

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO - UNISAGRADO

DANIELY YUKIMI YAMADA MEDEIROS ALVES

DETERMINANTES GENÉTICOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA EM PRODUTOS
DE ORIGEM ANIMAL

BAURU

2022

DANIELY YUKIMI YAMADA MEDEIROS ALVES

DETERMINANTES GENÉTICOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA EM PRODUTOS
DE ORIGEM ANIMAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como parte dos requisitos para obtenção do
título de bacharel em Biomedicina – Centro
Universitário Sagrado Coração.

Orientadora: Prof.^a Dra. Ana Carolina Polano
Vivan.

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

A474d

Alves, Daniely Yukimi Yamada Medeiros

Determinantes genéticos de resistência bacteriana em produtos de origem animal / Daniely Yukimi Yamada Medeiros Alves. -- 2022.
33f. : il.

Orientadora: Prof.^a Dra. Ana Carolina Polano Vivan

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) -
Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP

1. Genes de resistência bacteriana. 2. Produtos de origem animal. 3. Antimicrobianos. 4. Saúde pública. I. Vivan, Ana Carolina Polano. II. Título.

DANIELY YUKIMI YAMADA MEDEIROS ALVES

DETERMINANTES GENÉTICOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA EM PRODUTOS
DE ORIGEM ANIMAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como parte dos requisitos para obtenção do
título de bacharel em Biomedicina – Centro
Universitário Sagrado Coração.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof.^a Dra. Ana Carolina Polano Vivan (Orientadora)
Centro Universitário Sagrado Coração

Prof.^a Dra. Ana Paula Cerino Coutinho
Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico este trabalho à minha mãe, que sempre me apoiou em tudo. Agradeço eternamente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha mãe, Marina Kazue Yamada, por ter me dado tanto apoio, amor e carinho durante toda a minha vida e por sempre ter acreditado no meu potencial e nos meus sonhos, participando assim, da realização desta conquista, depois de diversas pedras enfrentadas no caminho.

Agradeço também a minha orientadora Prof.^a Dra. Ana Carolina Polano Vivan por ter me guiado e orientado em todas as etapas deste trabalho. Por ter tido paciência por todos os desabafos e até ter me apoiado na mudança de tema, além de sempre estar disponível quando precisava. Sou imensamente grata por todos os momentos compartilhados, desde as aulas, iniciação científica e os estágios. Terá sempre um espaço especial no meu coração.

A Prof.^a Dra. Ana Paula Cerino Coutinho por ter aceitado ser minha banca do TCC, podendo contribuir com todo o seu conhecimento na avaliação deste trabalho. Fico imensamente feliz por ter sua participação em alguma etapa da minha graduação, fora d sala de aula e o estágio.

Agradeço também a todos os professores do UNISAGRADO por todos os ensinamentos passados e suporte necessário durante a graduação. Além da instituição que proporcionou diversas oportunidades de aprendizado e acolhimento.

Por fim, agradeço à Ana Luisa Ghiraldelli de Lima, Bárbara Gasparini Bernardes, Camilla Nagasawa Maitland e a Letícia Oliveira Baptista de Carvalho, por estarem comigo desde o início da graduação, compartilhando momentos que ficarão guardados na minha memória e espero nunca perder contato. Agradeço também aos amigos de estágio André Luis Afonso de Souza, Beatriz Furtado Pegatin, Livia Pascolato Lizzabello e a Stephane da Silva Alves, por todo o companheirismo durante este último ano.

“Um leitor vive mil vidas antes de morrer. O homem que nunca lê vive apenas uma”
(GEORGE R.R. Martin, 2012).

RESUMO

Desde o desenvolvimento dos antimicrobianos, estes têm sido usados como mediadores para tratar infecções bacterianas. Porém, seu uso indiscriminado em humanos e animais, tem ocasionado uma pressão seletiva em bactérias e a disseminação de genes de resistência contra esses medicamentos. O uso indiscriminado em animais de criação como frango, suíno, bovino e peixe, como terapia empírica e promoção de crescimento, se tornou um problema, devido à fácil transmissão de genes de resistência de animais para humanos a partir do contato ou consumo desses alimentos. As bactérias podem apresentar mecanismos de resistência intrínseco ou extrínseco como forma de sobreviver à ação dos antibióticos. Em vista disso, o objetivo deste trabalho foi relatar os principais determinantes genéticos de resistência bacteriana encontrados em animais de criação e para isso foi realizado um levantamento bibliográfico reunindo diversos artigos sobre o tema. Dentre os mecanismos citados na literatura, os mais comuns são as enzimas betalactamases, responsáveis por hidrolisar antibióticos betalactâmicos, além de alterações nas bombas de efluxo ou na permeabilidade bacteriana. Os genes responsáveis pela expressão de resistência mais comumente relatados são TEM-1, SHV-1, CTX-M-2, CTX-M-15, gyrA, gyrB, cmeA e QnrA, os quais estão associados com a disseminação de infecções no mundo todo. Esses genes podem ser encontrados em *Escherichia coli*, *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp. e *Klebsiella pneumoniae*. O desenvolvimento de bactérias resistentes tem dificultado o tratamento eficaz de infecções hospitalares e se tornou um problema de saúde pública global, tendo em vista que não há produção de novos antimicrobianos e os que existem, em grande parte, não conseguem efetuar sua ação, assim as bactérias sobrevivem e continuam infectando o indivíduo, aumentando, assim a morbidade e em casos mais graves, levar ao óbito. Para tanto, se faz necessário restrições e fiscalizações por órgãos competentes sobre o uso de antimicrobianos em animais, como em alguns países, que já adotaram diretrizes que restringem ou proíbem uso de determinadas classes de antimicrobianos na agroveterinária.

Palavras-chave: Genes de resistência bacteriana. Produtos de origem animal. Antimicrobianos.

Saúde pública.

ABSTRACT

Since the first antimicrobial production, these medications have been used as mediators for bacterial infections. However, its indiscriminate use in both humans and animals have been causing a selective pressure on bacteria, as well as spreading resistance genes against them. The indiscriminate use in breeding animals, such as poultry, cattle, fish and swine, as an empiric therapy and growth promoters, has become an issue due to an easy transmission of resistance gene from animals to humans after being in touch or ingesting these food. Bacteria can present intrinsic or extrinsic resistance mechanisms as a way of surviving antibiotic effects. With that in mind, the objective of this work was to report the main genetic determinants of bacterial resistance found in animal and for that we conducted a bibliographic search gathering several articles about the theme. The most common defense mechanisms found in the literature are beta lactamases enzymes, which are responsible for hydrolyzing beta-lactam antibiotics, besides altering the efflux bomb or bacterial permeability. The most commonly reported genes responsible for expressing this resistance are SHV-1, CTX-M-2, CTX-M-15, gyrA, gyrB, cmeA and QnrA, which are associated with infection spread worldwide. These genes can be found in *Escherichia coli*, *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp. and *Klebsiella pneumoniae*. The emergence of resistant bacteria has made treating hospital infections more difficult and it became a global public health problem, since there are no new antimicrobial drugs being produced and most of the ones that already exist cannot be effective. Therefore, the bacteria survive and continue infecting hosts, increasing people's morbidity rate or even death in more serious cases. For this purpose, it is necessary more restrictions and inspections by appropriate agencies about the antimicrobial use in animals, similar to other countries that have already adopted guidelines that restrict or forbid the use of some antimicrobial groups in agroveter.

Keywords: Bacterial resistance genes. Animal-based products. Antimicrobial. Public Health.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	DESENVOLVIMENTO	12
2.1	JUSTIFICATIVA	12
2.2	OBJETIVOS	12
2.2.1	Objetivo geral	12
2.2.2	Objetivos específicos	12
2.3	METODOLOGIA.....	12
2.4	REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.4.1	Uso de antimicrobianos	13
2.4.2	Desenvolvimento de resistência bacteriana	15
2.4.3	Mecanismos de resistência	17
2.4.4	Mecanismos de resistência a antimicrobianos encontrados em animais de criação	20
2.4.4.1	Resistência a beta lactâmicos e carbapenêmicos	21
2.4.4.2	Resistência a fluoroquinolonas	24
2.4.5	Uso de antibióticos na agroveterinária e seus efeitos no ambiente hospitalar	25
2.4.6	Estratégias de contenção da disseminação da resistência bacteriana	26
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
	REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de antimicrobianos naturais e sintéticos para tratamento de infecções teve seu auge entre 1930 e 1980, tendo uma diminuição em sua produção nos anos decorrentes. Os antibióticos são substâncias químicas produzidas naturalmente, por meio de bactérias e fungos, ou sinteticamente, e, idealmente, sem ocasionar efeitos tóxicos nas células humanas. Como a toxicidade seletiva é um conceito nem sempre atingível, algumas classes permanecem com relativa ação deletéria a determinados órgãos em doses elevadas. Tais medicamentos são divididos em duas grandes classes: amplo e de pequeno espectro. Antibióticos de amplo espectro são usados para tratar infecções de variadas espécies de bactérias, enquanto os de pequeno espectro são direcionados para espécies específicas (DROPA, 2013; ZAGUI, 2019).

O primeiro antibiótico descrito, ao acaso, foi a penicilina, por meio dos experimentos de Alexander Fleming, produzida naturalmente pelo fungo *Penicillium chrysogenum*. Anos seguintes, diversos outros antimicrobianos foram sendo desenvolvidos e usados como terapia empírica em infecções bacterianas. Contudo, o uso frequente desses medicamentos pode ser a principal causa de seleção de cepas bacterianas resistentes, sendo o motivo mais decorrente de infecções relacionadas à saúde (IRAS) (DROPA, 2013; LEE, 2018; PARTRIDGE *et al.*, 2018).

A resistência antimicrobiana é a capacidade que a bactéria tem de se proteger e sobreviver a exposições aos antimicrobianos. É adquirida através de mutações e recombinações genéticas, que quando expostas em humanos e animais, impulsiona uma pressão seletiva que estimula o crescimento de bactérias com genes naturais de resistência ou sua aquisição por isolados suscetíveis, sendo correlacionada com a existência de bactérias multirresistentes na comunidade e infecções hospitalares. As bactérias Gram negativas, principalmente *Escherichia coli*, são os patógenos que apresentam maior potencial de disseminação da resistência microbiana (DROPA, 2013; PARTRIDGE *et al.*, 2018, SONCINI, 2021).

Atualmente algumas pesquisas sugerem que genes de resistência são encontrados em cepas bacterianas isoladas em animais de produção alimentícia, destinados ao consumo humano, como em suínos, bovinos e principalmente em frangos. Tal fato é decorrente da introdução dos antimicrobianos na dieta do animal, como melhoria no desempenho da produção em diversas etapas do processo, desde sua criação até a redução do tempo de abate.

Neste caso, alguns dos medicamentos usados fazem parte das mesmas classes medicinais usadas em humanos, como beta-lactâmicos, quinolonas, sulfonamidas, glicopeptídeos e tetraciclina. O uso indiscriminado desses antibióticos é largamente disseminado no meio zoonótico e os genes de mecanismos de resistência são transmitidos facilmente às bactérias da microbiota humana, devido ao aumento do consumo de produtos de origem animal. Dessa forma, destaca-se a preocupação sobre o desenvolvimento de uma resistência cruzada e agravamento de infecções decorrentes dessas bactérias multirresistentes (DROPA, 2013; KOGA *et al.*, 2015; LAZARUS *et al.*, 2015; SONCINI, 2021).

Com base na disseminação facilitada de mecanismos de resistência, este trabalho faz um apanhado geral dos principais mecanismos genéticos de resistência encontrados em bactérias presentes nos animais destinados ao consumo humano.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 JUSTIFICATIVA

A resistência aos antimicrobianos é um desafio de saúde pública mundial, tendo em vista que o desenvolvimento de novos antimicrobianos não acompanha a velocidade da disseminação de genes de resistência bacterianos. Por isso, se faz necessário realizar estudos sobre os mecanismos de resistência encontrados em cepas clínicas e em animais, e monitorar sua correlação, para moderar e combater a disseminação de bactérias multirresistentes.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo geral

Descrever os principais determinantes genéticos de resistência bacteriana encontrados em produtos de origem animal destinados ao consumo humano.

2.2.2 Objetivos específicos

- Realizar uma revisão de literatura acerca dos antimicrobianos empregados na agroveterinária;
- Compilar os principais mecanismos de resistência bacterianos já descritos em cepas isoladas de produtos animais;
- Correlacionar o uso de antibióticos na criação de animais com o aumento nas taxas de disseminação de resistência bacteriana hospitalar e/ou na comunidade;
- Discutir estratégias para o controle dessa disseminação.

2.3 METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado por meio de levantamentos bibliográficos qualitativos e descritivos, agrupando artigos científicos com a temática de mecanismos de resistência encontrados em micro-organismos presentes em animais de criação. Para tal, a pesquisa teve

como fundamento as bases de dados SciELO (Scientific Eletronic Library Online), PubMed (United States National Library of Medicine), Google acadêmico (Scholar Google), periódicos da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), das quais foram selecionados artigos dos últimos 20 anos, nos idiomas português, espanhol e inglês, dando preferência aos trabalhos mais atuais sobre o tema. Foram utilizadas as palavras-chave: mecanismos de resistência, resistência bacteriana e animais de criação.

2.4 REVISÃO DE LITERATURA

2.4.1 Uso de antimicrobianos

Os antimicrobianos são substâncias químicas produzidas naturalmente, por fungos e bactérias (antibióticos), ou de forma sintética. São usados no tratamento de infecções em humanos e animais. Seu mecanismo de ação idealmente não deve causar nenhum dano às células humanas, apresentando assim, seletividade para as células bacterianas (no caso dos antibacterianos), sendo responsáveis por impedir o crescimento ou a morte desses microrganismos. Essas substâncias são divididas em duas classes: amplo espectro, os quais são usados para combater uma variedade de espécies de bactérias; e pequeno espectro, que atua sobre espécies específicas (BEZERRA *et al.*, 2017; ZAGUI, 2019).

Alguns antibióticos são usados amplamente não só no ambiente clínico em humanos, mas também como ação terapêutica na agroveterinária. O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) define que medicamentos, promotores de crescimento, auxiliares na produção animal, substâncias utilizadas como prevenção, cura ou tratamento são produtos de uso veterinário. O primeiro relato científico sobre o uso de antimicrobianos em animais aconteceu em 1949. Se referia a um estudo realizado sobre os benefícios do uso subterapêutico de clortetraciclina em aves, as quais permitiram aprimorar o crescimento e qualidade de vida dos animais (BEZERRA *et al.*, 2017; SILVA, 2019).

Os primeiros antimicrobianos utilizados na ração de animais foram a bacitracina, estreptomicina, tilosina, penicilina e oxitetraciclina. Geralmente os antimicrobianos usados em animais são os mesmos que os usados em humanos, porém alguns foram desenvolvidos especificamente para a produção e saúde animal, como ceftiofur, tiamulina, tilmicosin, tilosina e tulatromicina. A partir disso, o uso desses antibióticos na dieta de animais de criação se tornou frequente, com doses subterapêuticas em aditivos alimentares, tendo em vista a

melhoria em todos os processos envolvidos no cuidado desses animais. Alguns dos antibióticos usados atualmente incluem lincosamidas, macrolídeos, sulfonamidas e trimetropina, como mostra o quadro 1 (BEZERRA *et al.*, 2017; SILVA, 2019).

Quadro 1 - Uso de antibióticos em animais.

Antibióticos	Animais de criação
Ceftiofur	Suínos
Bacitracina	Aves, bovinos e suínos
Eritromicina	Suínos, aves e peixes
Tilosina	Suínos, aves e peixes
Lincomicina	Suínos, aves e peixes
Florfenicol	Suínos
Flavomicina	Suínos, aves e peixes
Enramicina	Aves e suínos
Halquinol	Aves e suínos
Tiamulina	Suínos, aves e bovinos

Fonte: Modificado a partir de Camila de Paula Dias (2018).

O consumo de produtos de origem animal tem aumentado nas últimas décadas e segundo a Organização das Nações Unidas (ONU), a tendência é continuar crescendo até 2050. As principais carnes envolvidas neste processo são especialmente de frango, mas também de bovino, peixe e suíno. Esse aumento elevou a necessidade de produção cada vez maior de produtos cárneos, e com isso, o uso de medicamentos veterinários também aumentou para acompanhar esta demanda e melhorar a eficiência na criação. Os antibióticos, além de serem usados como promotores de crescimento, reduzem a conversão, pelas bactérias, dos aminoácidos em toxinas como indol, amoníaco e trimetilaminas, além de diminuir a síntese de toxinas bacterianas, assim eleva a disponibilidade de aminoácidos para o desenvolvimento dos animais (DIAS, 2018; SILVA, 2019; SONCINI, 2021).

O uso indiscriminado dos antibióticos para garantir vantagens na produção de animais, apresenta sérios riscos de seleção de bactérias multirresistentes aos antimicrobianos, através da promoção de um ambiente de pressão seletiva, resultando em bactérias capazes de sobreviver a condições adversas para seu crescimento (SILVA 2019; SONCINI, 2021).

A liberdade para se usar alguns compostos antimicrobianos para o tratamento animal, não significa que possam ser incorporadas como promotores de crescimento. Assim, alguns países têm controlado e proibido o uso de antibióticos em animais, para diminuir a incidência e disseminação de bactérias resistentes. Dinamarca e Suécia impuseram políticas com intuito de regular o uso, já a União Europeia proibiu a venda dos antimicrobianos. Os Estados Unidos, diferentemente, foi regulando aos poucos, até que o uso foi decaindo

progressivamente. Na Europa e no Brasil no caso de suínos, o uso de antimicrobianos pode ocasionar o desenvolvimento de resistência cruzada em bactérias patogênicas e com isso tem sido controlada e restringida. No Brasil, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) é responsável por fiscalizar o uso, além de proibir as classes cloranfenicol, penicilinas, sulfonamidas e tetraciclina e permitir clorexidina, enramicina, flavomicina e halquinol. (BEZEERA *et al.*, 2017; DIAS, 2018; SILVA, 2019).

2.4.2 Desenvolvimento de resistência bacteriana

Após o desenvolvimento de antimicrobianos, a partir de 1940, estes foram introduzidos no ambiente clínico, como substâncias terapêuticas. Desde então, seu uso recorrente, desnecessário, com dose indevida e período inadequado, ocasionou o desenvolvimento e disseminação de bactérias resistentes, capazes de se proteger e combater o antibiótico, sobrevivendo no ambiente inserido. Na tabela 1 é relatado o ano de identificação de resistência a algumas classes de antimicrobianos. A resistência bacteriana é adquirida através de alterações e recombinações genéticas, podendo ser intrínsecas ou extrínsecas e ocorre de três maneiras: genes de resistência que são inseridos e modificados no DNA cromossomal, responsáveis por atuar na defesa bacteriana. Esses genes são transferidos via elementos móveis, como plasmídeos e transposons. Outro modo de adquirir resistência é por meio de alterações progressivas que ocorrem nos genes de metabolismo celular, ocasionando produção de diferentes metabólitos quando em contato com antimicrobianos diferentes. A terceira e última, é a modificação de sítios alvo de uma etapa ou de várias etapas para bloquear a ação dos antibióticos. Sendo assim, a resistência bacteriana não é um problema somente microbiológico, mas sim farmacológico, e principalmente clínico (BECERRA *et al.*, 2009; BEZERRA *et al.*, 2017; EMBRAPA, 2004; SCHWARTZ; CHASLUS-DANCLA, 2001; SONCINI, 2021).

Tabela 1 - Desenvolvimento de antimicrobianos e identificação de microrganismos resistentes.

Antimicrobianos	Ano de desenvolvimento	Ano de identificação de resistência
Penicilina	1940	1940
Estreptomicina	1944	1947
Tetraciclina	1948	1956
Eritromicina	1952	1956

Vancomicina	1956	1987
Ácido nalidíxico	1960	1966
Gentamicina	1963	1970
Fluoroquinolonas	1978	1985

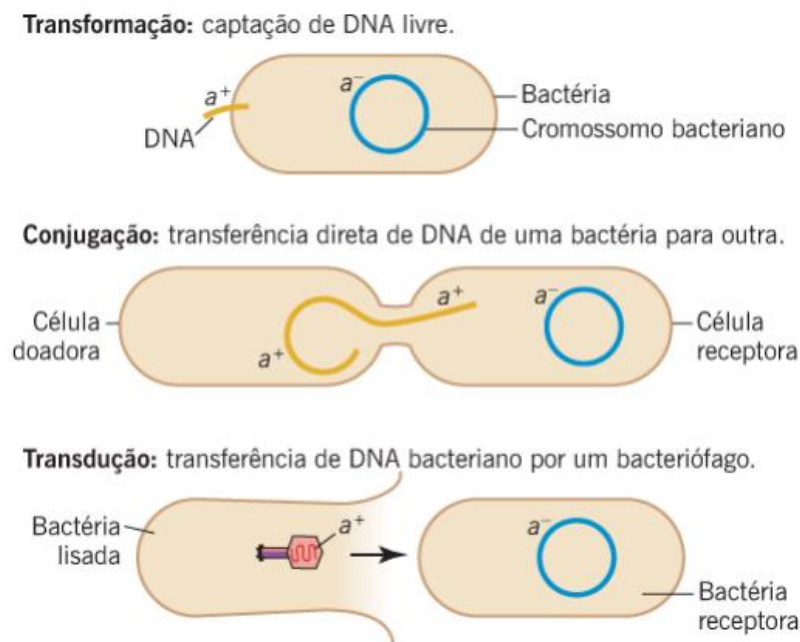
Fonte: Modificado a partir de EMEA (1999).

As bactérias hospedam sistemas genéticos de transferência muito eficientes com capacidade de alterar e acumular genes de resistência. Estes genes podem ser transferidos de bactérias pertencentes a mesma ou diferentes espécies e até mesmo para outros gêneros (transferência horizontal), podendo mesmo acontecer entre Gram negativos e Gram positivos. Assim que esses genes são transferidos e inseridos no DNA bacteriano, tais bactérias permanecerão como fonte genética para outras bactérias. Os mais importantes difusores de genes são os Elementos Genéticos Móveis (MGEs), que não têm uma função metabólica e nem fisiológica, mas conferem resistência aos antimicrobianos, como uma forma de manter a bactéria viva em ambientes desfavoráveis. Dentre eles, pode-se citar os plasmídeos e transposons. Os plasmídeos são elementos de DNA circulares extracromossômicos replicáveis, podendo apresentar um ou mais genes de resistência. São replicados de maneira independente do DNA cromossômico e atuam na evolução fisiológica da bactéria, proporcionando assim, uma melhor taxa de sobrevivência e disseminação. Sua transmissão pode ocorrer entre bactérias de mesma ou diferente espécies e sua importância na disseminação de resistência é muito significativa (EMEA, 1999; SCHWARTZ; CHASLUS-DANCLA, 2001).

Os plasmídeos podem ser acoplados no DNA cromossomal ou podem se destacar como vetores para transposons e integrons. Os integrons são elementos genéticos pequenos naturalmente expressos pelas bactérias Gram negativas. São formados por duas unidades conservadas e uma região variável interposta, que abrange cassetes de genes para resistência a antibióticos. Os genes cassetes são elementos com um único gene e sítio de recombinação, sendo transferidas por recombinações específicas. Os transposons ou genes saltantes, são sequências curtas de DNA que carregam um ou dois genes de transposase (tnp), podendo se deslocar entre plasmídeos, entre um cromossomo e um plasmídeo ou entre um bacteriófago e um plasmídeo. Esse deslocamento ocasiona a rápida disseminação de resistência entre as populações bacterianas. Os transposons, diferentemente dos plasmídeos, não possuem capacidade de replicar sozinhos, precisam estar inseridos em replicações que ocorrem naturalmente (EMEA, 1999; PARTRIDGE *et al.*, 2018; SCHWARTZ; CHASLUS-DANCLA, 2001).

Os genes de resistência também são passíveis de transferência horizontal entre bactérias de mesma ou diferentes espécies e gêneros, através de conjugação, transdução ou transformação. A transdução ocorre mediada por bacteriófago, que infecta bactérias através da liberação de seu DNA, o qual pode mediar as ações do infectado, permitindo a sua sobrevivência, produzindo novas partículas genéticas ou compondo o material genético da célula. A conjugação se refere a uma auto transferência que ocorre de um plasmídeo ou transposon entre duas células. A transformação decorre da transferência de DNA livre para bactérias receptoras, sendo a principal forma de introdução de plasmídeos em condições *in vitro*. *In vivo* os genes são apenas transferidos. Essa transferência horizontal está representada na figura 1 (KHAN; MILLER; ARIAS, 2018; SCHWARTZ; CHASLUS-DANCLA, 2001).

Figura 1 - Mecanismos de transferência horizontal.



Fonte: Snustad e Simmons (2017).

2.4.3 Mecanismos de resistência

Diversos mecanismos de resistência foram relatados até o momento e podem ser específicos de espécies e gêneros ou ser encontrados em várias espécies bacterianas. Dentre eles, pode-se citar produção de enzimas, capazes de hidrolisar os antibióticos, bombas de efluxo, que expulsam a substância de dentro da célula bacteriana, alterações no sítio alvo intracelular, que bloqueia a ligação do antimicrobiano com o sítio, consequentemente impedindo a sua ação e mutações na permeabilidade da membrana, impedindo a entrada na

célula. Na figura 2 é possível observar os principais mecanismos de resistência encontrados em bactérias e as classes antimicrobianas afetadas (DROPA, 2013; ZAGUI, 2019, SONCINI, 2021).

Principais
resistência e

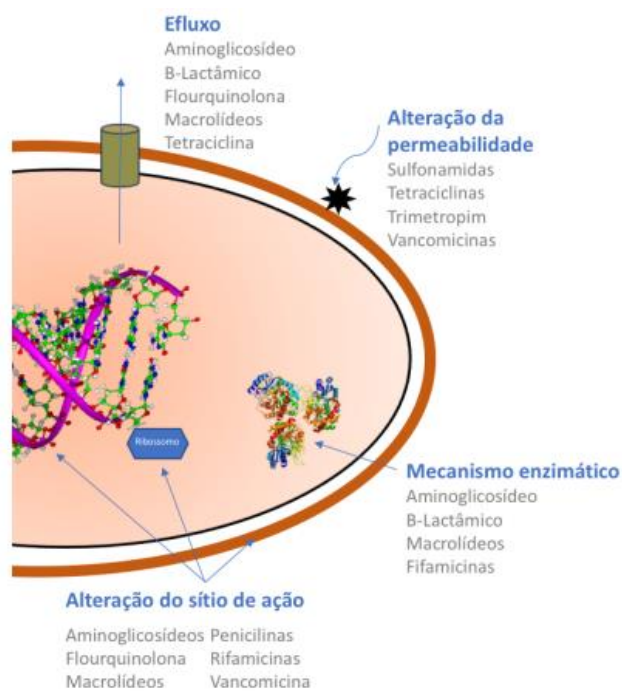


Figura 2 -
mecanismos de

classes de antibióticos.

Fonte: Camila de Paula Dias (2018).

As bactérias Gram negativas são as que mais apresentam resistência se comparadas a Gram positivas, decorrente da junção de mecanismos e seus componentes, como modificações nas proteínas ligadoras de penicilina, enzimas beta-lactamases e bombas de efluxo presentes

em sua membrana. Dentre as bactérias Gram negativas, se sobressaem a *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, sendo facilmente encontradas em amostras clínicas e animais. Além disso, estudos já relatam a capacidade de *Pseudomonas aeruginosa* de produzir betalactamases (SONCINI, 2021).

As bombas de efluxo são proteínas encontradas na membrana citoplasmática de bactérias, responsáveis por exportar os antibióticos, a fim de manter níveis baixos dessa substância intracelular. Essas bombas atuam no bombeamento do antibiótico para fora da célula, sem que seja capaz de atingir o sítio alvo. Quase todos os antimicrobianos são afetados pela ativação dessas bombas, exceto as polimixinas (KAPOOR; SAIGAL; ELONGAVAN, 2017).

As modificações que ocorrem na molécula alvo são alterações naturais ou adquiridas no sítio alvo de ação do antibiótico, decorrentes de uma mutação em um gene cromossomal bacteriano, capaz de impedir a ação dele. Além disso, alterações na subunidade 30S e 50S do ribossomo afetam a síntese proteica, alterando a afinidade do sítio de ação e assim acarretando o desenvolvimento de resistência (KAPOOR; SAIGAL; ELONGAVAN, 2017).

Outro mecanismo é a alteração que ocorre na proteína PBP. Essa proteína é de ligação com a penicilina e quando alterada, leva à diminuição da ligação aos antibióticos beta lactâmicos. Pode também acontecer mutações na enzima DNA girase, que é codificada pelos genes *gyrA* e *gyrB*, e na enzima topoisomerase IC, codificada pelos genes *par C* e *par E*. Essas alterações geram resistência a fluoroquinolonas, devido a ação dessas enzimas (KAPOOR; SAIGAL; ELONGAVAN, 2017).

Os antimicrobianos também podem ser inativados por enzimas, sendo as principais as betalactamases. As betalactamases hidrolisam betalactâmicos com ligações éster-amina, tais como carbapenêmicos, cefalosporinas, penicilina e monobactâmico. Já os modificadores de aminoglicosídeos são encontrados em algumas cepas de *Staphylococcus aureus* e são enzimas fosforil-transferase que atua na diminuição da afinidade desta molécula e assim bloqueia a ligação com a subunidade 30S ribossômica. Um pequeno número de espécies de Gram negativos e positivos apresentam a enzima cloranfenicol acetiltransferase, a qual confere resistência ao cloranfenicol, através da acetilação da hidroxila presente nesta molécula, impedindo a ligação com subunidade 50S ribossômica (CAMPELO, 2018; KAPOOR; SAIGAL; ELONGAVAN, 2017; KHAN; MILLER; ARIAS, 2018).

As bactérias podem apresentar a capacidade de superexpressar estruturas alvo e substituir essas estruturas por novas, as quais conferem uma afinidade diminuída do antimicrobiano e assim esses microrganismos conseguem sobreviver. Ademais, os genes

responsáveis por codificar os sítios alvo podem sofrer mutações, garantindo que estes locais se tornem inacessíveis aos antibióticos e a bactéria possa sobreviver. No quadro 2 abaixo, foram listados algumas bactérias que podem apresentar esses mecanismos de resistência (CARNEIRO *et al.*, 2020; KAPOOR; SAIGAL; ELONGAVAN, 2017; NASCIMENTO *et al.*, 2019).

Quadro 2 - Mecanismos de resistência encontrados em bactérias contra antimicrobianos.

Antimicrobiano	Mecanismos de resistência encontrados	Exemplos de bactérias
Cefalosporinas	Enzima beta-lactamase.	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> .
Fluoroquinolonas	DNA girase.	<i>Campylobacter spp.</i>
Penicilinas	Enzima beta-lactamase e proteínas de ligação à penicilina.	<i>Staphylococcus aureus</i>
Tetraciclina	Sistemas de efluxo e proteção ribossomal.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>

Fonte: Modificado a partir de EMEA (1999).

2.4.4 Mecanismos de resistência a antimicrobianos encontrados em animais de criação

Os produtos de origem animal, como carne bovina, suína e principalmente de frango, têm apresentado bactérias com mecanismos de resistência. A carne de frango é um produto com altos índices nutritivos, sendo mais passível de contaminação por patógenos ou por deteriorantes. Essa contaminação é decorrente de contaminação cruzada através dos processos envolvidos dentro do abatedouro, sendo disseminada para os equipamentos manipulados e locais onde os animais vivem. As bactérias mais frequentemente identificadas nessas carnes

são: *Escherichia coli*, *Campylobacter* spp., *Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogenes* e *Samonella* sp. (MARQUEZINI, 2015).

Esses animais são destinados ao consumo humano e podem servir de reservatório e veículo de transmissão dessas bactérias, que podem apresentar mecanismos de resistência, disseminando assim os genes de resistência entre animais e seres humanos (PALMEIRA; FERREIRA, 2020).

2.4.4.1 Resistência a beta lactâmicos e carbapenêmicos

Os antibióticos betalactâmicos de espectro estendido têm sido afetados com os elementos genéticos móveis, responsáveis por disseminar enzimas que hidrolisam os anéis beta lactâmicos presente em sua constituição. A resistência a essas classes de antibióticos é decorrente de dois mecanismos principais: atuação de enzimas betalactamases em conjunto com mutações estruturais que podem acontecer no antibiótico e na bactéria, além de produção dessas enzimas (BRADFORD, 2001; CAMPELO, 2018).

As enzimas betalactamases são codificadas por diversas espécies Gram negativas e positivas, sendo classificadas de acordo com Ambler, com base em sua estrutura molecular, subdividida em grupos A, B, C e D e de acordo com Bush, Jacoby e Medeiros, baseada em grupos funcionais, dividido em quatro grupos com nove subgrupos. As enzimas do grupo A e D são penicilinases e cefalosporinases, codificadas a partir do cromossomo e plasmídeo (BUSH, JACOBY, MEDEIROS, 1995; CAMPELO, 2018).

A primeira família de betalactamase a ser identificada foi a SHV-2, encontrada em cepa de *Klebsiella ozaenae*, isolada na Alemanha. Dentre as enzimas betalactamases, as mais identificadas em animais são as enzimas adenosina monofosfato cíclico (Amp C) e principalmente as betalactamases de espectro estendido (ESBL). Atualmente, já foram descritos na literatura mais de 150 tipos de ESBL, identificados em grande escala na família Enterobacteriaceae, sobressaindo cepas de *Escherichia coli* e de *Klebsiella pneumoniae* (BRADFORD, 2001; CAMPELO, 2018).

As ESBL possuem três famílias de genes principais: TEM, SHV e CTX-M, porém é comum ser encontrado também a OXA-1. O tipo TEM é o mais encontrado em bactérias Gram negativas, sendo o subtipo TEM-1 responsável por conferir resistência a *Escherichia coli* contra ampicilina, além de hidrolisar cefalosporinas e penicilina. O tipo SHV apresenta um subtipo SHV-1, mais encontrada em plasmídeos de *Klebsiella pneumoniae*, responsável por conferir resistência a ampicilina. Em cepas dessa bactéria o gene blaSHV-1 é inserido no

DNA bacteriano. Essas enzimas podem sofrer mutações em sua estrutura, as quais são responsáveis por trocar serina e lisina e assim ter uma hidrólise eficiente de ceftazidima e cefotaxima. O tipo CTX-M é de origem ambiental e é a família mais difundida de ESBL, associada a enterobactérias produtoras dessa enzima. Os subtipos mais comuns são CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-10 e CTX-M-15, principalmente em bovinos, sendo responsáveis por hidrolisar cefotaxima. Em conjunto com esta família, alguns estudos relatam a presença de resistência à quinolona mediada por plasmídeo (PMQR) em plasmídeos, provocando além de resistência a betalactâmicos, inativação de fluoroquilonas e aminoglicosídeos (BRADFORD, 2001; PALMEIRA; FERREIRA, 2020; SEENAMA; THAMLIKITKUL; RATTHAWONGJIRAKUL, 2019; WILSON; TOROK, 2018).

O gene CTX-M-15 é um dos possíveis causadores da disseminação de infecções no mundo todo, os quais estão associados a um clone ST131 presente em algumas cepas de *Escherichia coli*, apresentando assim resistência aos antibióticos. Uma das cepas de *Escherichia coli* é a E-ESBL, relatada como uma das responsáveis por surtos de infecções e colonização intestinal em humanos e animais. Essa enzima pode ser encontrada nos cinco maiores exportadores de carne bovina do mundo, os quais estão presentes nos continentes europeu, americano, asiático, africano e Oceania (PALMEIRA; FERREIRA, 2020).

As enzimas ESBL podem ser produzidas por meio de clones, especialmente do grupo clonal A, o qual confere resistência ao cotrimoxazol. O complexo clonal CC87 é de origem animal e apresenta características genéticas e metabólicas específicas, as quais conferem resistência antimicrobiana e alta afinidade com a microbiota de humanos, garantindo assim, sua disseminação entre animais e humanos. Sua disseminação é decorrente da transmissão de genes por conjugação, em que os patógenos podem adquirir resistência e ocasionar infecções por cepas multirresistentes (SKURNIK *et al.*, 2015).

As betalactamases do tipo Amp C fazem parte do grupo C da classificação de Ambler e sua codificação pode ser constitutiva ou induzível, decorrente de genes que elevam ou reduzem a sua expressão ou por indução da ação de alguns antibióticos e inibidores. O gene responsável por sua codificação pode ser encontrado no cromossomo ou no plasmídeo. As famílias de Amp C mais relatadas são ACC, DHAe FOX, EBC, CIT e mais frequentemente a CMY, a qual apresenta o gene blaCMY-2. São encontradas principalmente em bactérias Gram negativas, especialmente *Escherichia coli*, ocasionada por mutações que ocorrem em seu gene que são encontradas em cepas isoladas de aves (BARBATO, 2013; CAMPELO, 2018; KOGA *et al.*, 2019).

Outro grupo de betalactamases encontradas em animais são as carbapenemases, responsáveis por hidrolisar os antibióticos carbapenêmicos. Essas enzimas pertencem aos grupos A, D e B de acordo com a classificação de Ambler (LOGAN; WEINSTEIN, 2017; MARQUEZINI, 2015). A classe A de Ambler apresenta uma enzima denominada de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPCs), produzida principalmente por enterobactérias. Atualmente mais de 20 KPC foram notificadas e as cepas que contém o gene blaKPC em sua constituição são capazes de produzir essa enzima e hidrolisar quase todos os antibióticos carbapenêmicos, além de penicilinas monobactâmicos e cefalosporinas. A KPC é disseminada por cepas bacterianas que podem apresentar uma sequência tipo ST258 e ST11 em sua constituição, que contém o gene blaKPC-2 ou blaKPC-3 em um transposon, transmitida facilmente aos humanos (LOGAN; WEINSTEIN, 2017; WILSON; TOROK, 2018).

No quadro 3 estão representadas algumas famílias de enzimas encontradas de acordo com a classificação de Ambler, em conjunto com os antibióticos que são afetados. A partir dele é possível notar que as enzimas mais encontradas em animais são do grupo A e C.

Quadro 3 - Visão geral da classificação de Ambler com enzimas e antimicrobianos afetados.

Classificação de Ambler	Enzimas	Antimicrobianos afetados
Grupo A	TEM-1, TEM-2, SHV-1, SHV-2, CTX-M, KPC-2.	Penicilinas, cefalosporinas de espectro estreito e de amplo espectro e carbapenêmicos.
Grupo B	IMP-1, VIM-1, NDM-1, CcrA e BbII, CphA, L1.	Maioria dos betalactâmicos, englobando carbapenêmicos.
Grupo C	AmpC e CMY-2	Cefalosporinas
Grupo D	OXA-1, OXA-23 e OXA-48.	Penicilina, cloxacilina e cefalosporina.

Fonte: Modificado a partir de WILSON; TOROK (2018).

Alguns estudos divulgaram a presença de resistência a polimixina transmissível em enterobactérias associadas ao gene de resistência à colistina mediada pelo plasmídeo mcr-1, a partir do gene blaMCR-1, o qual pertence a classe de enzima fosfoetanolaminatransferase. Em contrapartida, algumas bactérias podem apresentar genes das enzimas carbapenemases ou ESBL em conjunto com o gene mcr-1, aumentando a resistência à colistina, podendo assim,

ser explicado pelo uso indiscriminado de polimixinas em ambientes agrícolas e veterinários (LIU *et al.*, 2015; LOGAN; WEINSTEIN, 2017).

2.4.4.2 Resistência a fluoroquinolonas

Os antimicrobianos da classe de fluoroquinolonas são de amplo espectro e podem interferir nas diversas etapas de síntese do material genético da bactéria. Devido ao seu uso frequente na agroveterinária, algumas bactérias desenvolveram genes de resistência a eles (NASCIMENTO *et al.*, 2019).

O patógeno *Campylobacter* spp. é um dos responsáveis por causar infecções de origem alimentar, encontrado especialmente em aves, sendo o corte de frango seu principal veículo de transmissão. Dentre o gênero, as espécies *Campylobacter jejuni* e *Campylobacter coli* são encontrados em aves e porcos, respectivamente. Além desses animais, essas bactérias também podem ser encontradas em gado e cachorros. Estudos recentes relatam o desenvolvimento de resistência por parte destes microrganismos contra antimicrobianos da classe fluoroquinolona, usada em tratamentos veterinário e humano. O primeiro relato de resistência desse gênero foi com a espécie *Campylobacter jejuni*, que apresentou resistência a enrofloxacin, usado em terapias empíricas de aves de criação (NASCIMENTO *et al.*, 2019; THAKUR; GEBREYES, 2005; TOLEDO; SIMALUIZA; FERNÁNDEZ, 2018).

Os genes *gyrA* e *gyrB*, presente no material genético do *Campylobacter* spp., responsável por sintetizar a subunidade A da enzima DNA girase e os genes *parC* e *parE*, que codificam a topoisomerase IV, podem sofrer mutações e reduzir a afinidade do sítio alvo com o antimicrobiano. Outros estudos, relatam que o principal mecanismo de resistência encontrado neste gênero são as alterações que ocorrem nas bombas de efluxo, responsáveis pelos genes *cmeA*, *cmeB* e *cmeC*, conferindo resistência a diversos antibióticos, englobando as classes fluoroquinolonas e macrolídeos. A bomba de efluxo mais relatada é a CmeABC, que pode ser inibida por fenilalanina-arginina beta-naftilamida (PAβN) (CHENG *et al.*, 2020; NASCIMENTO *et al.*, 2019).

Os genes *cmeA*, *cmeB* e *cmeC* são responsáveis por codificar proteínas de fusão da membrana periplasmática, transportar substâncias e sintetizar proteínas na membrana externa, os quais fazem parte do sistema da bomba de efluxo CmeABC. Por mais que a bomba de efluxo seja o mecanismo mais relatado, para sua ação efetiva é necessário que este se associe com outro mecanismo, para assim, conferir resistência (NASCIMENTO *et al.*, 2019).

Em 1980 foi desenvolvido uma segunda classe de fluoroquinolonas de amplo espectro. Atualmente, existem estudos relatando a identificação de outro mecanismo de resistência contra essa nova classe, os plasmídeos mediadores de resistência a quinolonas (PMQR). Este mecanismo está associado a transferência horizontal e apresenta cinco grupos genéticos principais de Qnr, sendo eles QnrA, QnrB, QnrC, QnrD e QnrS, responsáveis por sintetizar proteínas de proteção da DNA girase, ocasionando na redução da susceptibilidade às fluoroquinolonas. Esses genes podem ter contribuído com o aumento no desenvolvimento de mutações nas regiões QRDR (região determinante de resistência), encontrados em *Escherichia coli* e *Salmonella* sp., visto que possibilitam um maior o tempo de contato da bactéria com o antimicrobiano (CARNEIRO *et al.*, 2020; CHENG *et al.*, 2020; SEENAMA; THAMLIKITKUL; RATTHAWONGJIRAKUL, 2019; SOUSA, 2014).

O patógeno *Salmonella* spp. também pode apresentar mecanismos de resistência presentes no cromossomo ou plasmídeo a classe fluoroquinolonas. O mais comum é a mutação que ocorre no gene *gyrA*, mas também pode ser identificado uma superexpressão da bomba de efluxo e alteração nas porinas da membrana externa da bactéria, além de mutações que ocorrem nas enzimas responsáveis pela replicação bacteriana. Todos esses mecanismos impedem a ligação do antibiótico com o sítio alvo (CARNEIRO *et al.*, 2020; CRUCHAGA *et al.*, 2001).

2.4.5 Uso de antibióticos na agroveterinária e seus efeitos no ambiente hospitalar

Desde 1960 a relação entre o uso de antimicrobianos e a disseminação de resistência vem sendo estudada. O primeiro estudo aconteceu na Inglaterra, o qual relatou que mesmo apresentando benefícios para a produção de animais, como frango e porco, poderia oferecer risco a saúde humana. A partir de então, mesmo alguns países proibindo o uso de algumas classes antimicrobianas e restringindo a compra através de prescrição, por meio de órgãos competentes, como no caso do Brasil com a resolução N° 20/2011 implantado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o uso indevido persistiu até atualmente (GARCIA; COMARELLA, 2021; SILVA, 2019).

Segundo Soncini (2021) os genes CTX-M-2, CTX-M-8 e CTX-M-9, no Brasil, são disseminados por meio de consumo de carnes, principalmente de frango, por contaminação cruzada e ingestão de vegetais que foram fertilizados com adubo orgânico desses animais. Além disso, os genes *bla*CMY e *bla*DHA-1 encontrados em *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, isolados de carne de frango, podem estas associadas em infecções hospitalares.

Em um estudo de Carneiro *et al.* (2020), foi relatado a presença dos sorotipos de *Salmonella* spp. encontrados em aves, como Enteritidis, Albany, Heidelberg, Mbandaka e Newport, sendo relatados na China, Itália, Reino Unido e Brasil. Na China, entre os períodos de 2009 a 2012, foi relatado uma maior resistência ao antibiótico de classe ciprofloxacina, decorrente do uso terapêutico e profilático em animais. Segundo Silveira (2009) a *Salmonella* spp. é considerada um patógeno que mais causa gastroenterite no mundo, sendo a espécie *Salmonella typhimurium* a mais encontrada em carnes de aves, bovinos e suínos, podendo apresentar resistência a ampicilina, sulfonamida, estreptomicina e ciprofloxacina. Além deste patógeno, a *Escherichia coli* encontrada em bovinos, também pode apresentar resistência a tetraciclina e cloranfenicol, por meio do gene blaTEM, causando assim, colites enterohemorrágicas no homem (BARBATO, 2013; SONCINI, 2021; THAKUR; GEBREYES, 2005).

Em outros estudos foram relatados o uso de penicilina, cefalosporinas, sulfonamidas e polimixinas em gado, suínos, aves, cavalos, ovelhas como promotores de crescimento e melhoramento na capacidade reprodutiva destes animais. O uso desses antibióticos pode ocasionar efeitos colaterais e desenvolvimento de infecções mais graves nos indivíduos, tais como toxicidade e problemas neurológicos, decorrente da presença de bactérias resistentes nesses animais, tendo assim um impacto prejudicial na saúde pública (BACANLI; BASARAN, 2019; CHEN; YING; DENG, 2019; LIU *et al.*, 2015; HORNISH; KOTARSKI, 2002; ZHOU *et al.*, 2011).

Segundo um estudo de Castalho, Silva e Ramos (2014) alguns antimicrobianos, como amoxicilina, eritromicina, sulfonamidas e fluoroquinolonas são usados em peixes e são de extrema importância no tratamento de infecções bacterianas em humanos, de acordo com a OMS. Fora os patógenos citados acima, Silveira (2009) ainda relata a disseminação aumentada de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) encontrado em frango, bovino e suíno, sendo possível a detecção do complexo clonal CC398 no último caso. Além disso, outros estudos indicam o problema da resistência bacteriana que algumas classes de antimicrobianos possuem, como meropenem, que é usado na agroveterinária e em humanos, considerado um dos últimos recursos disponíveis para tratar corretamente determinadas infecções hospitalares. Assim, é necessário realizar controles para usar os antimicrobianos com responsabilidade (CASTALHO; SILVA; RAMOS, 2014; MATEUS *et al.*, 2020; SILVEIRA, 2009).

2.4.6 Estratégias de contenção da disseminação da resistência bacteriana

Com o intuito de diminuir a disseminação da resistência bacteriana e assim realizar tratamentos eficientes, é necessário definir estratégias para conter o uso de antimicrobianos. Em alguns países, os antimicrobianos usados em animais não podem ser os mesmos para tratar humanos, como forma de amenizar o surgimento de resistência bacteriana e melhorar não só o cenário da saúde pública, como também a saúde animal e ambiental (ASLAM *et al.*, 2021; OLIVEIRA; PEREIRA; ZAMBERLAM, 2020; SCALDAFERRI *et al.*, 2020).

Cabe aos órgãos competentes implantar medidas para prevenir e controlar o uso dos antibióticos. Um exemplo adotado foi a da Organização Mundial da Saúde (OMS), responsável por confeccionar um plano de ação global, aprovado na Assembleia Mundial de Saúde em 2015, referente a resistência bacteriana, o qual visa o uso adequado de antibióticos e a eficiência no tratamento de infecções. Esse plano consiste em conscientizar e informar a população sobre a importância da resistência, aumentar a quantidade de pesquisas sobre os patógenos multirresistentes, monitorar a resistência, definir pontos de corte epidemiológico, adotar ações sanitárias para prevenir infecções, reduzir a taxa de uso de terapia empírica e promotores de crescimento e regular venda de antibióticos somente com prescrição, a fim de diminuir o desenvolvimento de infecções e controlar o uso de antimicrobianos (CAMOU; ZUNINO; HORTAL, 2017; CRUCHAGA *et al.*, 2001; SCALDAFERRI *et al.*, 2020).

Além disso, a utilização de antibióticos em ambiente comunitário (extra-hospitalar) deve priorizar o espectro estreito, tendo em vista que o estendido pode ocasionar uma pressão seletiva maior, além de evitar administrar combinações de antibióticos que vão favorecer o desenvolvimento de resistência, ou simplesmente não causar efeito por possível antagonismo farmacológico (GOTTARDO *et al.*, 2021).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência bacteriana aos antimicrobianos é de extrema importância tanto em humanos quanto em animais e um problema grave em todo o mundo. O uso indiscriminado de antibióticos em animais gera uma pressão seletiva e a bactéria acaba por adquirir genes de resistência, os quais são transmitidos aos humanos por meio do consumo desses alimentos.

Os genes de resistência são transmitidos facilmente entre animais e humanos, prejudicando o tratamento de infecções bacterianas, podendo, em casos graves, levar o indivíduo à óbito. Alguns estudos estimam que em 2050 ocorrerá mais de dez milhões de mortes decorrentes da ineficácia do tratamento com os antimicrobianos, devido a resistência bacteriana. Tendo isso em vista, o uso de antibióticos em animais deve seguir prescrições e restrições, as quais já foram implementadas e adotadas por diversos países a fim de controlar e diminuir a pressão seletiva e chance de desenvolver genes de resistência contra esses medicamentos.

É necessário continuar estudando os genes que conferem resistência às bactérias, para que seja possível desenvolver novos antimicrobianos capazes de exercer suas funções e assim tratar eficientemente as infecções bacterianas.

REFERÊNCIAS

- ASLAM, Bilal *et al.* *Antibiotic Resistance: one health one world outlook. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology***, [S.L.], v. 11, n. 771510, 25 nov. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2021.771510>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34900756/>. Acesso em: 01 nov. 2022.
- BACANLI, Merve; BASARAN, Nurşen. *Importance of antibiotic residues in animal food. **Food And Chemical Toxicology***, [S.L.], v. 125, p. 462-466, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2019.01.033>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30710599/>. Acesso em: 01 nov. 2022.
- BARBATO, Leandro. **Detecção e caracterização de bactérias gram-negativas produtoras de b-lactamases de espectro estendido (ESBL) e AmpC plasmidial isoladas de animais de companhia e búfalos no Estado de São Paulo**. 2013. Dissertação (Mestrado em Microbiologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.
- BECERRA, G. *et al.* *Mecanismo de resistencia a antimicrobianos en bacterias. **Enferm Infecc Microbiol Clin***. v. 29. n. 2. P. 70-76, 2009. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2009/ei092e.pdf>. Acesso em: 05 set. 2022.
- BEZERRA, W. G. A. *et al.* Antibióticos no setor avícola: uma revisão sobre a resistência microbiana. UCOPress. ***Arch. Zootec***. v. 66 n. 254. p. 301-307, 2017. Disponível em: <https://www.uco.es/ucopress/az/index.php/az/article/view/2335>. Acesso em: 04 set. 2022.

BRADFORD, Patricia A. *Extended-spectrum β -lactamase in the 21st century: characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat.* **Clin Microbiol Ver.** v. 14, p. 933-951, 2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC89009/>. Acesso em: 23 mar. 2022.

BUSH, K.; JACOBY, G. A.; MEDEIROS, A. A. *A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure.* **Antimicrob Agents Chemother.** 1995. v. 39, n 6: 1211-33.

CAMPELO, Daniel da Fonseca Costa. **Marcadores de virulência extraintestinal e perfil de resistência a antimicrobianos em *Escherichia coli* isoladas de aves alimentos e ambiente.** Niterói, 2018. 103 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2018.

CAMOU, Teresa; ZUNINO, Pablo; HORTAL, María. *Alarma por la resistencia a antimicrobianos: situación actual y desafíos.* **Rev. Méd. Urug.** v. 33, n.4, Montevideo dic. 2017. Disponível em: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902017000400104. Acesso em: 10 out. 2022.

CARNEIRO, Ana Luisa O.C. *et al.* *Quinolones resistance in Salmonella spp. isolated from broilers and chickens' carcasses under federal inspection.* **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [S.L.], v. 40, n. 7, p. 519-524, jul. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-6405>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pvb/a/n5P7Lgz6gDGTtWx93VBMzxQ/?lang=en>. Acesso em: 29 ago. 2022.

CASTALHO, S.; SILVA, G.; RAMOS, Fernando. *Uso de antibióticos em aquacultura e resistência bacteriana: impacto em saúde pública.* **Acta Farmacêutica Portuguesa.** v. 3. n. 1, 2014. Disponível em: <https://actafarmacêuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/40>. Acesso em: 02 nov. 2022.

CHEN, Jun; YING, Guang-Guo; DENG, Wen-Jing. *Antibiotic Residues in Food: extraction, analysis, and human health concerns.* **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [S.L.], v. 67, n. 27, p. 7569-7586, 14 jun. 2019. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jafc.9b01334>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31198037/>. Acesso em: 28 out. 2022.

CHENG, Ping *et al.* *The prevalence and mechanism of fluoroquinolone resistance in Escherichia coli isolated from swine farms in China.* **Bmc Veterinary Research**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 258, 28 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12917-020-02483-4>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32723358/>. Acesso em: 12 ago. 2022.

CRUCHAGA, S. *et al.* *Antimicrobial resistance in salmonellae from humans, food and animals in Spain in 1998.* **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, [S.L.], v. 47, n. 3, p. 315-321, 1 mar. 2001. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jac/47.3.315>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11222564/>. Acesso em: 02 nov. 2022.

DIAS, Camila de Paula. **Análise da presença de bactérias resistentes a antimicrobianos em sistema de tratamento de dejetos de suinocultura.** Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental) - Universidade Federal de Ouro Preto. 2018.

DROPA, Milena. **Disseminação da resistência a antimicrobianos em cepas clínicas e ambientais de Enterobacteriaceae:** identificação e mapeamento do ambiente genético de genes codificadores de ESBL. 2013. 121 f. Tese (Doutorado em Serviços de Saúde Pública) - Curso de Ciências, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

EMBRAPA. **Uso de antimicrobianos na produção de bovinos e desenvolvimento de resistência.** Renato Andreotti; Maria Luiza Franceschi Nicodemo. Campo Grande: Embrapa Gado de Corte, 2004. 50 p. Documentos: Embrapa Gado de Corte. Disponível em: https://old.cnpgc.embrapa.br/publicacoes/doc/doc_pdf/Doc144.pdf. Acesso em: 03 set. 2022.

EMEA. *Antibiotic Resistance in the European Union Associated with Therapeutic Use of Veterinary Medicines: Report and Qualitative Risk Assessment by the Committee for Veterinary Medicinal Products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines Evaluation Unit.* 1999. p. 84. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/antibiotic-resistance-european-union-associated-therapeutic-use-veterinary-medicines-report_en-0.pdf. Acesso em: 03 set. 2022.

GARCIA, Josefa Vanicleide Alves dos Santos; COMARELLA Larissa. **O Uso Indiscriminado De Antibióticos e as Resistências Bacterianas.** UNINTER. Caderno Saúde e Desenvolvimento. vol. 10. n. 18, 2021. Disponível em: <https://www.cadernosuninter.com/index.php/saude-e-desenvolvimento/article/view/866>. Acesso em: 20 set. 2022

GEORGE, R. R. Martin. **A Dança dos Dragões.** 1ª ed., 832p., Editora LeYa, 2012.
GOTTARDO, Andressa *et al.* Uso indiscriminado de antimicrobianos na medicina veterinária e o risco para saúde pública. **Revista GeTeC.** v. 10 n. 26, p. 110-118. 2021: Gestão, Tecnologia e Ciências. Disponível em: <https://revistas.fucamp.edu.br/index.php/getec/article/view/2374>. Acesso em 13 out. 2022.

HORNISH, Rex; KATARSKI, Susan. *Cephalosporins in Veterinary Medicine - Ceftiofur Use in Food Animals. Current Topics In Medicinal Chemistry*, [S.L.], v. 2, n. 7, p. 717-731, 1 jun. 2002. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1568026023393679>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12052187/>. Acesso em: 02 nov. 2022.

KAPOOR, Garima; SAIGAL, Saurabh; ELONGAVAN, Ashok. *Action and resistance mechanisms of antibiotics: a guide for clinicians. Journal Of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, [S.L.], v. 33, n. 3, p. 300-305, 2017. Medknow. http://dx.doi.org/10.4103/joacp.joacp_349_15. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29109626/>. Acesso em: 12 ago. 2022.

KHAN, Ayesha; MILLER, William R.; ARIAS, Cesar A. *Mechanisms of antimicrobial resistance among hospital-associated pathogens. Expert Review Of Anti-Infective Therapy*, [S.L.], v. 16, n. 4, p. 269-287, 3 abr. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2018.1456919>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29617188/>. Acesso em: 12 ago. 2022.

KOGA Vanessa L. *et al.* *Characterization of CMY-2-type beta-lactamase-producing Escherichia coli isolated from chicken carcasses and human infection in a city of South Brazil.* **BMC Microbiol.** 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31362706/>. Acesso em: 13 jul. 2022.

KOGA, Vanessa L. *et al.* *Evaluation of the antibiotic resistance and virulence of Escherichia coli strains isolated from chicken carcasses in 2007 and 2013 from Paraná.* **Brazil Foodborne Pathog Dis.** V. 12(6): p. 479–85, 2015.

LAZARUS, Benjamin *et al.* *Do human extraintestinal Escherichia coli infections resistant to expanded-spectrum cephalosporins originate from food-producing animals? A systematic review.* **Clin Infect Dis.** V. 60(3):439–52, 2015.

LEE, Dong Sup *et al.* *Community-Acquired Urinary Tract Infection by Escherichia coli in the Era of Antibiotic Resistance.* **BioMed research international.** V. 7656752. 2018.

LIU, Chun *et al.* *Influence of three coccidiostats on the pharmacokinetics of florfenicol in rabbits.* **Experimental Animals**, [S.L.], v. 64, n. 1, p. 73-79, out. 2015. Japanese Association for Laboratory Animal Science. <http://dx.doi.org/10.1538/expanim.14-0064>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25319758/>. Acesso em: 01 nov. 2022.

LOGAN, Latania K.; WEINSTEIN, Robert A. *The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace.* **The Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 215, n. 1, p. 28-36, 15 fev. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw282>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28375512/>. Acesso em: 12 ago. 2022.

MARQUEZINI, Míriam Gonçalves. **Avaliação da capacidade de produção de biofilmes e detecção da enzima KPC em Salmonella spp. isoladas de aviário e linha de abate de aves.** 2015. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2015.

MATEUS, Karina A. *et al.* *Antimicrobial resistance of Escherichia coli isolates from spray-chilled sheep carcasses during cooling.* **Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 63-72, 22 jul. 2020. Universidad de Antioquia. <http://dx.doi.org/10.17533/udea.rccp.v34n2a04>. Disponível em: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/rccp/article/view/343089>. Acesso em: 25 out. 2022.

NASCIMENTO, Regina J. *et al.* *Detection of efflux pump CmeABC in enrofloxacin resistant Campylobacter spp. strains isolated from broiler chickens (Gallus gallus domesticus) in the state of Rio de Janeiro, Brazil.* **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [S.L.], v. 39, n. 9, p. 728-733, set. 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-6004>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pvb/a/rmvP6MnMrP3KYPJsB55Lqtn/?lang=en>. Acesso em: 04 set. 2022.

OLIVEIRA, M.; SILVA PEREIRA, K. D. S. P.; ZAMBERLAM, C. R. Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado de antibióticos: uma questão de saúde pública. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S. l.], v. 6, n. 11, p. 183–201, 2020. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/279>. Acesso em: 2 nov. 2022.

PALMEIRA, Josman Dantas; FERREIRA, Helena Maria Neto. *Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in cattle production – a threat around the world*. *Heliyon*, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 3206-3226, jan. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03206>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7002838/>. Acesso em: 06 jan. 2021.

PARTRIDGE, Sally R. *et al. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance*. *Clin Microbiol Rev*. V. 31(4), 2018.

SEENAMA, Chakkrapong; THAMLIKITKUL, Visanu; RATTHAWONGJIRAKUL, Panan. *Multilocus sequence typing and blaESBL characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli isolated from healthy humans and swine in Northern Thailand*. *Infection And Drug Resistance*, [S.L.], v. 12, n. 5, p. 2201-2214, jul. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/idr.s209545>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31410039/>. Acesso em: 11 dez. 2021.

SCALDAFERRI, Laura Gaspar *et al.* Formas de resistência microbiana e estratégias para minimizar sua ocorrência na terapia antimicrobiana: Revisão. *PubVet*. v. 14 No. 08 p. 163. 2020. Disponível em: <https://www.pubvet.com.br/artigo/7068/formas-de-resistencia-microbiana-e-estrategias-para-minimizar-sua-ocorrencia-na-terapia-antimicrobiana-revisao>. Acesso em: 15 out. 2022.

SCHWARZ, Stefan; CHASLUS-DANCLA, Elisabeth. *Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance*. *Veterinary Research*, [S.L.], v. 32, n. 3/4, p. 201-225, maio 2001. EDP Sciences. <http://dx.doi.org/10.1051/vetres:2001120>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11432414/>. Acesso em: 03 set. 2022

SILVA, Rafael Almeida da. **A resistência a antimicrobianos: revisão sobre o uso de antibióticos em animais e a resistência em humanos**. 2019. 145 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

SILVEIRA, Maria Eduarda Moreno da. **Disseminação ambiental de bactérias e genes que conferem resistência a antibióticos e o seu possível impacto na saúde pública**. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa. 2009.

SKURNIK, David *et al.* *Emergence of Antimicrobial-Resistant Escherichia coli of Animal Origin Spreading in Humans*. *Molecular Biology And Evolution*, [S.L.], v. 33, n. 4, p. 898-914, 26 nov. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/molbev/msv280>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5013867/>. Acesso em: 04 jan. 2022.

SNUSTAD, P.; SIMMONS, M. J. **Fundamentos de Genética**. 7º ed., 604 p., Editora Guanabara, 2017.

SONCINI, João Gabriel Material. **Monitoramento da resistência aos antimicrobianos em uropatógenos da comunidade e sua relação com determinantes de resistência presentes em bactérias de origem animal**. 2021. 100 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-

Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2021.

SOUSA, Rafaela Rogério Floriano de. **Pesquisa de genes de resistência a quinolonas em bacilos Gram negativos de origem clínica e ambiental.** 2014. Dissertação (Mestrado em Serviços de Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

THAKUR, Siddhartha; GEBREYES, Wondwossen A. *Campylobacter coli* in Swine Production: antimicrobial resistance mechanisms and molecular epidemiology. **Journal Of Clinical Microbiology**, [S.L.], v. 43, n. 11, p. 5705-5714, nov. 2005. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.43.11.5705-5714.2005>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1287812/>. Acesso em: 03 set. 2022.

TOLEDO, Zorayda; SIMALUIZA, Rosa Janneth; FERNÁNDEZ, Heriberto. *Occurrence and antimicrobial resistance of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli isolated from domestic animals from Southern Ecuador.* **Ciência Rural**, [S.L.], v. 48, n. 11, p. 20-30, 1 nov. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0103-8478cr20180003>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/JgQ7nK36DBNHwTpvvcscB4R/?lang=en#>. Acesso em: 03 set. 2022.

WILSON, Hayley; TÖRÖK, M. Estée. *Extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae.* **Microbial Genomics**, [S.L.], v. 4, n. 7, p. 403-415, 1 jul. 2018. Microbiology Society. <http://dx.doi.org/10.1099/mgen.0.000197>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30035710/>. Acesso em: 12 ago. 2022.

ZAGUI, Guilherme Sgobbi. **Avaliação da multirresistência a antibióticos e produção de ESBL e carbapenemases em bacilos gram-negativos de efluente hospitalar e urbano.** 2019. Dissertação (Mestrado em Enfermagem em Saúde Pública) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

ZHOU, Zhigang *et al.* *Gut microbial status induced by antibiotic growth promoter alters the prebiotic effects of dietary DVAQUA® on Aeromonas hydrophila-infected tilapia: production, intestinal bacterial community, and non-specific immunity.* **Veterinary Microbiology**, [S.L.], v. 149, n. 3-4, p. 399-405, maio 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.11.022>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21146333/>. Acesso em: 01 nov. 2022.