

Resistência aos antimicrobianos e seu impacto na saúde pública: uma revisão sistemática

Resistance to antimicrobials and their impact on public health: a systematic review

Adélia Ferreira de Souza¹, Ana Paula Ferreira², Thauana Sampaio Coelho Souza³, Viviane Pagliarini de Almeida⁴

RESUMO

¹ Graduação em Farmácia. Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, (FADIP), Brasil.

² Graduou-se em Fisioterapia pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF), possui Doutorado em Ciências da Reabilitação pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). E-mail: paulaffisio@gmail.com . Brasil.

³ Pós-Graduação - Farmacêutica Bioquímica do Exército Brasileiro (EB) - Brasil.

⁴ Pós-graduação - Farmacêutica Bioquímica do Exército Brasileiro (EB) - Brasil.

Introdução: Antimicrobianos são fármacos de origem natural ou sintética, podem ser classificados como bactericida, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostático, quando promovem a inibição do crescimento microbiano. A resistência aos antibióticos se refere àqueles microrganismos cujo crescimento e multiplicação não se inibem pelas concentrações habitualmente alcançadas no sangue ou tecidos. **Objetivo:** Analisar a resistência bacteriana causada pelo uso indiscriminado dos antimicrobianos. **Métodos:** Foram analisados os mais relevantes estudos, tendo como referência a base de dados *MedLine* (National Library of Medicine) e *SciELO*. Objetivando selecionar os estudos de maior evidência científica, foram selecionados apenas os ensaios clínicos e estudos observacionais. **Resultados:** Inicialmente foram identificados 121 estudos que investigaram a associação da resistência bacteriana devido ao uso indiscriminado de antimicrobianos. Contudo, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, apenas cinco fizeram parte do escopo desta revisão. **Conclusão:** A resistência bacteriana aos antimicrobianos representa uma ameaça grave à saúde pública global, devido ao seu uso abusivo e muitas das vezes desnecessário. Para que ocorra a mudança desses hábitos é importante promover uma educação sanitária para profissionais da saúde e para a população, assim evitando a automedicação e promovendo o uso correto dos mesmos.

Palavras-chave: Resistência a Medicamentos; Resistência a Medicamentos Antineoplásicos; Resistência a Antineoplásicos; Resistência Microbiana a Medicamentos; Interações Microbianas.

ABSTRACT

Introduction: Antimicrobials are drugs of natural or synthetic origin, they can be classified as bactericidal, when they cause the death of the bacterium, or bacteriostatic, when they promote the inhibition of microbial growth. Antibiotic resistance refers to those microorganisms whose growth and multiplication are not inhibited by the concentrations usually reached in the blood or tissues. **Objectives:** Analyze bacterial resistance caused by the indiscriminate use of antimicrobials. **Methods:** The most relevant studies were analyzed, having as reference the database *MedLine* (National Library of Medicine) and *SciELO*. In order to select the studies with the greatest scientific evidence, only clinical trials and observational studies were selected. **Results:** Initially, 121 studies were identified that investigated the association of bacterial resistance due to the indiscriminate use of antimicrobials. However, after applying the inclusion and exclusion criteria, only five were part of the scope of this review. **Conclusion:** Bacterial resistance to antimicrobials represents a serious threat to global public health, due to abusive and often unnecessary use. For these habits to change, it is important to promote health education for health professionals and for the population, thus avoiding self-medication and promoting their correct use.

Keywords: Drug Resistance; Drug Resistance; Microbial Multidrug Resistance-Associated Proteins Drug Resistance; Microbial; Microbial Interactions.

INTRODUÇÃO

Antibióticos são fármacos de origem natural ou sintética e podem ser classificados como bactericida, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostático, quando promovem a inibição do crescimento microbiano.⁽¹⁾ A sua utilização na prática clínica modificou o curso natural das doenças infecciosas, melhorando, assim, seu prognóstico.⁽²⁾

Desde a introdução do mais antigo antimicrobiano até o mais recente, nota-se que o equilíbrio existente entre o homem e as bactérias tem sido alterado pelo uso irracional e indiscriminado dessas drogas tanto nos cuidados com a saúde humana quanto com a saúde animal, podendo os microrganismos apresentar mecanismos de resistência intrínsecos e extrínsecos.^(2,10)

A resistência pode ser considerada um fenômeno ecológico que ocorre como resposta da bactéria frente ao amplo uso de antibióticos e sua presença no meio ambiente.⁽³⁾ O termo resistente se refere àqueles microrganismos cujo crescimento e multiplicação não se inibem pelas concentrações habitualmente alcançadas no sangue ou tecidos do correspondente antimicrobiano^(2,11).

As principais consequências da resistência bacteriana são o aumento do tempo de hospitalização; aumento da frequência e da gravidade das infecções relacionadas à assistência à saúde; aumento da taxa de mortalidade associada a este tipo de infecção^(3,12). De acordo com Gurgel *et al.* (2007)^(3,12) as doenças infecciosas sempre foram um problema de saúde pública mundial, e o advento da terapia com antimicrobianos trouxe notável progresso ao tratamento das mesmas. Ainda segundo Gurgel *et al.* (2007)^(3,14) bactérias importantes como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophylus influenzae*, *Campylobacter jejuni*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* sp., *Shigella* sp., *Salmonella* sp. e *Vibrio cholerae* apresentam cepas resistentes aos mais modernos antimicrobianos. Os antibióticos também são amplamente utilizados na produção animal como medida terapêutica no tratamento de infecções, como medida subterapêutica na prevenção de doenças e como promotores do crescimento⁽³⁾.

Entretanto, por meio de estudos, dentre eles o dos autores Korb *et al.* (2011)⁽⁴⁾ o emprego de antibióticos na

pecuária, como forma de promotores de crescimento, tem a finalidade de proporcionar um melhor desenvolvimento do animal, porém, o antibiótico apresenta-se em baixas dosagens, numa concentração insuficiente para eliminar todas as bactérias patogênicas do organismo, e, com isso, esses microrganismos podem se adaptar levando ao aparecimento de linhagens bacterianas resistentes. Por meio do consumo de produtos de origem animal, como o leite, ou por meio das eliminações vesicais e intestinais, partes das bactérias acabam disseminando e ocasionando a resistência bacteriana nos seres humanos.

De acordo com Korb *et al.* (2011)⁽⁴⁾ os dados que relacionam a problemática da resistência na pecuária com a saúde humana, e que destacam o fenômeno da resistência cruzada decorrente da semelhança entre antibióticos utilizados em seres humanos com os utilizados em animais, são escassos.

Guimarães *et al.* (2011)⁽¹⁾ evidenciaram que muitos protótipos não são adequados ao futuro desenvolvimento de fármacos devido a problemas relacionados à farmacocinética. Com estas características, ensaios baseados em modelos de infecção *in vivo* podem levar à identificação de novas substâncias ativas com maior quantidade de informações agregadas, o que pode agilizar o processo de desenvolvimento de eventuais antibióticos a partir de protótipos descobertos. Há uma consciência mundial do problema tornando este estudo importante e oportuno. Portanto, mediante o exposto, os objetivos do presente estudo foram analisar, por meio de revisão sistemática, a resistência bacteriana causada pelo uso indiscriminado dos antimicrobianos, discutir sobre os impactos sociais e econômicos causados pela resistência e reunir informações para conscientizar os profissionais de saúde e a população sobre o uso indiscriminado de antibióticos.

MÉTODOS

Foram analisados os mais relevantes estudos publicados originalmente na Língua Inglesa nos últimos 5 anos, tendo como referência a base de dados *PubMed* e *SciELO*. Objetivando pesquisar os estudos de maior evidência científica, foram selecionados apenas os ensaios clínicos e estudos observacionais Tabela 1.

Tabela 1. Síntese dos estudos envolvendo a pesquisa da resistência aos antimicrobianos.

Autor/ano	Amostra	Design	Objetivo	Métodos	Resultados
Sampaio et al. (2018).	4 Farmacêuticos atuantes em farmácias ou drogarias 1 professor universitário 1 membro do Conselho Regional de Farmácia do Rio de Janeiro (CRF-RJ) 1 membro da Anvisa 1 membro da Federação Nacional de Farmacêuticos	Estudo Observacional	O objetivo do estudo foi analisar o processo de implantação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) de nº 20/2011, que dispõe sobre o controle dos antimicrobianos.	Foram realizadas análise de documentos e regulamentações federais e notícias veiculadas na mídia. Foram realizadas entrevistas com o uso de roteiro semiestruturado com informantes-chave.	Todos os entrevistados afirmaram ter observado um descontentamento dos usuários durante os meses iniciais de implantação; Ampliação das ações de fiscalização para todos os estabelecimentos e aumento do número de fiscais para garantir o cumprimento das normas e a ampliação do acesso aos serviços de saúde.
Costa et al. (2019)	N = 5.178 internações referentes a 4.786 pacientes na Fase I 4.618 internações referentes a 4.261 pacientes na Fase II Idade: média de 49,2 anos Sexo: Cerca de 53,0% dos pacientes eram do sexo masculino.	Estudo de coorte	Avaliar se a incidência de infecção hospitalar por microrganismos resistentes diminuiu após a implementação da medida restritiva da Agência Nacional de Vigilância Sanitária para a comercialização de antimicrobianos.	Avaliação de registros de prontuários de pacientes adultos admitidos para internação no Hospital Risoleta Tolentino Neves (HRTN) em Belo Horizonte 2 coortes: -Fase I: pacientes admitidos no HTRN de maio a outubro de 2010, período anterior à medida restritiva para comercialização de ATM. -Fase II: pacientes admitidos entre fevereiro e julho de 2011, após a implementação da medida restritiva da Anvisa.	Fase I: exames de cultura para 922 pacientes (19,3%), sendo realizados 8.149 exames, com uma média de 8,8 exames por paciente. Fase II: exames para 684 (14,8%) pacientes, sendo realizado um total de 3.404 exames, correspondendo a uma média de 5,0 exames por paciente. Foram identificados 1.803 e 1.130 isolados nas Fases I e II, respectivamente. Aproximadamente 1.109 (62%) isolados na Fase I apresentaram resistência, enquanto na Fase II identificou-se resistência em 381 (34%) isolados. Densidade de incidência de infecção hospitalar por microrganismo resistente (em número de casos por internação/dia) foi significativamente maior na Fase I em comparação à Fase II.
Silva et al. (2020)	32 relatórios e resoluções.	Estudo Observacional	Analizar a formulação da resposta a AMR negociada no âmbito da OMS por seus Estados-Membros.	Analizar a formulação da resposta a resistência à antimicrobianos negociada no âmbito da OMS por seus Estados-Membros. Além dos relatórios e resoluções, também foram analisados outros documentos como orçamentos da OMS.	O período de 1998 a 2001 recomendou-se que governos desenvolvessem estratégias para reduzir o consumo de antibióticos em seres humanos e na produção animal. Entre 2002 e 2005, o tema da resistência aos antibióticos não foi abordado; Durante o período de 2006 a 2013 foram observados avanços na implementação de uma estratégia global para resistência a antimicrobianos. Período de 2014 a 2019 reformulação da resposta à resistência antimicrobiana e um plano de implementação.

Mitre et al. (2018).	Análise de 8 UBSF	Estudo Observacional	<p>Analizar o perfil de prescrição nas Unidades Básicas de Saúde da Família (UBSF) do município de Itaúna-MG, conveniados com a Universidade de Itaúna (UIT) e contribuir para que futuras intervenções possam ser conduzidas promovendo o uso racional dos antimicrobianos na atenção primária.</p>	<p>Estudo transversal de prontuários médicos de pacientes atendidos nas UBSF de Itaúna/MG conveniadas com a UTI, realizado entre março de 2013 e março de 2014, para os quais foram prescritos antibióticos.</p>	<p>Alguns pacientes atendidos receberam mais de um antimicrobiano numa mesma consulta. A classe de antimicrobianos mais prescrita foi a das penicilinas, seguida pelas quinolonas e macrolídeos. Em contrapartida, as classes menos prescritas foram: aminoglicosídeos, nitrofurantoína, e as lincosamidas Houve predominância de administração do medicamento pela via oral. 75% do total das prescrições de antimicrobianos foram indicadas para tratamento de doenças do trato respiratório superior. Houve dificuldade na coleta de dados nos prontuários devido a letras ilegíveis, prontuários incompletos com informações escassas, que impossibilitaram seu uso.</p>
Almaaytah et al. (2017).	Cepas bacterianas incluindo <i>Staphylococcus aureus</i> , como cepa controle e resistente à meticilina <i>S. aureus</i> .	Estudo Observacional	Avaliar a capacidade de CS de encapsular USAMP's e a eficácia da incorporação de USAMP's em CS-NP's para manter a atividade e reduzir a toxicidade de células de mamíferos, explorando a atividade antibiofilme.	Método de fase sólida e química, purificado por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa usando um gradiente de ácido acetonitrila-HO-trifluoroacético. A identidade do peptídeo foi confirmada por espectrometria de massa de <i>electrospray ionization</i> (GL Biochem, Shanghai, China).	Os resultados mostraram eficácia de encapsulamento de 51,33% e capacidade de carregamento de 10,17%, para RBRBR. A concentração ótima de caldo de soja tríptica (TSB) em PBS para sustentar o crescimento bacteriano por 4 dias foi de 1,25% (v: v). Além disso, 5 mg / mL de RBRBR-CS-NP's foi considerada a concentração ideal para determinar a atividade da fórmula por 4 dias para otimizar a atividade antibacteriana de intervalo de longo prazo para CS-NP's e RBRBR-CS-NP's.

A estratégia de busca utilizou as seguintes combinações de palavras-chave: (“Drug Resistance, Microbial”[Mesh]) AND “Microbial Resistance”. Para identificar os delineamentos dos estudos, foram empregados os seguintes termos: *Observational Study, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial e Humans*. Para a seleção dos estudos, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1. Critérios de Inclusão e Exclusão aplicados na seleção dos estudos.

Critérios de Inclusão	
Delineamento	• Ensaios clínicos e estudos observacionais.
Pacientes	• Resistência aos antimicrobianos.

Idioma	• Inglês.
Critérios de Exclusão	
Delineamento	<ul style="list-style-type: none"> • Métodos pouco claros ou mal esclarecidos. • Relatos e série de casos. • Artigos de revisão.
Pacientes	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos em modelos experimentais.
Formas de Publicação	<ul style="list-style-type: none"> • Somente resumo.
Principais Desfechos Clínicos	
<ul style="list-style-type: none"> • Uso indiscriminado de antimicrobianos. 	

RESULTADOS

Inicialmente foram identificados 121 estudos que investigaram a associação da resistência bacteriana devido ao uso indiscriminado

de antimicrobianos. Contudo, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, apenas 5 fizeram parte do escopo desta Revisão. O fluxograma da seleção dos artigos que compõem a presente revisão, se encontra na Figura 1.

DISCUSSÃO

De acordo com os achados da presente revisão, foi observado que, nas últimas décadas, houve um aditamento na resistência

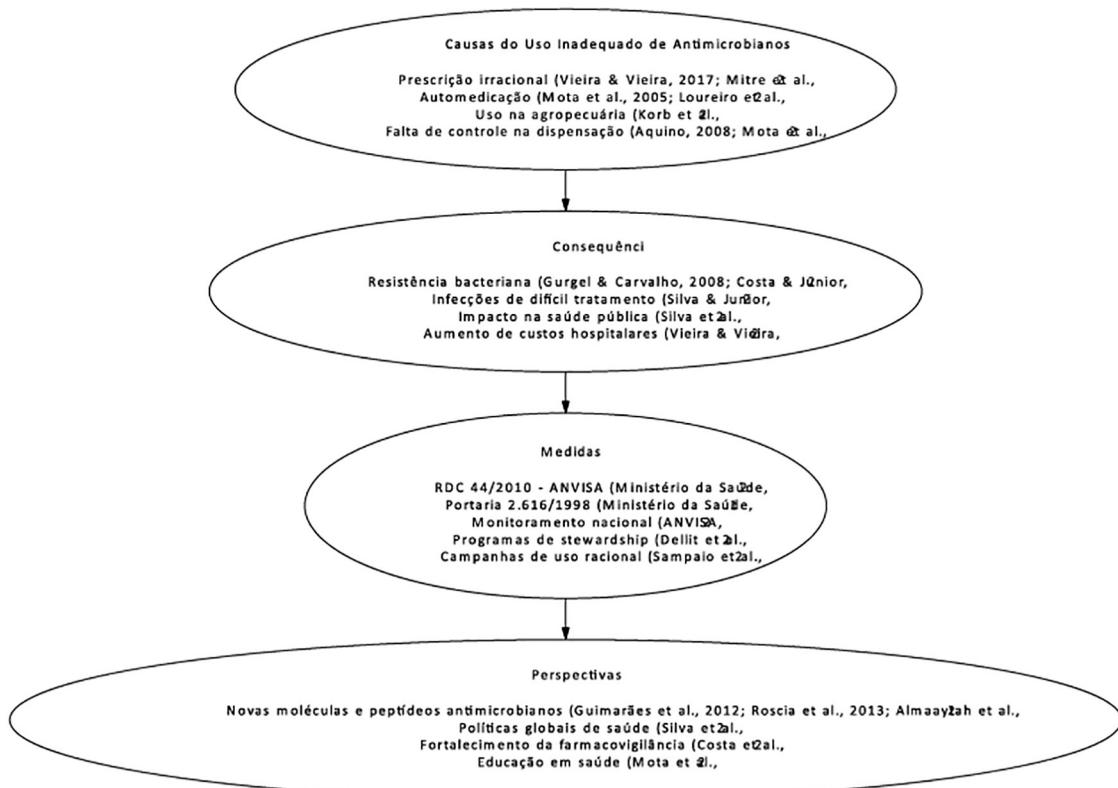


Figura 1. Fluxograma da Seleção dos Artigos que compõem a presente Revisão.

bacteriana aos antibióticos, hoje considerada um problema de saúde pública mundial, devido ao uso indiscriminado e incorreto de antibióticos em nível hospitalar e comunitário, sem pormenorizar. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2001, já apontavam que mais de 50% das prescrições de antimicrobianos são inapropriadas e dois terços dos mesmos são usados sem prescrição médica em muitos países. Por conseguinte, atenuou-se, de forma proeminente, o número de drogas antibacterianas, hodiernamente elaboradas por indústrias farmacêuticas, que estão diligenciando para lograr novos agentes antimicrobianos, pois, o advento de bactérias panresistentes, que atingiu um nível alarmante, se fez, impreterível, a necessidade de elaborar novas classes de antimicrobianos compostos para abalizar os impasses no tocante à resistência microbiana.

Estudos que norteiam a prescrição e a utilização racional de antimicrobianos e que visam minimizar a resistência bacteriana têm sido objeto de muitas publicações segundo Mitre *et al.* (2018)^(5,15) e

Almaaytah *et al.* (2017)⁽⁶⁾. De acordo com Costa *et al.* (2019)^(7,16) a utilização de medicamentos pela população é um tema que faz parte das prioridades da OMS, e a RDC nº 20/2011 é uma medida de vigilância sanitária fundamental para a melhoria da qualidade de assistência à população. Contudo, a formalização da política em uma regulamentação, não garante o seu efetivo cumprimento. O controle da utilização adequada de medicamentos é uma questão antiga e de difícil operacionalização no Brasil, em razão de fatores de ordem econômica, cultural, de informação, educação e fiscalização.

De acordo com Sampaio *et al.* (2018)^(8,16), a existência da RDC nº 20/2011 possibilita a diminuição do uso indiscriminado dos antimicrobianos e a minoração do uso inadequado desses medicamentos. Ribeiro *et al.* (2019)^(7,17) confirmam que a incidência de infecção hospitalar por microrganismo é significantemente maior no período anterior à medida restritiva para comercialização de ATM (Antimicrobianos) em comparação ao período posterior. Poucos estudos têm sido realizados com o intuito de identificar as

contribuições da medida restritiva no controle das infecções, sendo a maioria deles direcionada para a análise das vendas de ATM em drogarias e diminuição da resistência no ambiente comunitário. Para Ribeiro *et al.* (2019)^(7,18), a restrição ao uso comunitário de ATM pode reduzir infecções hospitalares por microrganismos resistentes.

De acordo com Silva *et al.* (2020)⁹, o uso de antimicrobianos em humanos ou animais, independente da quantidade ou finalidade promove pressão seletiva nas bactérias, tornando-as resistentes a tais medicamentos, o que favorece a disseminação da resistência antimicrobiana.

A OMS reconheceu a existência da relação entre o uso de antibióticos em animais e a resistência antimicrobiana em humanos com base em evidências que relataram o aparecimento de cepas bacterianas resistentes a antibióticos em humanos após a introdução desse medicamento na produção de alimentos de origem animal, pois houve um aumento na população mundial gerando um crescimento da demanda por esses alimentos⁽⁹⁾.

Segundo Silva *et al.* (2020)^(9,19) foi proposta a adoção de legislações para controlar o consumo de antibióticos na produção animal, tais como a obrigatoriedade da prescrição veterinária; reconhecendo que a resistência antimicrobiana é um problema complexo e multifatorial e requer a colaboração de diversos setores da sociedade, como médicos; médicos veterinários; farmacêuticos e outros profissionais da saúde; produtores agropecuários; indústria farmacêutica; sociedade civil; governos e outros atores interessados.

Proferindo inovações e consoante com Almaaytah *et al.* (2017)^(6,20), os peptídeos antimicrobianos (AMP's) ganharam grande interesse recentemente para servir como alternativas potenciais aos antibióticos convencionais, em virtude de suas propriedades únicas, como estruturas únicas, modos de ação e baixa probabilidade de induzir resistência microbiana. Os AMP's são considerados excelentes alternativas aos antibióticos convencionais. A hipótese é que quando os AMP's entram em contato com as membranas celulares, eles adotam estruturas anfifílicas que lhes permitem induzir a formação de poros nas membranas alvo e, consequentemente, causar a morte celular. Os AMP's exibem uma baixa tendência de induzir resistência bacteriana, com atividades antimicrobianas de amplo espectro rápidas e potentes contra uma ampla gama de organismos envolvendo bactérias Gram-negativas e Gram-positivas multirresistentes, parasitas, fungos e vírus, testificando a estes AMP's, propriedades atraentes com maior seletividade e atividade para patógenos. Lastimavelmente, muitos obstáculos deslindaram seu desenvolvimento e uso clínico. Esses senões são atribuídos à baixa estabilidade em fluidos biológicos, devido à inativação por lipoproteínas e albuminas aniônicas. Ademais, os AMP's têm

seletividade de alvo antimicrobiano restrita, o que leva a interações indesejáveis com macromoléculas do hospedeiro e alta toxicidade sistêmica, convergindo a maioria dos esforços de pesquisa em melhorar a estabilidade do AMP e reduzir a toxicidade sistêmica.

Nessa perspectiva, o encapsulamento de AMP's por nanoestruturas pode representar uma abordagem inovadora para superar alguns problemas relacionados ao uso cerceado desses peptídeos, clinicamente. Destarte, os AMP's catiônicos ultracurtos (USAMP's) que consistem em menos de oito resíduos são um grupo promissor de AMP's que atendem aos critérios necessários para o desenvolvimento de novos medicamentos antimicrobianos devido ao seu modo de ação incomparável, que é resultado de sua alta diversidade em relação ao comprimento do peptídeo, sequência de aminoácidos e estrutura. Outrossim, os USAMP's exibem alta atividade antimicrobiana, com toxicidade insignificante ou muito baixa contra células hospedeiras de mamíferos. O desenvolvimento de USAMP's também é atraente devido aos baixos custos de produção, menor probabilidade de desenvolver resistência e toxicidade hemolítica irrisória quando comparado com os AMP's convencionais relatados na literatura. O custo de produção também é uma prerrogativa dessas moléculas, devido à sequência curta dos peptídeos, como versa o autor Almaaytah *et al.* (2017)^(6,20).

CONCLUSÃO

A resistência bacteriana aos antimicrobianos representa uma ameaça grave à saúde pública global. Apesar de sua gênese multifatorial, um dos principais fatores que a desencadeia é o uso desnecessário e abusivo de antimicrobianos, fato extensivamente descrito na literatura internacional e nacional. Para que ocorram mudanças nos hábitos da população, a existência de legislações e regulamentações sobre o uso e prescrição de antimicrobianos é muito importante para evitar a automedicação e promover o uso correto dos mesmos. A educação sanitária para profissionais de saúde e para a população, bem como a fiscalização sanitária, devem ser efetivamente implementados, não apenas para alcançar o uso racional, mas também para diminuir a resistência aos antimicrobianos e consequentemente a redução da incidência de infecção hospitalar por microrganismos resistentes.

Há esperança de uma terapêutica revolucionária, por meio da qual os resultados demonstrem que o uso da nanotecnologia pode coibir o aumento e a propagação bacteriana, apresentando potentes atividades seletivas e de longa ação contra um extenso número de bactérias incluindo cepas resistentes. Por fim, essa nanotecnologia exerce mínima toxicidade, garantindo uma seletividade significativa contra células microbianas, quando comparada aos antibióticos convencionais.

Tendo em vista a complexidade da resistência, é necessário o uso racional de antibióticos tanto na saúde humana quanto na saúde animal. Pelo fato de a resistência bacteriana ser um problema de saúde pública, é possível concluir que a utilização correta dos antimicrobianos, indicados para uma condição clínica bem estabelecida, pode retardar o desenvolvimento da resistência bacteriana.

REFERÊNCIAS

1. Guimarães DO, Momesso LS, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Quim Nova*. 2012;33(3):667-79. doi: 10.1590/S0100-40422010000300035
2. Vieira PN, Vieira SLV. Uso irracional e resistência a antimicrobianos em hospitais. *Arq Cienc Saúde Unipar*. 2017;21(3):209-212. doi: 10.25110/arqsaude.v21i3.2017.6130
3. Gurgel TC, Carvalho WS. A Assistência Farmacêutica e o Aumento da Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos. *Lat Am J Pharm*. 2008; 27(1):118-23.
4. Korb Arnildo, Brambilla DK, Teixeira DC, Rodrigues RM. Riscos para a saúde humana no uso de antibióticos na cadeia produtiva leiteira. *Rev Saúde Públ Santa Cat*. 2011;4(1).
5. Mitre GS, Silva AB, Silva GAB, Rezende MPR, Junior JRS. Perfil de prescrição de antimicrobianos nas unidades básicas de saúde conveniadas com a universidade de Itaúna/MG. *RMMG*. 2018;27(1-6).
6. Almaaytah A, Mohammed GK, Abualhaijaa A, Al-Balas Q. Development of novel ultrashort antimicrobial peptide nanoparticles with potent antimicrobial and antibiofilm activities against multidrug-resistant bacteria. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Nov 3;11:3159-3170. doi: 10.2147/DDDT.S147450
7. Costa JM, Moura CS, Pádua CAM, Vegi ASF, Magalhães SMS, Rodrigues MB, et al. Medida restritiva para comercialização de antimicrobianos no Brasil: resultados alcançados. *Rev Saúde Pública*. 2019;53:68. doi: 10.11606/s1518-8787.2019053000879
8. Sampaio PS, Sancho LG, Lago RF. Implementação da nova regulamentação para prescrição e dispensação de antimicrobianos: possibilidades e desafios. *Cad Saúde Colet*. 2018;26(1):15-22 doi: 10.1590/1414-462X201800010185
9. Silva RA, Oliveira BNL, Silva LPA, Oliveira MA, Chaves GC. Resistência a antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global. *Saúde Debate*. 2020;44(126):607-23. doi: 10.1590/0103-1104202012602
10. Loureiro RJ, Roque F, Rodrigues AT, Herdeiro MT, Ramalheira E. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Rev Port Saúde Pública*. 2016; 34(1):77-84. doi: 10.1016/j.rpsp.2015.11.003
11. Aquino DS. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? *Ciênc Saúde Coletiva*. 2008;13(suppl):733-35. doi: 10.1590/S1413-81232008000700023
12. Silva CDR, Silva Júnior M. Estratégias para uso adequado de antibioticoterapia em unidade de terapia intensiva. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(3):448-53. doi: 10.1590/S1679-45082015RW3145
13. Costa ALP, Silva Junior ACS. Resistência bacteriana aos antibióticos e saúde pública:uma breve revisão de literatura. *Estação Científica*. 2017;7(2): 45-57. doi: 10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57
14. Mota RA, Silva KPC, Freitas MFL, Porto WJN, Silva LBG. Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana. *Braz J Vet Resanim Sci*. 2005; 42(6):465-70. doi: 10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2005.26406
15. Mota LM, Vilar FC, Dias LBA, Nunes TF, Moriguti JC. Uso racional de antimicrobianos. *Rev Medicina (Ribeirão Preto)*. 2010;43(2):164-72. doi: 10.11606/issn.2176-7262.v43i2p164-172
16. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 44, de 26 de outubro de 2010. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação e dá outras providências. Available from: URL: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0044_26_10_2010.html. Accessed May 15, 2021.
17. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 2.616 de 12 de maio de 1998. Dispõe sobre o controle de infecções hospitalares. Available from: URL: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html. Accessed May 15, 2021.
18. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Projeto de implantação da rede nacional de monitoramento da resistência microbiana em serviços de saúde. Available from: URL: http://www.anvisa.gov.br/servicosaudre/hsentinela/projeto_rede_microbiana.pdf. Accessed May 15, 2021.
19. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 15;44(2):159-77. doi: 10.1086/510393
20. Roscia G, Falciani C, Bracci L, Pini A. The development of antimicrobial peptides as new antibacterial drugs. *Curr Protein Pept Sci*. 2013;14(8):641-9. doi: 10.2174/138920371408131227155308