta, descalonamento e duração apropriada da terapia.^{[54][56]}

Meta-análise com mais de 1,7 milhão de pacientes demonstrou que ASPs foram associados à redução significativa no uso de antibióticos em múltiplos cenários de saúde e níveis de renda. Estudo em programa oncológico no Peru mostrou que a proporção de prescrições antimicrobianas auditadas aumentou de 60% para 95%, com 65% a 95% das recomendações sendo aceitas, resultando em redução de 95% no uso de vancomicina e 84% no uso de meropenem.^{[57][58]}

Abordagem One Health

A abordagem *One Health* (Saúde Única) é considerada pela Organização Mundial da Saúde como estratégia fundamental para o enfrentamento da resistência antimicrobiana devido à complexidade de fatores relacionados ao problema, incluindo uso excessivo de antibióticos em seres humanos, animais de produção e poluição ambiental. Esta abordagem parte do pressuposto de que a saúde humana está intimamente ligada à saúde animal e que ambas estão interligadas ao meio ambiente.^{[7][8][59]}

Em 2019, estimou-se que 1,27 milhão de pessoas morreram devido a complicações por doenças bacterianas resistentes, classificando a resistência antimicrobiana como a terceira principal causa de morte em humanos, atrás apenas de isquemia do coração e acidente vascular cerebral. A Organização Mundial da Saúde (OMS), Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) e Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) uniram-se para estabelecer ações colaborativas e multisectoriais.^{[8][7]}

Os **principais desafios** para implementação incluem falta de comunicação entre atores de diferentes setores. A solução perpassa treinamento transdisciplinar para formação de redes de pesquisa e desenvolvimento de ferramentas de vigilância. A busca por estratégias para enfrentamento da resistência antimicrobiana deve considerar equilíbrio entre questão econômica da produção de alimentos, bem-estar físico dos animais e efeitos para o meio ambiente.^{[60][7]}

Uso Consciente e Educação

Uso consciente pelo paciente envolve seguir rigorosamente a prescrição médica, não interromper tratamento prematuramente e nunca utilizar antibióticos sem receita médica. **Prescrição responsável** requer que médicos prescrevam apenas quando necessário, solicitem testes microbiológicos sempre que possível e sigam diretrizes baseadas em evidências. **Controle na agropecuária** inclui eliminação do uso como promotores de crescimento, vacinação animal em vez de antibióticos profiláticos e melhoria das condições sanitárias.^[1]

A implementação de programas educacionais para equipe clínica, garantindo competência e tratamento ideal baseado em evidências para infecções de rotina, constitui elemento central dos programas de stewardship. Comunicação de questões relacionadas à utilização de antimicrobianos às partes interessadas e monitoramento do impacto na mudança de prática clínica são fundamentais.^[55]

Perspectivas Futuras e Desafios

A resistência antimicrobiana pode levar a uma era pós-antibiótica, na qual procedimentos médicos comuns se tornarão perigosos. O desenvolvimento de novos antimicrobianos tem desacelerado significativamente, tornando programas de stewardship ainda mais importantes como forma de otimizar uso de antimicrobianos, prevenir desenvolvimento de resistência e melhorar desfechos de pacientes.^{[1][52][53]}

As **novas estratégias** focam em alvos específicos, com fatores de virulência bacteriana e células persistentes como prioridades. Abordagens alternativas ganham destaque, incluindo peptídeos antimicrobianos naturais, fagoterapia, terapia CRISPR, anticorpos monoclonais e inibidores de virulência, apresentando resultados promissores.^{[35][36][37][1]}

A **pesquisa e desenvolvimento** requerem investimentos substanciais em novas terapias antimicrobianas, ferramentas diagnósticas rápidas e precisas, vacinas preventivas e sistemas

de vigilância epidemiológica robustos. A lista de patógenos prioritários da OMS 2024 serve de referência crítica para direcionar recursos em pesquisa e desenvolvimento, promovendo soluções inovadoras para combate à resistência antimicrobiana.^{[2][32][33]}

A implementação efetiva da abordagem *One Health* pressupõe negociação para construir políticas públicas sustentáveis, formação de equipes transdisciplinares, combinação de métodos e técnicas, e envolvimento de diferentes atores. Através do olhar da Saúde Única, pode-se compreender melhor como ações humanas contribuem para disseminação da resistência antimicrobiana e desenvolver estratégias integradas de prevenção e controle.^{[7][8]}

O enfrentamento da resistência antimicrobiana constitui desafio multifacetado que requer abordagem integrada, envolvendo educação profissional continuada, uso racional de antimicrobianos, vigilância epidemiológica, controle de infecções, desenvolvimento de novas terapias e colaboração intersetorial global. A magnitude do problema demanda ação coordenada e urgente em todos os níveis — individual, institucional, nacional e internacional — para preservar a eficácia dos antimicrobianos e proteger a saúde pública global.^{[52][53][54][7]}

**

-
1. Resistencia-Antimicrobiana-Desafios-e-Mecanismos.pdf
 2. <https://www.al.pi.leg.br/comunicacao/tv-assembleia/noticias-tv/oms-atualiza-lista-de-bacterias-que-mais-ameacam-a-saude-humana-1>
 3. https://pt.wikipedia.org/wiki/Transfer%C3%Aancia_horizontal_de_genes
 4. <https://revistas.ufpr.br/veterinary/article/download/40245/29565>
 5. https://www.zoetis.com.br/_locale-assets/arquivos/animais-de-companhia/biblioteca/boletim-tecnico/tópicos-sobre-resistencia-bacteriana.pdf
 6. http://www.icb.usp.br/bmm/mariojac/index.php?option=com_content&view=article&id=47&Itemid=57&language=br
 7. <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/4ZhdpsqFhSsPcXXDdSzkwFN/>
 8. https://www.epimedolutions.com/material_educativo/one-health-e-a-resistencia-aos-antimicrobianos/
 9. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8445154/>

10. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/4594/4058>
11. <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/TJzKw657yBSSGjxxz9ZCwry/>
12. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11112869/>
13. https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/microbiologia/resistencia_bacteriana/5-Mecanismos-de-resistencia.pdf
14. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8136739/>
15. <https://ois.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/23742>
16. <https://rmmg.org/artigo/detalhes/4014>
17. <https://app.uff.br/riuff/handle/1/27614>
18. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F2025137%2F&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>
19. <https://portal.afya.com.br/clinica-medica/enterococo-resistente-a-vancomicina-vre-uma-abordagem-pra-o-clinico>
20. <https://www.ccih.med.br/enterococcus-resistente-a-vancomicina-vre-seu-hospital-esta-sob-esse-risco/>
21. <http://www.icb.usp.br/bmm/mariojac/arquivos/Aulas/bombas de efluxo.pdf>
22. https://mpu-historico.furg.br/encontro-de-pos-graduacao-2015?download=1790%3Ajoao_scaini&start=100
23. <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/bz4ZkNbdQfbnzYNWG8RwphF/?format=pdf&lang=pt>
24. <https://ojs.pubvet.com.br/index.php/revista/article/view/4008>
25. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10222376/>
26. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10896150/>
27. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10339816/>
28. <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1676-2444.20170037>
29. https://scielo.isciii.es/pdf/eg/v19n59/pt_1695-6141-eg-19-59-214.pdf
30. <https://www.bjid.org.br/en-infeccoes-por-bacterias-do-grupo-articulo-resumen-S1413867023006335>

31. https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/infeccao-hospitalar/doc/nt07_ihentero.pdf
32. <https://vigiram.org.br/lista-de-patogenos-bacterianos-prioritarios-da-oms-2024/lista-de-patogenos-bacterianos-prioritarios-da-oms-2024/>
33. <https://news.un.org/pt/story/2024/05/1831781>
34. <https://www.ccih.med.br/atualizacao-da-lista-de-patogenos-bacterianos-prioritarios-da-oms/>
35. <https://periodicorease.pro.br/rease/article/download/14590/7450>
36. [https://www\(pfizerpro.com.br/microbiologia-pro/novas-tecnologias/o-uso-da-fagoterapia-no-combate-a-resistencia-antimicrobiana](https://www(pfizerpro.com.br/microbiologia-pro/novas-tecnologias/o-uso-da-fagoterapia-no-combate-a-resistencia-antimicrobiana)
37. <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/20603>
38. <https://recima21.com.br/recima21/article/view/6646>
39. <https://bioxxi.com.br/blog/avancam-os-estudos-do-virus-que-ataca-bacterias-causadoras-de-infecoes-hospitalares/>
40. <https://jornal.usp.br/ciencias/virus-podera-ser-usado-em-tratamento-contra-bacteria-que-causa-infecoes-hospitalares/>
41. <https://www.usf.edu.br/galeria/getImage/768/1894431189430587.pdf>
42. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Fpmc.ncbi.nlm.nih.gov%2Farticles%2FPMC487008%2F&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>
43. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Fmmrjournal.biomedcentral.com%2Farticles%2F10.1186%2Fs40779-021-00343-2&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>
44. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Fwww.sciencedirect.com%2Fscience%2Farticle%2Fpii%2FS000527360600126X&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>
45. <https://parajovens.unesp.br/crispr-uma-nova-maneira-para-editar-o-dna/>
46. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Fpmc.ncbi.nlm.nih.gov%2Farticles%2FPMC10353011%2F&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>
47. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Fwww.sciencedirect.com%2Fscience%2Farticle%2Fpii%2FS2950194624001511&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>

48. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Fwww.dovepress.com%2Fcrispr-cas-systems-in-the-fight-against-antimicrobial-resistance-curre-peer-reviewed-fulltext-article-IDR&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>
49. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Fwww.nature.com%2Farticles%2Fs41598-025-85334-2&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>
50. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Finanobiotechnology.biomedcentral.com%2Farticles%2F10.1186%2Fs12951-021-01132-8&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>
51. <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/8/995/pdf>
52. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3203003/>
53. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6487653/>
54. <https://www.ccih.med.br/programa-de-controle-de-antimicrobianos-stewardship-como-implementar-na-minha-instituicao/>
55. <https://rsdjournal.org/rsd/article/download/45883/36531/477419>
56. <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Projeto+Stewardship+Brasil/435012dc-4709-4796-ba78-a0235895d901?version=1.0>
57. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9912134/>
58. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11291919/>
59. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Fpmc.ncbi.nlm.nih.gov%2Farticles%2FPMC9047147%2F&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>
60. <https://ccs2.ufpel.edu.br/wp/2023/03/30/ufpel-desenvolve-projeto-em-rede-de-resistencia-antimicrobiana-e-one-health/>
61. https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Fen.wikipedia.org%2Fwiki%2FCathelicidin_antimicrobial_peptide&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp
62. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7142248/>
63. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7498289/>
64. <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofae631.1906/7987963>
65. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9952639/>

66. <https://bjbs.com.br/index.php/bjbs/article/download/125/82/487>
67. <https://www.bjid.org.br/en-o-impacto-do-programa-antimicrobial-articulo-resumen-S141386702200324>
5
68. <http://transparencia.crf-pr.org.br/midia-video/view/15/one-health-e-resistencia-antimicrobiana>
69. <https://advagen.com.br/bacterias-resistentes-conheca-a-lista-da-oms-2024/>
70. <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-recem-nascido/stewardship-de-antimicrobianos-da-teoria-a-pratica/>
71. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/u/uma-so-saude-ms>
72. <https://www.apm.org.br/conheca-as-15-bacterias-mais-perigosas-para-a-saude-humana-segundo-a-oms/>
73. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/servicosdesaude/prevencao-e-controle-de-infeccao-e-resistencia-microbiana/gerenciamento-de-antimicrobianos-em-servicos-de-saude/gerenciamento-do-uso-de-antimicrobianos-em-servicos-de-saude>
74. <https://translate.google.com/translate?u=http%3A%2F%2Fglobalamrhub.org%2Fone-health%2F&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>
75. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC172876/>
76. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11199616/>
77. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9219941/>
78. <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2021/11/PRINCIPAIS-MECANISMOS-DE-RESISTÊNCIA-BACTERIANA-RELACIONADOS-AO-USO-INDISCRIMINADO-DE-ANTIBIÓTICOS.pdf>
79. <https://www.ccih.med.br/quais-sao-os-mecanismos-de-resistencias-das-bacterias-contra-os-antibioticos/>
80. <https://rsdjurnal.org/rsd/article/download/4594/4058/22163>
81. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Fpmc.ncbi.nlm.nih.gov%2Farticles%2FPMC10268834%2F&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>
82. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Fwww.reactgroup.org%2Ftoolbox%2Funderstanding%2Fantibiotic-resistance%2Ftransfer-of-antibiotic-resistance%2F&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>

83. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Facademic.oup.com%2Fjac%2Farticle%2F51%2F1%2F9%2F771243&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>
84. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Fpmc.ncbi.nlm.nih.gov%2Farticles%2FPMC4536854%2F&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>
85. <https://www.bjid.org.br/en-download-pdf-S1413867024002733>
86. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Fwww.nature.com%2Farticles%2Fs43856-024-00591-y&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>
87. <https://www.mdpi.com/2076-0817/13/1/50/pdf?version=1704383425>
88. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7912840/>
89. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8511375/>
90. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8829335/>
91. [https://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/29314/1/Beatriz Cleto Rocha.pdf](https://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/29314/1/Beatriz_Cleto_Rocha.pdf)
92. <https://reer.emnuvens.com.br/reer/article/download/844/446/2148>
93. <https://www.scielosp.org/pdf/ress/2025.v34/e20240135/pt>
94. <https://gec.proec.ufabc.edu.br/ciencia-ao-redor/eskape-o-mundo-fantastico-das-superbacterias/>
95. <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/doenças-infecciosas/cocos-gram-positivos/infeções-por-enterococos>
96. <https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/27205/3/PseudomonasAeruginosaResistente.pdf>
97. <https://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/222>
98. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Fpmc.ncbi.nlm.nih.gov%2Farticles%2FPMC8920394%2F&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>
99. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F27274985%2F&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>
100. <https://editoraime.com.br/revistas/rems/article/download/3441/416/2873>
101. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Fen.wikipedia.org%2Fwiki%2FESCAPE&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>

102. <https://www.bjid.org.br/en-enterococcus-resistente-a-vancomicina-e-articulo-S1413867023006219>
103. <https://www2.ifrn.edu.br/ojs/index.php/HOLOS/article/download/339/279>
104. <http://www.scielo.br/pdf/aib/v77n3/1808-1657-aib-77-3-0429.pdf>
105. <https://revistas.ufq.br/iptsp/article/download/1916/1841>
106. <https://periodicorease.pro.br/rease/article/download/10790/4557>
107. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/6459/5974>
108. <https://www.scielo.br/j/aib/a/crnzsB6wskJm4ZnRJqSpwLP/?format=pdf&lang=pt>
109. <https://www.scielo.br/j/fp/a/WjYPKyHCLmwPh3g3jqgcvzz/?format=pdf&lang=pt>
110. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Fwww.frontiersin.org%2Fjournals%2Fmicrobiology%2Farticles%2F10.3389%2Ffmicb.2020.582779%2Ffull&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>
111. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Fpmc.ncbi.nlm.nih.gov%2Farticles%2FPMC5547374%2F&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>
112. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Fwww.nature.com%2Farticles%2Fs41392-023-01553-x&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>
113. <https://translate.google.com/translate?u=https%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%2Fs13205-024-04101-8&hl=pt&sl=en&tl=pt&client=srp>