
RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA (RAM), SOCIEDADE E MEIO AMBIENTE: UMA SINDEMIA GLOCAL

Paulo Ferrinho^{1*}

Flávia Semedo²

Miguel Viveiros³

Inês Fronteira⁴

1. Global Health and Tropical Medicine, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal. Rua da Junqueira, 100, 1349-008 Lisbon, Portugal. Orcid: 0000-0002-3722-0803

2. Doutoranda em Saúde Internacional no Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal. Técnica de emergências do Escritório da Organização Mundial da Saúde em Cabo Verde. Prédio Comun das Nações Unidas, Meio de Achada Santo António, 1º andar, CP 266. semedof@who.int. Orcid: 0000-0003-0378-8262

3. GHTM, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal. Rua da Junqueira, 100, 1349-008 Lisbon, Portugal. mviveiros@ihmt.unl.pt. Orcid: 0000-0001-9676-6251

4. GHTM, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal. Rua da Junqueira, 100, 1349-008 Lisbon, Portugal. ifronteira@ihmt.unl.pt. Orcid: 0000-0003-1406-4585

** Autor para correspondência: pferrinho@ihmt.unl.pt*

RESUMO

Quando os antibióticos foram introduzidos pela primeira vez em 1900, pensava-se que a guerra contra os microrganismos estava vencida. Contudo, logo foi descoberto que os microrganismos eram capazes de desenvolver resistência a qualquer dos medicamentos usados. A emergência e a disseminação da Resistência Antimicrobiana (RAM) foram anteriormente identificadas como uma das causas do ressurgimento e da persistência de doenças infecciosas e tornaram-se em um dos grandes problemas de saúde pública global. Argumenta-se e perspectiva-se a RAM como uma sindemia glocal em que se verifica o *clustering* com outros problemas de saúde ou potenciada por mecanismos políticos, sociais, econômicos, psicológicos, comportamentais, ambientais e biológicos, apesar das suas manifestações sindêmicas diferirem em contextos diversos, daí a sua natureza glocal. Ensaio, apoiado por uma revisão rápida da literatura. A RAM interage de forma sindêmica com outras emergências de saúde pública de relevância glocal: alterações climáticas, doenças transmissíveis, doenças não transmissíveis e malnutrição em contextos políticos e socioeconômicos diversos. Apesar da multidimensionalidade da determinação da RAM, a falta de consideração pela sua natureza sindêmica tem sido um dos fatores limitantes da efetividade das medidas tomadas. A adoção de uma abordagem sindêmica resultaria no reconhecimento da RAM como interagindo de forma inegável com emergências de saúde pública de relevância glocal que agravam determinantes específicos da própria RAM, o que pode responsabilizar instituições internacionais, governos, gestores locais comunidades e cidadãos no desenho de respostas efetivas e na apropriação dessas mesmas respostas.

Palavras-chave: Resistência aos antimicrobianos. Sindemia. Uma saúde. Saúde global.

RESUME

Lorsque les antibiotiques ont été introduits pour la première fois en 1900, on pensait que la guerre contre les micro-organismes avait été gagnée. Mais on a découvert que les micro-organismes étaient capables de développer une résistance à aucun des médicaments utilisés. L'émergence et la propagation de la Résistance Antimicrobienne (RAM) ont déjà été identifiées comme l'une des causes de la résurgence et de la persistance des maladies infectieuses et sont devenues un problème majeur de santé publique globale. Nous soutenons et envisageons la RAM comme une syndémie glocale dans laquelle nous vérifions la présence de clusters avec d'autres problèmes de santé ou potentialisée par des mécanismes politiques, sociaux, économiques, psychologiques, comportementaux, environnementaux et biologiques, bien que ses manifestations syndémiques diffèrent dans différents contextes, d'où sa nature globale. Essai, soutenu par une revue rapide de la littérature. La RAM interagit de manière syndromique

avec d'autres urgences de santé publique d'importance glocal : le changement climatique, les maladies transmissibles, les maladies non transmissibles et la malnutrition dans divers contextes politiques et socio-économiques. Malgré le caractère multidimensionnel de la détermination de la RAM, l'absence de prise en compte de la nature syndémique de la RAM a été l'un des facteurs limitant l'efficacité des mesures prises. L'adoption d'une approche syndémique permettrait de reconnaître que la RAM interagit indéniablement avec des urgences de santé publique d'importance glocal qui aggravent les déterminants spécifiques de la RAM elle-même, ce qui pourrait responsabiliser les institutions internationales, les gouvernements, les gestionnaires locaux, les communautés et les citoyens responsables de la conception de réponses efficaces et de l'appropriation de ces réponses.

Mots clés: Résistance antimicrobienne. Syndémie. Une santé. Santé globale.

ABSTRACT

When antibiotics were first introduced in 1900, it was thought that the war against microorganisms had been won. But it was soon discovered that microorganisms were capable of developing resistance to any of the drugs used. This emergence and spread of Antimicrobial Resistance (AMR) was previously identified as one of the causes of resurgence and persistence of infectious diseases and has become a major global public health problem. We argue and perspective AMR as a glocal syndemic in which clustering with other health problems or potentiated by political, social, economic, psychological, behavioural, environmental and biological mechanisms, although its syndemic manifestations differ in different contexts, can be verified hence its glocal nature. Essay supported by a rapid literature review. AMR interacts syndemically with other public health emergencies of glocal relevance: climate change, communicable diseases, non-communicable diseases and malnutrition in diverse political and socioeconomic contexts. Despite the multidimensionality of AMR determination, the lack of consideration for the syndemic nature of AMR has been one of the limiting factors for the effectiveness of measures taken. The adoption of a syndemic approach would result in the recognition of AMR as undeniably interacting with public health emergencies of glocal relevance that aggravate specific determinants of AMR itself, which may hold international institutions, governments, local managers, communities and citizens accountable for the design of effective responses and the ownership of those responses.

Keywords: Antimicrobial resistance. Syndemic. One health. Global health.

INTRODUÇÃO

Neste ensaio, analisamos a Resistência Antimicrobiana (RAM) em relação à Agenda 2030, considerando conceitos como “Uma Saúde” e saúde global. Argumentamos que a RAM deve ser abordada de uma perspectiva sindêmica, ou seja, não só como uma questão de saúde, mas como uma questão de saúde integrada em um contexto social e econômico. Consideramos ainda a RAM como uma “sindemia glocal”, conceito a que recorreremos para contextualizar a pandemia de RAM na sua relação com outras emergências de saúde pública e pandemias como a da covid-19, a malnutrição e a insegurança alimentar e as alterações climáticas, evidenciando a importância dos sistemas sociais, dos sistemas agropecuários e da degradação ambiental. Evidenciamos que essas emergências são condicionadas por fatores institucionais, econômicos, sociais e políticos, sobre os quais os governos podem intervir.

Este ensaio é apoiado por uma revisão rápida da literatura usando uma abordagem de “síntese de melhor evidência”¹.

AGENDA 2030

Os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) são uma agenda mundial adotada durante a Cúpula das Nações Unidas sobre o Desenvolvimento Sustentável em setembro de 2015 (<https://www.estrategiaods.org.br/o-que-sao-os-ods/>).

Esta agenda prevê objetivos e metas a serem atingidos até 2030 nas áreas de erradicação da pobreza, segurança alimentar, agricultura, saúde, energia, água e saneamento, padrões sustentáveis de produção e de consumo, alterações climáticas, proteção e uso sustentável dos oceanos e dos ecossistemas terrestres, crescimento econômico inclusivo e industrialização amiga do ambiente, entre outros.

Os temas podem ser agrupados em quatro dimensões:

- Social: relacionada com necessidades e práticas humanas de saúde, educação, melhoria da qualidade de vida e justiça.
- Ambiental: aborda a preservação e a conservação do meio ambiente, com ações que vão da proteção da biodiversidade, combate à desertificação, uso sustentável dos recursos hídricos e ecossistemas terrestres à adoção de medidas contra a poluição e as alterações climáticas.
- Econômica: refere-se ao uso dos recursos naturais de forma a evitar o seu depauperamento, a produção de resíduos, o consumo de energia, entre outros.
- Institucional: respeitante às capacidades de colocar em prática os ODS.

Como veremos, todas essas dimensões são importantes para enquadrar e responder adequadamente à emergência de saúde pública associada à RAM.

Por outro lado, a RAM compromete também a capacidade de alcançar muitos dos ODS^{2,3}. No entanto, a Agenda 2030 e os ODS não fazem uma única referência à RAM.

Vários estudos reconheceram as relações de interdependência dos ODS, requerendo soluções integrativas para gerir efetivamente as alterações climáticas, as mudanças nos hábitos alimentares, a intensificação agropecuária, a mudança no uso da terra, entre outras^{4,6}. Infelizmente, muitos programas de saúde pública visam a ODS específicos, uma abordagem que pode ter impactos negativos, imprevistos, em outros objetivos^{7,8}. É fundamental que as intervenções reconheçam os denominadores comuns dos ODS em um esforço para evitar o surgimento de consequências negativas indesejadas, como a RAM.

GLOCALIZAÇÃO

A globalização reflete os ideais do “globalismo”, “uma crença na interdependência universal e intercâmbio internacional que abre novos caminhos para a prosperidade”⁹. Existe uma literatura cada vez maior sobre a globalização em que esta é reinterpretada à luz de conceitos como “Uma Saúde” ou saúde planetária¹⁰. Houve uma tendência nos debates iniciais de esquecer ou desconsiderar o local, ou de ver a globalização como um processo colonizador ou uma força de homogeneização contra a qual o local seria passivo e estaria indefeso. No entanto, debates mais recentes sublinham a intensa interação entre o global e o local^{11,12} – em particular, no estudo da gênese dos problemas e da sua resolução.

Embora a globalização seja uma realidade distinta e uma ocorrência qualitativamente nova, não é apenas algo que nos passa ao lado em uma esfera de ação estratosférica; é, sim, uma realidade cada vez mais enraizada no “aqui” e no “agora” da nossa vida cotidiana, em domínios como a política, a economia, a cultura e a família: o global e o local interagem de uma forma criativa que torna possível uma reinterpretação constante e diversa dessas influências mútuas e dá ao local uma voz sobre o global, que se expressa tanto em homogeneização como na busca de uma sempre crescente diversificação. Essa interação constante é mais bem expressa por meio do termo japonês “glocalização”¹¹.

Um tema dominante no debate sobre a bondade da globalização tem sido a discussão de como fenômenos globais afetam a soberania dos Estados e a sua capacidade de ação. Embora os países mantenham a sua soberania legal, perdem parte de sua soberania operacional, isto é, perdem parte da capacidade de conduzir políticas públicas de forma independente: fornecer bens públicos e agir no interesse público, nomeadamente

no setor da saúde. Aliás, nas últimas décadas, o mundo tem assistido à agregação de estados soberanos em grupos mais latos, habitualmente devido a interesses econômicos e comerciais, mas que, em alguns casos, cujo exemplo mais paradigmático é a União Europeia, têm evoluído para formas de relacionamento entre estados soberanos mais complexas.

No entanto, o forte interesse das autoridades locais em redes como a Agenda 2030, Cidades Saudáveis ou projetos semelhantes, que ligam o local e o global, pode ser visto como um esforço para neutralizar a perda de soberania operacional e de ter voz na definição da agenda global, permitindo a criação de uma consciência comum e ação conjunta entre continentes, países e as mais diversas comunidades e instituições por meio de movimentos sociais e de coligações para a mudança em um processo de “aprendizagem mútua e de inovação reversa”¹³⁻¹⁵. Pode, igualmente, ser interpretado como um reconhecimento das macrotendências naquilo que é a microvida das comunidades.

ALTERAÇÕES CLIMÁTICAS

O clima do Planeta sempre variou naturalmente, mas as mudanças climáticas mais recentes superam essa variabilidade natural aproximando as alterações climáticas de situações que se podem tornar irreversíveis.

A Convenção-Quadro das Nações Unidas sobre a Mudança do Clima (Rio de Janeiro, 1992) (<https://unfccc.int/>) e o Painel Intergovernamental sobre Alterações Climáticas (<https://www.ipcc.ch/>) definem mudança climática como uma variação estatisticamente significativa em um parâmetro climático médio (incluindo sua variabilidade natural), que persiste em um período extenso (tipicamente décadas ou por mais tempo), atribuível diretamente à atividade humana, que altera a composição da atmosfera global e que está para além da variabilidade climática natural observada em períodos comparáveis.

O trabalho do Painel Intergovernamental sobre Alterações Climáticas, desde 1988, de quatro comissões da revista *Lancet* relacionadas com as alterações climáticas¹⁶⁻¹⁹ e de uma sobre saúde planetária²⁰ esclarece os principais efeitos para a saúde humana relacionados com as alterações climáticas, mediados pela forma como as instituições lidam com a poluição do ar, os solos e os recursos hídricos, incluindo os oceanos, o aquecimento global, os eventos climáticos extremos, as secas prolongadas e a elevação do nível do mar.

A literatura aponta que as mudanças climáticas interagem com fatores políticos, econômicos, sociais, demográficos e ambientais para alterar e ampliar a escala e os padrões de migrações humanas, profissionais ou de lazer, voluntárias ou forçadas, espontâneas ou planeadas, com todas as implicações que essas mobilidades têm para a saúde humana e, em alguns casos, para agravar as alterações climáticas^{19,21,22}.

Ao contrário do pensamento convencional, as atividades econômicas humanas parecem ter exercido uma influência substancial no clima global antes da era industrial²³.

No entanto, a Revolução Industrial desempenhou um papel significativo na transformação das atividades humanas, levando à mecanização de processos que antes eram feitos à mão. Essas inovações tecnológicas transformaram as economias, impulsionaram a transição demográfica, levaram a uma urbanização crescente, à perda da floresta tropical, à transformação das práticas agropecuárias, ao aumento da utilização de combustíveis fósseis para atender às necessidades de energia, a uma poluição crescente, à concentração de gases com efeito de estufa na atmosfera, ao aquecimento global, à aceleração das mudanças climáticas e à degradação ambiental²⁴⁻²⁶.

O desmatamento, que ocorre principalmente para fins agrícolas, é a maior causa de perda de *habitat* e disrupção dos ecossistemas em todo o mundo, contribuindo significativamente para as alterações climáticas e alterando práticas agrícolas e a forma como o Homem se relaciona com outras espécies na Terra. À medida que o Planeta aquece, animais de grande e pequeno porte, em terra e no mar, dirigem-se aos polos para fugir do calor, entrando em contato com humanos e outras espécies animais, que em circunstâncias normais não fariam, criando a oportunidade para a disseminação de patógenos para novos hospedeiros, aumentando o risco de pandemias. Enquanto algumas espécies sofrem extinção, aquelas que tendem a sobreviver e prosperar – ratos e morcegos, por exemplo – são também mais propensas a hospedar patógenos potencialmente perigosos para os humanos^{27,28}.

O desmatamento e a depleção de recursos hídricos facilitam mudanças nos padrões alimentares das populações. Por um lado, levam ao aumento do consumo de alimentos e bebidas ultraprocessadas, de carne bovina e laticínios e de aves de aviário e seus derivados. Tais alterações estão associadas, em países em todos os níveis de desenvolvimento, a emissões elevadas de gases com efeito estufa, à poluição e à acidificação dos oceanos, ao uso indevido de antimicrobianos, à contaminação ambiental com resíduos contendo organismos resistentes aos antimicrobianos e à transmissão de infecções entre diferentes espécies de animais e de animais para humanos, aumentando o risco de pandemias²⁹⁻³¹. Por outro, criam choques ambientais (secas, perda de colheitas agrícolas, falta de pasto para o gado, pragas), que conduzem à escassez de alimentos, escassez essa que se converte em situações de fomes por mediação de outros fatores³². Esses fatores incluem, entre outros, pobreza, infraestruturas precárias, dependência da agricultura de sequeiro, combinados com a variabilidade natural do clima, em situações de governação frágil e pouco solidário³³.

É particularmente preocupante observar que o consumo de proteínas de origem animal está a aumentar. Observa-se uma “transição proteica” tardia no Sul Global comparativamente ao Norte Global: à medida que as rendas aumentam, o consumo de carne aumenta ainda mais. No Norte Global, o consumo per capita de carne atingiu um platô, mas em níveis duas vezes superiores ao que é considerado saudável. É impensável que uma população global, crescente, convirja para os níveis elevados de consumo proteico do Norte Global. Os impactos sociais e ambientais teriam custos inportáveis visto que a produção pecuária é, muitas vezes, uma atividade altamente ineficiente em termos do uso de recursos cada vez mais escassos, como solos produtivos e recursos hídricos. É um dos principais motores do desmatamento, da destruição de *habitats* e da extinção de espécies³⁴.

Essas tendências são incompatíveis com o objetivo de evitar e corrigir alterações climáticas que ameaçam a sobrevivência do Planeta.

Os efeitos na saúde refletem-se mediante insegurança alimentar e malnutrição, efeitos adversos na saúde de eventos climáticos extremos, impacto na saúde mental, aumento de câncer, doenças cardiovasculares e respiratórias, assim como das doenças transmitidas por alimentos e vetores, outras doenças infecciosas e diversas outras condições relacionadas com a água, com a poluição e o aquecimento global, entre elas, a RAM.

Está documentado que a maioria das doenças transmissíveis enfrentadas pela humanidade em todo o mundo foi em algum momento agravada por riscos climáticos que, em sinergia com mais de um milhar de mecanismos, levaram a situações de doença. Essa diversidade de mecanismos realça a importância de adaptações sociais abrangentes, destacando a necessidade urgente de trabalhar na fonte do problema: reduzindo as emissões de gases com efeito de estufa, mas também reforçando a presença de uma abordagem de saúde global em uma perspectiva planetária e de Uma Saúde^{10,35}.

A SINDEMIA GLOBAL DE MALNUTRIÇÃO

Uma Comissão Lancet argumentou a existência de uma pandemia global de obesidade, subnutrição e mudanças climáticas com um impacto negativo na saúde das populações à escala global, não obstante as particularidades dos contextos em que essas condições ocorrem^{18,36}.

A insegurança alimentar e a subnutrição têm um caráter endêmico em alguns países do Sul Global, onde coexistem com outras epidemias, particularmente de HIV e tuberculose, atuam como causa e consequência e amplificam a carga dessas doenças. Vários estudos demonstraram que a interação entre essas três condições piora o prognóstico clínico dos pacientes, aumenta a mortalidade, favorece a falência terapêutica,

conduz a perturbações mentais (depressão, ansiedade). Além disso, a desnutrição fetal tem grande relevância para a ocorrência de doenças transmissíveis na vida adulta^{37,38}.

A indústria alimentar tem um papel importante ao induzir o aumento do consumo de açúcar e produtos açucarados, conduzindo a alterações metabólicas, obesidade, diabetes tipo 2, hipertensão arterial e eventos cardiovasculares^{18,36}.

DUPLA CARGA DA DOENÇA: DOENÇAS INFECCIOSAS EM UM CONTEXTO DE PRIORIZAÇÃO CRESCENTE DAS DOENÇAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

Uma das citações mais infames e famosas da história da saúde pública é falsamente atribuída ao Dr. William H. Stewart, o cirurgião geral dos Estados Unidos da América (EUA) que, em 1967, teria afirmado que “É hora de fechar os livros sobre doenças infecciosas, declarar a guerra contra a pestilência vencida e transferir recursos nacionais para problemas crônicos como câncer e doenças cardíacas”³⁹.

Apesar de falsa, essa citação reflete o clima de otimismo que se vivia no início da segunda metade do século passado de que as doenças infecciosas estavam praticamente controladas, e que as atenções deveriam concentrar-se nas doenças não transmissíveis.

Esse otimismo, e as duas décadas de complacência que se lhe seguiram, incluindo um subfinanciamento da investigação sobre novos antimicrobianos⁴⁰, em particular antibióticos, que resultaram na perda de prontidão para responder a ameaças infecciosas, foi abalado pelo aparecimento, no início dos anos 1980, do HIV/aids e sofreu rudes golpes sucessivos com o surgimento e a disseminação de RAM, infecções emergentes de origem animal (zika, SARS, covid-19, MERS), atribuição de causalidade de doenças não transmissíveis a agentes infecciosos (associação de úlcera péptica com *Helicobacter pylori*, do câncer de fígado com os vírus das hepatites B e C, da artrite de Lyme à *Borrelia burgdorferi* e do câncer do colo do útero ao vírus do papiloma)⁴¹, reemergência de doenças consideradas controladas pela vacinação (como o sarampo ou a poliomielite) e, mais recentemente, emergências de saúde pública de interesse internacional e potencial pandêmico (gripes aviárias e suínas, zika, SARS, covid-19, MERS)⁴².

Apesar de, nas últimas duas décadas, os avanços da medicina e das ciências biomédicas, o acesso aos cuidados de saúde e a melhoria do saneamento terem reduzido de forma assinalável a mortalidade e a morbidade relacionadas com doenças infecciosas, particularmente as infecções do trato respiratório inferior e as doenças diarreicas, ainda é cedo para “fechar os livros sobre” essas doenças⁴².

O ressurgimento das doenças infecciosas reflete, em parte, o surgimento e a disseminação de RAM, assim como os processos de globalização, de transições demográficas (urbanização e conectividade urbana, crescimento populacional, densidade populacional, alterações no uso da terra, migrações, envelhecimento e mudanças nas taxas de natalidade) e tecnológicas (avanços que permitem viagens e comércio global mais baratos e mais rápidos, bem como perda de prontidão de capacidade de resposta por parte dos sistemas de saúde, embora com uma crescente disponibilidade de tecnologias preventivas, como vacinas, e terapêuticas, como antibióticos, associados à perda de confiança do público na liderança do governo em saúde pública) e de mudanças climáticas já referidos. Resulta uma “possível nova era de doenças infecciosas, definida por surtos de patógenos emergentes, reemergentes e endêmicos que se disseminam rapidamente”, criando emergências de saúde pública recorrentes, que persistem em contextos econômicos menos favoráveis e em situações que favorecem comportamentos que aumentam o potencial de transbordamento entre espécies, como a intensificação da agropecuária, o consumo de carne selvagem, a comercialização de animais exóticos, ou outras situações que intensificam o contato entre animais selvagens e domésticos e/ou seres humanos^{42,43}.

As próprias emergências de saúde pública, incluindo as pandemias, disruptoras de serviços e programas de saúde, levam ao negligenciar de outras doenças, transmissíveis e não transmissíveis, à interrupção de programas de vacinação e falhas no tratamento de doenças endêmicas, como o paludismo, a aids ou a tuberculose, ao desviar recursos (financeiros, humanos e materiais) para a resposta à emergência do momento. Essas negligências, interrupções e interrupções resultam em um aumento da incidência de doenças preveníveis pela vacinação, da carga de doenças endêmicas em períodos pós-emergência e do fardo de doenças infecciosas globalmente⁴⁴⁻⁴⁷.

Priorização das doenças não transmissíveis

As doenças não transmissíveis são consideradas prioritárias globalmente e representam as principais causas de morbimortalidade em todo o mundo, ultrapassando as doenças transmissíveis, mesmo nos países de rendimento médio e baixo⁴⁸.

Essas doenças estão relacionadas com muitos dos fatores associados às alterações climáticas e que consideramos determinantes da ocorrência de RAM, especificamente as transições nutricionais e a poluição, em particular, a poluição atmosférica⁴⁹.

Sabe-se que as pessoas com doenças não transmissíveis são mais suscetíveis de adquirirem infecção tanto na comunidade como no ambiente hospitalar; e à medida que a prevalência de algumas dessas doenças aumenta, principalmente diabetes mellitus, hipertensão e doenças respiratórias, a incidência da RAM também vai aumentando, acar-

retando um aumento da morbimortalidade associada a essas doenças e a incrementos dos custos de saúde⁵⁰.

Há também estudos que demonstraram que a alteração microbiota secundária ao uso de antibióticos está associado não só à RAM como também ao aparecimento de doenças crônicas, nomeadamente alergias, doenças autoimunes, cancro do cólon, diabetes, obesidade, nefrolitíase, depressão, ansiedade e psicose⁵⁰.

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Quando os antibióticos foram introduzidos pela primeira vez em 1900, pensava-se que a guerra contra os microrganismos estava vencida. Entretanto, logo foi descoberto que os microrganismos eram capazes de desenvolver resistência a qualquer dos medicamentos usados. Todos os microrganismos patogênicos têm a capacidade de desenvolver resistência a, pelo menos, alguns agentes antimicrobianos.ⁱ

Esse surgimento da RAM é, geralmente, uma resposta inata ou adquirida assente em determinantes genéticos obtidos ao longo do processo evolutivo natural que conferem ao microrganismo instrumentos genéticos e fisiológicos de resposta à exposição antimicrobiana e, conseqüentemente, à sua sobrevivência ante a ameaça antimicrobiana. Em nível social, instigadores complexos e interligados vão aumentando a prevalência de microrganismos resistentes aos antimicrobianos, predominantemente decorrentes do uso inadequado de antibióticos e biocidas em seres humanos, na agropecuária e na conseqüente poluição do meio ambiente^{29,51}.

A emergência e a disseminação da RAM foram anteriormente identificadas como uma das causas do ressurgimento e da persistência de doenças infecciosas e tornaram-se em um dos grandes problemas de saúde pública global.

O que é a RAM?

RAM é a capacidade dos microrganismos (vírus, bactérias, parasitas e fungos) de impedir que os antimicrobianos (como antivirais, antibióticos, antiparasitários e antifúngicos) atuem contra eles. Como resultado, os tratamentos tornam-se ineficazes, as infecções persistem e podem disseminar-se entre humanos, de animais para os humanos e vice-versa, por meio do contato direto, da ingestão de produtos alimentares de origem animal contaminados por agentes infecciosos resistentes aos antimicrobianos, do transbordamento entre espécies e da contaminação dos solos e água que permitem

i. Os principais mecanismos de resistência são: limitação da absorção de um fármaco, modificação de um alvo de fármaco, inativação de um fármaco e efluxo ativo de um fármaco. Esses mecanismos podem ser nativos dos microrganismos ou adquiridos de outros microrganismos.

a entrada desses agentes na cadeia alimentar. Acresce a essa dinâmica a inter-relação entre o uso e o abuso de agentes desinfectantes biocidas no ambiente, na indústria e na sociedade que, por serem agentes antimicrobianos de largo espectro e alta letalidade, promovem, quando usados inadequadamente, a aquisição ou a expressão de mecanismos de resistência microbiana que indiretamente potenciam a resistência aos antibióticos em micro-organismos expostos a biocidas em ambiente industrial ou hospitalar, em países em todos os níveis de desenvolvimento que não monitorizam e controlam a RAM de forma integrada^{52,53}.

Distribuição da RAM

Apesar da sua dimensão global, há que reconhecer a heterogeneidade na distribuição e na magnitude do problema da RAM entre países, quando os dados são analisados de forma desagregada⁵⁴.

Em um estudo sobre a proporção da RAM nos países da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), entre 2005 e 2015, concluiu-se que, apesar do aumento global da RAM de 14% para 17%⁵⁵, em alguns países, verificou-se uma redução de cerca de 2,5%. No mesmo estudo, é destacado o aumento da proporção da RAM nos principais parceiros da OCDE, o que corrobora a interdependência entre países também na questão da RAM.

Relativamente aos países de rendimento baixo ou médio baixo, os dados são escassos e, habitualmente, a vigilância da RAM é feita a partir de dados de hospitais privados, o que dificulta a extrapolação dos dados para a escala nacional⁵⁶. Nesses países, a urbanização da pobreza cria condições sanitárias, sociais, econômicas e ambientais que levam à densificação das redes de transmissão da RAM e criam condições em que se observam taxas de prevalência de RAM superiores a 50%⁵⁶.

Determinantes da RAM

À luz do conhecimento atual, podemos identificar como principais determinantes dessa emergência de saúde pública: fatores demográficos; aspectos de comercialização dos antimicrobianos; transição na produção animal; rendimento econômico; adoção de políticas e de programas para a RAM; condições precárias de higiene e saneamento; contaminação ambiental resultante da deposição inadequada no ambiente de resíduos provenientes de atividades agropecuárias e dos serviços veterinários ou dos cuidados de saúde humana no ambiente; convívio próximo entre as pessoas e entre estas e os animais (os quais são importantes reservatórios de patógenos resistentes aos antimicrobianos) e de práticas culturais/rituais, sobretudo na automedicação e no abate de animais. Já

argumentamos que todos esses determinantes estão relacionados com a globalização, as alterações climáticas e a reemergência e a persistência de doenças infecciosas⁵⁷.

Capacidade de medição da RAM

O que não somos capazes de medir, torna-se invisível. De certa maneira é o que acontece com a RAM. Existem grandes desafios na medição, na análise e na comparação dos dados da RAM entre países que se prendem com: a falta de capacidade laboratorial; a (in)existência de sistemas de vigilância da RAM nos países em uma perspectiva Uma Saúde; a integração dos resultados dos testes de sensibilidade nesses sistemas de vigilância; a automedicação, a (i)literacia sobre antimicrobianos; o tratamento de infecções ligeiras em que não são solicitados testes de sensibilidade aos antimicrobianos; o recurso à medicina tradicional para tratamento de infecções; as falhas no acondicionamento, transporte e análise laboratorial das amostras; a existência de diferentes padrões, procedimentos e equipamentos para os exames laboratoriais; as lacunas nos dados do setor animal, entre outros⁵⁶.

Fatores demográficos

Nos extremos de idade (idade inferior a 1 ano e superior a 80 anos), devido à debilidade ou imaturidade imunológica, a ocorrência de infecções e de doenças por patógenos resistentes é superior à verificada em outras faixas etárias. Também os internamentos hospitalares ocorrem mais frequentemente nessas idades, o que predispõe à exposição a infecções nosocomiais por agentes resistentes aos antimicrobianos e outras iatrogenias, entre as quais, o uso inadequado de antimicrobianos. Já referimos os fenômenos migratórios e de mobilidade populacional e a densificação das redes de transmissão de RAM associada à urbanização da pobreza.

Transição na produção animal

O uso de antimicrobianos nos animais é um dos principais determinantes da RAM, devido à sua aplicação de forma desregulada tanto na produção animal intensiva como na prevenção de doenças e tratamento de infecções. A utilização de antimicrobianos na alimentação animal permitiu a transição da pecuária de subsistência para a produção animal intensiva, principalmente de aves e gado bovino. Tal tem contribuído dramaticamente para o aparecimento de agentes infecciosos resistentes devido ao uso prolongado de antimicrobianos em doses subclínicas. Ainda que menos estudados, têm sido detectados microrganismos RAM em frutas e vegetais, provavelmente resultante da contaminação dos solos e das águas.

Dos antimicrobianos produzidos mundialmente, cerca de 70% são utilizados na produção de alimentos para os animais²⁹. Nos EUA, 80% dos antimicrobianos produzidos são utilizados no setor animal. A essa demanda, subjaz a alteração dos padrões alimentares para um maior consumo de proteínas de origem animal à medida que os países transitam para níveis de rendimentos mais elevados.

Estima-se que a utilização de antimicrobianos na intensificação da agropecuária contribuirá para um aumento de cerca de 67% no uso de antimicrobianos em nível global até 2030, principalmente nos países de rendimento médio e baixo, ultrapassando os países de rendimento alto. Essa estimativa é preocupante, apesar do efeito econômico positivo, uma vez que aumentará a RAM devido às condições precárias da pecuária nesses países e a sistemas de vigilância débeis que não permitirão detecção e resposta rápida.

Como vimos antes, essas situações são amplificadas pelas alterações climáticas.

Rendimento econômico

A intensificação da produção alimentar com recurso a aditivos alimentares, particularmente antimicrobianos, permite lucros financeiros mesmo quando essa produção é feita em escala menor, por exemplo, no ambiente doméstico ou em contexto de poucos recursos, como nos países de rendimento médio baixo. Apesar de existirem poucos estudos sobre a RAM nesses países, a falta de mecanismos de regulação do setor animal, nomeadamente na utilização de antimicrobianos – como aditivos alimentares para aumentar a taxa de crescimento e a eficiência alimentar, a inexistência ou a fragilidade das normas de biossegurança, as condições precárias de saneamento e a própria dependência da produção animal no rendimento familiar – é fatores crítico favorecedor da RAM. Por outro lado, ao passo que países de rendimento alto regularam o uso de antimicrobianos de importância para a saúde humana nos animais⁵⁸⁻⁶¹, tal situação não se verifica nos países de rendimento baixo ou médio-baixo. A falta de regulamentação prende-se não só com a urbanização da pobreza já referida⁵⁶, mas também com a dependência financeira das famílias dessa atividade (é um meio de subsistência alimentar), e com a necessidade de utilização rotineira dos antimicrobianos na pecuária para colmatar as insuficiências nas condições de higiene, saneamento, medidas de biossegurança no manuseio dos animais e/ou sua carne, evitando assim a perda de animais de produção alimentar (avícola e gado) por doença ou óbito e a transmissão de doenças ao homem através da ingestão de carne infectada.

Transmissão zoonótica de RAM

A utilização terapêutica inadequada de antimicrobianos nos animais pode conduzir à RAM e ser transmitida entre animais ou dos animais aos humanos. Essa transmissão zoonótica de RAM tem um papel importante na disseminação de agentes infecciosos resistentes à ação dos antimicrobianos aos humanos, podendo ocorrer por meio do contato direto homem-animal (incluindo nos mercados de venda livre de animais, abrangendo animais exóticos), consumo de animais, manuseio dos animais e carcaças em matadouros sem as condições mínimas de biossegurança, abate de animais na via pública e próxima às residências em condições precárias e contaminação ambiental pelos seus detritos que infiltram no solo, na água e nas plantas, facilitando a entrada de patógenos resistentes na cadeia alimentar.

Como vimos antes, todas essas situações também são amplificadas pelas alterações climáticas.

Emergências de saúde pública

É amplamente reconhecido, e esta percepção foi amplificada pela atual pandemia da covid-19, que as emergências em saúde pública agravam a problemática da RAM por desviarem recursos (financeiros, humanos e materiais) dos planos de ação para combater a RAM para a resposta à emergência, por aumentarem o consumo e o uso inadequado de antibióticos tanto no tratamento da doença grave por suspeita de coinfeções bacterianas como de outras situações mais ligeiras em que não é possível a confirmação diagnóstica, por conduzirem à escassez de equipamentos de proteção individual, por aumentarem a incidência das infecções associadas aos cuidados de saúde e por alterarem de forma prolongada a rotina das estruturas de saúde e a concentração dos esforços nas áreas de tratamento dedicadas à emergência decorrente⁶².

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde, a pandemia da covid-19 aumentou consideravelmente o ônus da RAM na medida em que contribuiu para o aumento das infecções por patógenos multirresistentes, para a perda de eficácia de algumas classes de antibióticos utilizados para tratar infecções graves (exemplo os carbapenemos e a colistina) e para o aumento estrondoso dos custos de saúde⁶³.

Nessa conjuntura, há que destacar o impacto negativo do aumento exponencial na produção de resíduos hospitalares na saúde e no ambiente, com reflexos nefastos na RAM⁶⁴.

As emergências de saúde pública em geral, e a da covid-19 em particular, levaram a que globalmente se descurassem outros problemas de saúde e de saúde pública, conduzindo a retrocessos e a perdas dos ganhos em saúde verificados nas últimas décadas, inclusivamente na luta contra a RAM^{30,65}.

Adoção de políticas e implementação de programas para a RAM

As barreiras à formulação de políticas e à adoção e à implementação de programas de gestão dos antimicrobianos, na saúde humana e animal, são amplamente reconhecidas como um fator que favorece a RAM. Dentro dessas barreiras, destacam-se: a falta de liderança das instituições com responsabilidade na matéria na elaboração e na implementação de políticas multissetoriais direcionadas para o bom uso dos antimicrobianos; a comercialização de antimicrobianos defeituosos, falsificados ou inativos devido a armazenamento defeituoso; a abordagem sindrômica de síndromes febris, particularmente em países de média e baixa renda – desde protocolos clínicos e procedimentos padronizados para o uso racional dos antibióticos quer na clínica humana, quer na veterinária –; a fraca implementação das boas práticas de prevenção e controle de infecção (tanto na comunidade como nas estruturas de saúde); a vigilância epidemiológica limitada não só do consumo de antimicrobianos como também dos resultados dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos; a indisponibilidade de meios de diagnóstico que permitam a identificação do agente infeccioso e respectivo teste de sensibilidade aos antimicrobianos; e os comportamentos de risco da população com recurso frequente e desnecessário à automedicação com antimicrobianos⁶⁶⁻⁶⁷.

Outro aspecto importante para o aparecimento e a disseminação da RAM prende-se com a gestão inadequada dos resíduos hospitalares, entre os quais, os antimicrobianos e os produtos biológicos infectados e a sua eliminação no ambiente, favorecendo a contaminação ambiental e a propagação da RAM.

De referir ainda, com frequência, a inexistência de legislação e de regulamentação da comercialização e prescrição de antimicrobianos tanto no setor humano quanto na veterinária.

Outra barreira na gestão dos programas de RAM advém da abordagem desintegrada, em silos, fundamentalmente pelo setor da saúde humana e animal, sem o envolvimento e o compromisso das outras áreas afins como o ambiente, a indústria ou o comércio, finanças, entidades de regulação, educação, entre outros.

Apesar de várias décadas de recomendações de autoridades nacionais e organizações internacionais, a implementação de políticas eficazes de prevenção da RAM tem sido lenta e inconsistente. A RAM tem aumentado inexoravelmente em todo o mundo nas últimas décadas e é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), pela Organização Mundial de Saúde Animal (OIE-WOAH) e pela Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO) como uma das ameaças mais sérias à saúde global, à segurança alimentar, ao crescimento econômico e ao desenvolvimento sustentável.

RAM como sindemia glocal

As características centrais de uma sindemia incluem: o *clustering* de dois ou mais problemas de saúde em contextos específicos; e a interação entre esses problemas potenciada por mecanismos políticos, sociais, econômicos, psicológicos, comportamentais, ambientais e biológicos. Reconhecemos que as manifestações sindêmicas de um mesmo problema de saúde, mesmo de carácter global, diferem em contextos diversos, daí a sua natureza glocal⁶⁸⁻⁷².

A rede complexa de interações subjacentes à RAM com outras doenças – transmissíveis e não transmissíveis –, contextos ambientais e socioeconômicos desfavoráveis, associada ao seu potencial epidêmico, demonstra, de forma inequívoca, o carácter sindêmico da RAM.

O nosso argumento é que, apesar da multidimensionalidade da determinação da RAM, a falta de consideração pela natureza sindêmica da RAM tem sido um dos fatores limitantes da efetividade das medidas tomadas. Como vimos, a RAM interage de forma sindêmica com outras emergências de saúde pública de relevância glocal: alterações climáticas, doenças transmissíveis, doenças não transmissíveis e malnutrição em contextos políticos e socioeconômicos diversos³⁰.

A adoção de uma abordagem sindêmica resultaria no reconhecimento da RAM como interagindo de forma inegável com emergências de saúde pública de relevância glocal que agravam determinantes específicos da própria RAM, como: uso inadequado e excessivo de antimicrobianos na saúde humana e animal; comercialização de antimicrobianos defeituosos ou falsificados; regulação inadequada dos mercados de medicamentos; descoordenação de políticas intersetoriais; circulação de antimicrobianos e germes resistentes nos alimentos e no meio ambiente; falta regulação da produção agropecuária resultando em condições de higiene, saneamento, tratamento da produção doméstica ou industrial, e dos resíduos dessa produção deficientes; ausência de vigilância, monitorização e de informação, resultando em pouca exigência por parte do público; políticas rendidas a lóbis de interesses comerciais e industriais poderosos^{51,73,74}.

Argumentar e perspectivar a RAM como uma sindemia glocal serve como ferramenta para responsabilizar instituições internacionais, governos e gestores locais, comunidades e cidadãos no desenho de respostas efetivas e na apropriação dessas mesmas respostas e seus resultados. As respostas devem: refletir os ideais do “globalismo” já referidos: “uma crença na interdependência universal e intercâmbio internacional que abre novos caminhos para a prosperidade”⁹; integrar conceitos como “Uma Saúde” e saúde planetária¹⁰; sublinhar a intensa interação entre o global e o local; estar enraizada no “aqui” e no “agora” da nossa vida cotidiana, em domínios como a política, a economia, a cultura,

a família e a comunidade; envolver um processo de “aprendizagem mútua e de inovação reversa”¹³⁻¹⁵; contribuindo para abordagens que enfatizem a interdependência dos ODS e contribuam para o desenvolvimento sustentável, prevenindo a emergência e a disseminação da RAM e salvaguardando o escasso armamentário antibiótico para o fim a que se destina – tratar as doenças infecciosas humanas e animais.

Agradecimentos

O GHTM (UID/Multi/04413/2019) é financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia de Portugal.

Conflitos de interesses

Não houve.

Referências

1. Roth S. Research Guides: Systematic Reviews & Other Review Types: What is a Rapid Review? [Internet]. University Libraries. [cited 2022 Jan 5]. Available at: <https://guides.temple.edu/c.php?g=78618&p=4156608>
2. Gajdács M, Urbán E, Stájer A, Baráth Z. Antimicrobial Resistance in the Context of the Sustainable Development Goals: A Brief Review. *Eur J Investig Health Psychol Educ.* 2021;11(1):71-82. doi: 10.3390/ejihpe11010006
3. Jasovský D, Littmann J, Zorzet A, Cars O. Antimicrobial resistance—a threat to the world’s sustainable development. *Ups J Med Sci.* 2016;121(3):159-64, doi: 10.1080/03009734.2016.1195900
4. Nilsson M, Griggs D, Visbeck M. Policy: Map the interactions between Sustainable Development Goals. *Nature.* 2016;534(7607):320-2. doi: 10.1038/534320a
5. Di Marco M, Baker ML, Daszak P, De Barro P, Eskew EA, Godde CM, et al. Opinion: Sustainable development must account for pandemic risk. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(8):3888-92. doi: 10.1073/pnas.2001655117
6. Forman S, Hungerford N, Yamakawa M, Yanase T, Tsai HJ, Joo YS, et al. Climate change impacts and risks for animal health in Asia. *Rev Sci Tech Off Int Epiz.* 2008;27(2):581-97. doi: 10.20506/rst.27.2.1814

7. Hanspach J, Abson DJ, Collier NF, Dorresteijn I, Schultner J, Fischer J. From trade-offs to synergies in food security and biodiversity conservation. *Front Ecol Environ*. 2017;15(9):489-94. doi: 10.1002/fee.1632
8. Springmann M, Clark M, Mason-D’Croz D, Wiebe K, Bodirsky BL, Lassaletta L, et al. Options for keeping the food system within environmental limits. *Nature*. 2018;562:519-25. doi: 10.1038/s41586-018-0594-0
9. Horton R. Offline: The death and rebirth of globalism. *Lancet*. 2018;392(10152):996. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32331-6
10. Correia T, Daniel-Ribeiro CT, Ferrinho P. Calling for a planetary and one health vision for global health. *One Health*. 2021;13:100342. doi: 10.1016/j.onehlt.2021.100342
11. Kickbusch I, Liu A. Global health diplomacy-reconstructing power and governance. *Lancet*. 2022;399(10341):2156-66. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00583-9
12. Kornprobst M, Strobl S. Global health: an order struggling to keep up with globalization. *Int Aff*. 2021;97(5):1541-58. doi: 10.1093/ia/iiab092
13. Crisp N. Turning the world upside down: the search for global health in the 21st century. London: Royal Society of Medicine Press; 2010.
14. Crisp N. Mutual learning and reverse innovation—where next? *Global Health*. 2014;10:14. doi: 10.1186/1744-8603-10-14
15. Syed SB, Dadwal V, Martin G. Reverse innovation in global health systems: towards global innovation flow. *Global Health*. 2013;9:36. doi: 10.1186/1744-8603-9-36
16. Costello A, Abbas M, Allen A, Ball S, Bell S, Bellamy R, et al. Managing the health effects of climate change. *Lancet*. 2009;373(9676):1693-733. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60935-1
17. Watts N, Adger N, Agnolucci P, Blackstock J, Byass P, Cai W, et al. Lancet Commission on Health and Climate Change: Policy Responses to Protect Public Health. *Lancet*. 2015;386(10006):1861-914.
18. Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, Atkins VJ, Baker PI, Bogard JR, et al. The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: Lancet Commission report. *Lancet*. 2019;393(10173):791-846. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)32822-8. Erratum in: *Lancet*. 2019 Feb 23;393(10173):746.
19. Abubakar I, Aldridge RW, Devakumar D, Orcutt M, Burns R, Barreto ML, et al. The UCL–Lancet Commission on Migration and Health: the health of a world on the move. *Lancet*. 2018;392(10164):2606-54.
20. Whitmee S, Haines A, Beyrer C, Boltz F, Capon AG, Souza Dias BF, et al. The Rockefeller Foundation - Lancet Commission on Planetary Health: Safeguarding human health in the Anthropocene epoch. *Lancet*. 2015;386(10007):1973-2028. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60901-1

21. McMichael C. Human mobility, climate change, and health: unpacking the connections. *Lancet Planetary Health*. 2020;4(6):E217-18. doi: 10.1016/S2542-5196(20)30125-X
22. Cavallaro F, Galati OI, Nocera S. Climate change impacts and tourism mobility: A destination-based approach for coastal areas. *Int J Sustain Transp*. 2021;15(6):456-73. doi: 10.1080/15568318.2020.1762951
23. Vavrus S, Ruddiman WF, Kutzbach JE. Climate Model Tests of the Anthropogenic Influence on Greenhouse-induced Climate Change: the Role of Early Human Agriculture, Industrialization, and Vegetation Feedbacks. *Quat Sci Rev*. 2008;27(13-14):1410-25. doi: 10.1016/j.quascirev.2008.04.011
24. Chigbo A, Nnaji M, Nnaji CC, Nwozor C. Industrialization and its Backlash: Focus on Climate Change and its Consequences. *J Environ Sci Technol*. 2016;9:301-16. doi: 10.3923/jest.2016.301.316
25. Ahmed F, Ali I, Kousar S, Ahmed S. The environmental impact of industrialization and foreign direct investment: empirical evidence from Asia-Pacific region. *Environ Sci Pollut Res*. 2022;29(20):29778-92. doi: 10.1007/s11356-021-17560-w
26. Brockhaus M, Di Gregorio M, Djoudi H, Moeliono M, Pham TT, Wong GY. The forest frontier in the Global South: Climate change policies and the promise of development and equity. *Ambio*. 2021;50(12):2238-55. doi: 10.1007/s13280-021-01602-1
27. Bailey R, Froggatt A, Wellesley L. Livestock – Climate Change’s Forgotten Sector: Global Public Opinion on Meat and Dairy Consumption [Internet]. London: Chatham House; 2014 [cited 2022 Jan 5]. Available at: <https://www.chathamhouse.org/publication/livestock-climate-change-forgotten-sector-global-publicopinion-meat-and-dairy>
28. Robinson JM, Aronson J, Daniels CB, Goodwin N, Liddicoat C, Orlando L, et al. Ecosystem restoration is integral to humanity’s recovery from COVID-19. *Lancet Planet Health*. 2022;6(9):e769–73. doi: 10.1016/S2542-5196(22)00171-1
29. Hedman HD, Vasco KA, Zhang L. A Review of Antimicrobial Resistance in Poultry Farming within Low-Resource Settings. *Animals (Basel)*. 2020;10(8):1264. doi: 10.3390/ani10081264
30. MacIntyre CR, Bui CM. Pandemics, public health emergencies and antimicrobial resistance - putting the threat in an epidemiologic and risk analysis context. *Arch Public Health*. 2017;75:54. doi: 10.1186/s13690-017-0223-7
31. Landrigan PJ, Stegeman JJ, Fleming LE, Allemand D, Anderson DM, Backer LC, et al. Human Health and Ocean Pollution. *Ann Glob Health*. 2020;86(1):151. doi: 10.5334/aogh.2831
32. Slavin P. Climate and famines: a historical reassessment. *WIREs Clim Change*. 2016;7:433-47. doi: 10.1002/wcc.395

33. Harrington LJ, Wolski P, Pinto I, Ramarosandratana AM, Barimalala R, Vautard R, et al. Attribution of severe low rainfall in southern Madagascar, 2019-21 [Internet]. World Weather Attribution. 2021 [cited 2022 Jan 5]. Available at: https://www.worldweatherattribution.org/wp-content/uploads/ScientificReport_Madagascar.pdf
34. Hosonuma N, Herold M, De Sy, Fries RS, Brockhaus M, Verchot L, et al. An assessment of deforestation and forest degradation drivers in developing countries. *Environ Res Lett.* 2012;7:044009. doi: 10.1088/1748-9326/7/4/044009.
35. Mora C, McKenzie T, Gaw IM, Dean JM, von Hammerstein H, Knudson TA, et al. Over half of known human pathogenic diseases can be aggravated by climate change. *Nat Clim Chang.* 2022;12(9):869-75. doi: 10.1038/s41558-022-01426-1
36. Mendenhall E, Singer M. The global syndemic of obesity, undernutrition, and climate change. *Lancet.* 2019;393(10173):741. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30310-1
37. Fall CH. Fetal malnutrition and long-term outcomes. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2013;74:11-25. doi: 10.1159/000348384
38. Ojo T, Ruan C, Hameed T, Malburg C, Thunga S, Smith J, et al. HIV, Tuberculosis, and Food Insecurity in Africa—A Syndemics-Based Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(3):1101. doi: 10.3390/ijerph19031101
39. Spellberg B, Taylor-Blake B. On the exoneration of Dr. William H. Stewart: debunking an urban legend. *Infect Dis Poverty.* 2013;2(1):3. doi: 10.1186/2049-9957-2-3
40. Årdal C, Balasegaram M, Laxminarayan R, McAdams D, Outterson K, Rex JH, et al. Antibiotic development – economic, regulatory and societal challenges. *Nat Rev Microbiol.* 202;18(5):267-74. doi: 10.1038/s41579-019-0293-3
41. Coates MM, Kintu A, Gupta N, Wroe EB, Adler AJ, Kwan GF, et al. Burden of non-communicable diseases from infectious causes in 2017: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(12):e1489-e1498. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30358-2
42. Baker RE, Mahmud AS, Miller IF, Rajeev M, Rasambainarivo F, Rice BL, et al. Infectious disease in an era of global change. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20(4):193-205. doi: 10.1038/s41579-021-00639-z
43. Daszak P, Keusch GT, Phelan AL, Johnson CK, Osterholm MT. Infectious Disease Threats: A Rebound To Resilience. *Health Aff.* 2021;40(2):204-11.
44. Comella-Del-Barrio P, De Souza-Galvão ML, Prat-Aymerich C, Domínguez J. Impact of COVID-19 on Tuberculosis Control. *Arch Bronconeumol.* 2021;57:5-6. doi: 10.1016/j.arbres.2020.11.016

45. Cronin AM, Railey S, Fortune D, Wegener DH, Davis JB. Notes from the Field: Effects of the COVID-19 Response on Tuberculosis Prevention and Control Efforts - United States, March-April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(29):971-972. doi: 10.15585/mmwr.mm6929a4
46. The Global Found. Mitigating the Impact of Covid-19 on Countries Affected by HIV Tuberculosis, and Malaria [Internet]. Geneva: The Global Found; 2020 [cited 2022 Jan 5]. Available at: https://www.theglobalfund.org/media/9819/covid19_mitigatingimpact_report_en.pdf
47. Alene KA , Wangdi K, Clements AC. Impact of the COVID-19 Pandemic on Tuberculosis Control: An Overview. *Trop Med Infect Dis.* 2020;5(3):123. doi:10.3390/tropicalmed5030123.
48. Roser M, Ritchie H, Spooner F. Burden of Disease. *Our World in Data* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jan 5] Available at: <https://ourworldindata.org/burden-of-disease>
49. Kelley PW. Antimicrobial resistance in the age of noncommunicable diseases. *Rev Panam Salud Publica.* 2011;30(6):515-8.
50. Rook G, Bäckhed F, Levin BR, McFall-Ngai MJ, McLean AR. Evolution, human-microbe interactions, and life history plasticity. *Lancet.* 2017;390(10093):521-30. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30566-4
51. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet.* 2016;387(10014):176-87. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00473-0
52. Simões AS, Couto I, Toscano C, Gonçalves E, Póvoa P, Viveiros M, et al. Prevention and Control of Antimicrobial Resistant Healthcare-Associated Infections: The Microbiology Laboratory Rocks! *Front Microbiol.* 2016;7:855. doi: 10.3389/fmicb.2016.00855
53. Rozman U, Pušnik M, Kmetec S, Duh D, Šostar Turk S. Reduced Susceptibility and Increased Resistance of Bacteria against Disinfectants: A Systematic Review. *Microorganisms.* 2021;9(12):2550. doi: 10.3390/microorganisms9122550
54. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
55. Organisation for Economic Co-operation and Development. Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More. Paris: OECD Health Policy Studies, OECD Publishing; 2018. doi: 10.1787/9789264307599-en
56. Ikimiukor OO, Odih EE, Donado-Godoy P, Okeke IN. A bottom-up view of antimicrobial resistance transmission in developing countries. *Nature microbiology.* 2022;7(6):757-65. doi: 10.1038/s41564-022-01124-w

57. Belas A, Menezes J, Gama LT, Pomba C. Sharing of Clinically Important Antimicrobial Resistance Genes by Companion Animals and Their Human Household Members. *Microb Drug Resist.* 2020;26(10):1174-85. doi: 10.1089/mdr.2019.0380
58. European Union. Regulation (Eu) 2019/6 of the European Parliament and of The Council of 11 December 2018 on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC. *Official Journal of the European Union.* 2019 Jan 7.
59. US Food & Drug Administration. Timeline of FDA Action on Antimicrobial Resistance. Food and Drug Administration. 2019.
60. World Health Organization. Guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. Geneva: WHO; 2017.
61. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration [Docket No. FDA-2016-D-2635]. The Judicious Use of Medically Important Antimicrobial Drugs in Food Producing Animals; Establishing Appropriate Durations of Therapeutic Administration; Request for Comments. Food and Drug Administration; 2016.
62. Organização Pan-Americana da Saúde. A resistência aos antimicrobianos, fomentada pela pandemia de COVID-19. Informe de política, novembro de 2021. Preparado pelo Programa Especial de RAM da OPAS no âmbito do projeto “Trabalhando Juntos para Combater a Resistência Antimicrobiana” liderado pela Aliança Tripartite FAO-OIE-OPAS com apoio financeiro da EU.
63. World Health Organization. Global analysis of healthcare waste in the context of COVID-19: status, impacts and recommendations. Geneva: WHO; 2022.
64. D’Accolti M, Soffritti I, Mazzacane S, Caselli E. Fighting AMR in the Healthcare Environment: Microbiome-Based Sanitation Approaches and Monitoring Tools. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7):1535. doi: 10.3390/ijms20071535
65. Wilder-Smith A, Osman S. Public health emergencies of international concern: a historic overview. *J Travel Med.* 2020;27(8):taaa227. doi: 10.1093/jtm/taaa227
66. Pinto Ferreira J, Battaglia D, Dorado García A. Achieving Antimicrobial Stewardship on the Global Scale: Challenges and Opportunities. *Microorganisms.* 2022;10(8):1599. doi: 10.3390/microorganisms10081599
67. Umair M, Mohsin M, Sönksen UW, Walsh TR, Kreienbrock L, Laxminarayan R. Measuring Antimicrobial Use Needs Global Harmonization. *Global challenges (Hoboken, NJ).* 2021;5(10):2100017. doi: 10.1002/gch2.202100017
68. Singer MC, Clair S. Syndemics and public health: reconceptualizing disease in bio-social context. *Med Anthropol Q.* 2003;17:423-41.

69. Singer MC. Introduction to syndemics: a systems approach to public and community health. San Francisco: Jossey-Bass; 2009.
70. Singer M, Bulled N, Ostrach B, Mendenhall E. Syndemics and the biosocial conception of health. *Lancet*. 2017;389(10072):941-50.
71. Mendenhall E. Syndemics: a new path for global health research. *Lancet*. 2017;389(10072):889-91.
72. Mendenhall E, Kohrt B, Norris S, Ndeti D, Prabhakaran D, et al. Non-communicable disease syndemics: poverty, depression, and diabetes among low-income populations. *Lancet*. 2017; 389(10072):951-63.
73. Chatterjee A, Modarai M, Naylor NR, Boyd S, Atun R, Barlow J, et al. Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:e368-78.
74. Fletcher S. Understanding the contribution of environmental factors in the spread of antimicrobial resistance. *Environ Health Prev Med*. 2015;20(4):243-52.