

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE
MEDICINA VETERINÁRIA – SANIDADE DE RUMINANTES

LUCAS DA SILVA FERREIRA GOMES

**EMPREGO DE ANTIMICROBIANOS NA PECUÁRIA BOVINA E SUA
IMPLICAÇÕES NA SAÚDE PÚBLICA**

GARANHUNS/PE
2021

LUCAS DA SILVA FERREIRA GOMES

**EMPREGO DE ANTIMICROBIANOS NA PECUÁRIA BOVINA E SUAS
IMPLICAÇÕES NA SAÚDE PÚBLICA**

Monografia apresentada ao Programa de Residência em Área Profissional de Saúde - Medicina Veterinária (Sanidade de Ruminantes) realizado na Clínica de Bovinos de Garanhuns, Universidade Federal Rural de Pernambuco.

Orientador: Dr. Luiz Teles Coutinho.

GARANHUNS/PE
2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFRPE
Biblioteca Central, Recife-PE, Brasil

G633e Gomes, Lucas da Silva Ferreira
Emprego de antimicrobianos na pecuária bovina e suas
implicações na saúde pública / Lucas da Silva Ferreira Gomes. –
2021.
69 f.: il.

Orientador: Luiz Teles Coutinho.
Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-Graduação *Lato Sensu*) –
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de
Residência em Área Profissional da Saúde, Sanidade de
Ruminantes, Clínica de Bovinos, Garanhuns, BR-PE, 2021.
Inclui apêndice(s) e bibliografia.

1. Ruminante 2. Saúde pública 3. Antibióticos em veterinária
5. Infecção 6. Bovinos 7. Agentes anti-infecciosos I. Coutinho, Luiz
Teles, orient. II. Título

CDD 636.2089

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ REITORIA DE PÓS GRADUAÇÃO
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE
MEDICINA VETERINÁRIA – SANIDADE DE RUMINANTES

**EMPREGO DE ANTIMICROBIANOS NA PECUÁRIA BOVINA E SUA
IMPLICAÇÕES NA SAÚDE PÚBLICA**

Monografia elaborada por

LUCAS DA SILVA FERREIRA GOMES

Aprovado em 15.12.2021

BANCA EXAMINADORA

Dr. Luiz Teles Coutinho
Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns – UFRPE

Dra. Carla Lopes de Mendonça
Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns – UFRPE

MSc. Jobson Filipe de Paula Cajueiro
Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns – UFRPE

AGRADECIMENTOS

Sou grato a Deus e ao mestre Jesus por tudo e por tanto, grato por todas as oportunidades que foram concedidas e pelo aprendizado constante.

A minha família por todo amor e incentivo durante toda as fases da minha vida.

Aos mestres que tive durante a minha caminhada na medicina veterinária, por todas as palavras de incentivo, conselhos e direcionamento no exercício da profissão.

A Clínica de Bovinos de Garanhuns, por todo aprendizado no âmbito profissional e pessoal. Foi muito bom fazer parte dessa história!

Aos produtores, pela confiança e credibilidade à Clínica de Bovinos de Garanhuns e seus profissionais.

Aos animais que muito me ensinam, e é um dos principais motivos dessa jornada!

Ao corpo técnico da Clínica de Bovinos de Garanhuns; Dr. Nivaldo, Dr. José Augusto, Dra. Carla, Dra. Isabel, Dr. Teles, Dr. Nivan, Dr. Rodolfo, Dr. Jobson e Dr. Alexandre pelos conselhos, conversas, orientação e acolhimento. Muito obrigado, sem dúvidas cada um dos senhores colaborou de uma forma diferente e positiva para minha formação profissional.

Ao Dr. Teles pela orientação e por todos os conselhos.

Aos funcionários da Clínica de Bovinos de Garanhuns pela convivência, ajuda, e pelos momentos de descontrações, muito obrigado a todo vocês: Dona Selma, Rafa, Preá, Gaguinho, Mocó, Titão, Jucélio, Josemar, Seu Sávio, Dona Elaine, Cilene, Mônica, Luciana.

Aos meus colegas de residência, os que me receberam; Amanda Guedes, Eldo Gonçalves, Mateus Freitas e Ruan Paulino, os contemporâneos; Lucas Alencar, Nicolly Marcon e Eduardo Zache e os R1's; Ana Beatriz, Thailan Arlindo, Kaique Myke, e Clara Rafaelle. Obrigado por todo tudo!

Aos colegas da pós-graduação; Alexandre, Jose Ricardo e em especial Ângela por todo carinho, cuidado, pelos conselhos e palavras de incentivos que não foram poucas, muito obrigado por todo!

RESUMO

A utilização de antimicrobianos (ATM) em ruminantes é uma ferramenta responsável por uma significativa propulsão na produção animal por reduzir os índices de morbidade e mortalidade oriundos de problemas sanitários, propiciando assim melhoria do perfil sanitário e índices produtivos, e conseqüentemente maior qualidade e segurança dos alimentos de origem animal. Entretanto, a alta capacidade de adaptação da célula bacteriana associada à pressão seletiva imposta pelo uso indiscriminado dos ATM em animais e também em humanos, vêm promovendo o desenvolvimento da resistência antimicrobiana (RAM) em todo o mundo, sendo este um dos mais importantes problemas que atinge e interliga a Medicina Humana e Veterinária, pois ambas compartilham o uso de uma gama de ATM comuns, aliado ao fato de que bactérias resistentes aos antimicrobianos (BRA's) e genes relacionados com resistência aos antimicrobianos (GRA's) podem ser transferidos entre animais, meio ambiente e seres humanos, tornando esse fenômeno um agravo a saúde única global. Destaca-se a necessidade de monitoramento constante da utilização de ATM, afim de conter o surgimento e/ou expansão de cepas bacterianas resistentes, assim como a integração entre profissionais na mobilização da sociedade como um todo visando preservar a saúde única. Neste contexto, objetivou-se realizar esta revisão de literatura sobre alguns aspectos da utilização de antimicrobianos em bovinos, bem como o surgimento de cepas bacterianas resistentes e seus impactos na saúde pública.

Palavras-chave: Antibióticos; Produção de ruminantes; Resistência antimicrobiana; Saúde única.

ABSTRACT

The use of antimicrobials (ATM) in ruminants is a tool responsible for a significant boost in animal production by reducing morbidity and mortality rates arising from health problems, thus providing an improvement in the health profile and production rates, and consequently greater quality and safety of animal foods. However, the high adaptability of the bacterial cell associated with the selective pressure imposed by the indiscriminate use of ATM's in animals and also in humans, has been promoting the development of antimicrobial resistance (AMR) worldwide, which is one of the most important problems that reaches and links Human and Veterinary Medicine, as both share the use of a range of common ATM's, combined with the fact that antimicrobial resistant bacteria (ARB's) and antimicrobial resistance related genes (ARG's) can be transferred between animals, the environment and human beings, making this phenomenon a unique global health problem. The need for constant monitoring of the use of ATM is highlighted, in order to contain the emergence and/or expansion of resistant bacterial strains, as well as the integration between professionals in the mobilization of society as a whole in order to preserve the unique health. In this context, the objective was to carry out this literature review on some aspects of the use of antimicrobials in cattle, as well as the emergence of resistant bacterial strains and their impacts on public health.

Keywords: Antibiotics; Production of ruminants; Antimicrobial resistance; One health.

LISTA DE ABREVIACOES

ATM	Antimicrobianos
ABC	<i>Adenosine triphosphate binding cassette</i>
ATP	Adenosina trifosfato
BRA's	Bactérias resistentes aos antimicrobianos
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CIM	Concentração inibitria mínima
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
DANMAP	<i>Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme</i>
DNA	cido desoxirribonucleico
DRB	Doença respiratória bovina
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
ESBL	<i>Extended spectrum β-lactamases</i>
EUA	Estados Unidos da América
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRA's	Genes relacionados com resistência aos antimicrobianos
MAPA	Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento
MATE	<i>Multidrug and toxic efflux</i>
MFS	<i>Major facilitator family</i>
MRSA	<i>Methicilin resistant Staphylococcus aureus</i>
OIE	<i>World Animal Health</i>
ONU	Organização das Nações Unidas
PACE	<i>Proteobacteria lantimicrobial compound efflux</i>
PAN-BR	Plano Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no âmbito da Saúde nica
PAN-BR-AGRO	Plano Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no âmbito da Agropecuária
PBP's	<i>Penicillin binding proteins</i>
RAM	Resistência antimicrobiana
RNA	cido ribonucleico
RND	<i>Resistance-nodulation-division family</i>
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SMR	<i>Small multidrug resistance</i>
UE	União Europeia
USDA	<i>United States Department of Agriculture</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WAAW	<i>World Antimicrobial Awareness Week</i>

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1.** Lista de ATM, com seus mecanismos de ação, ação biológica e espectro de ação 15
- Quadro 2.** Principais mecanismos de resistência nas classes de antibióticos..... 33
- Quadro 3.** Relatos de isolamento de *S. aureus* resistente a metilina em ruminantes..... 37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Métodos de utilização de ATM em ruminantes.....	23
Figura 2. Distribuição geográfica da RAM em países de baixa e média renda, proporção de ATM com resistência superior a 50%.....	28
Figura 3. Rotas de transferência de BRA's e GRA's entre humanos, animais e ambiente...	37
Figura 4. Pôster de divulgação da Semana Mundial de Conscientização sobre o Uso de Antimicrobianos em 2021 no Brasil.....	47

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
2. 1 OBJETIVO GERAL	12
2. 2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	12
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	13
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	14
4. 1 AGENTES ANTIMICROBIANOS	14
4. 1. 1 ANTIMICROBIANOS DE AÇÃO ANTIBACTERIANA.....	14
4. 1. 1. 1 INIBIDORES DA SÍNTESE DA PAREDE CELULAR	16
4. 1. 1. 1. 1 β -LACTÂMICOS	16
4. 1. 1. 1. 2 GLICOPEPTÍDEOS	17
4. 1. 1. 2 INIBIDORES DA SÍNTESE PROTEICA	18
4. 1. 1. 2. 1 AMINOGLICOSÍDEOS	18
4. 1. 1. 2. 2 TETRACICLINAS	19
4. 1. 1. 2. 3 MACROLÍDEOS	19
4. 1. 1. 2. 4 ANFENICÓIS	20
4. 2. 2. 4 LINCOSAMIDAS	20
4. 1. 1. 3 INIBIDORES DA REPLICAÇÃO E TRANSCRIÇÃO DE ÁCIDOS NUCLEICOS.....	21
4. 1. 1. 3. 1 QUINOLONAS E FLOURQUINOLONAS	21
4. 1. 1. 4 INIBIÇÃO DA SÍNTESE DE METABÓLITOS ESSENCIAIS	21
4. 1. 1. 4. 1 SULFANOMIDAS E TRIPETROPIM	21
4. 1. 1. 5 PROMOTORES DE DISFUNÇÃO DA MEMBRANA CELULAR	22
4. 1. 1. 5. 1 POLIPEPTÍDEOS	22
5 ANTIMICROBIANOS EMPREGADOS NA PECUÁRIA.....	22
5. 1 USO TERAPÊUTICO.....	23
5. 2 USO PROFILÁTICO.....	24
5. 3 USO METAFILÁTICO	24
5.4 USO COMO ADITIVOS ALIMENTARES	27
6 MECANISMOS DE FORMAÇÕES DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA.....	29
6. 1 RESISTÊNCIA INATA OU INTRÍNSECA.....	30
6. 2 RESISTÊNCIA ADQUIRIDA	30
7 BACTERIAS RESISTENTES À ANTIMICROBIANOS EM RUMINANTES.....	35
8 IMPACTO DA RAM NA SAÚDE PÚBLICA	41

9 MONITORAMENTO, CONTROLE E PERSPECTIVAS FUTURAS	45
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
11 REFERÊNCIAS.....	53
12 APÊNDICES	68

1 INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos (ATM) são substâncias químicas de baixo peso molecular que possuem ação sobre as funções estruturais e bioquímicas de microrganismos, promovendo morte celular e/ou inibindo o seu crescimento (GUARDABASSI; KRUSE, 2008; PRESCOTT, 2016).

O emprego de ATM é capaz de impedir o desenvolvimento de microrganismos patogênicos, como forma de restabelecer a saúde dos animais, reduz os índices de morbidade e mortalidade, propiciando melhoria da sanidade e produtividade dos mesmos, obtendo por consequência maior qualidade e segurança dos alimentos de origem animal. Em ruminantes são descritos quatro indicações de utilização de ATM, os quais se diferenciam pelos objetivos do seu uso, a dose e a duração do tratamento, sendo eles: terapêutico, metafilático, profilático e como aditivos alimentares melhoradores de desempenho (PAGE; GAUTIER, 2012; SPINOSA; TARRAGA, 2017; PRESCOTT, 2016; LEES *et al.*, 2019).

Apesar dos notáveis benefícios do uso dos ATM, a plasticidade genética da célula bacteriana associada à pressão seletiva imposta pelo uso indiscriminado dos ATM, para fins terapêuticos ou não em ambientes pecuários e hospitalares, promoveu o desenvolvimento da resistência aos antimicrobianos (RAM) (BOERLIN; WHITE 2013, VIEIRA; VIEIRA, 2017; SCHWARZ, LOEFFLERT, KADLEC, 2017).

A RAM é um dos mais importantes problemas que atinge e interliga a Medicina Humana e Veterinária, uma vez que ambas compartilham o uso de uma gama de ATM, além de (bactérias resistentes a antimicrobianos) BRA's e (genes relacionados a resistência aos antimicrobianos) GRA's serem transferidos entre animais, meio ambiente e seres humanos, tornando esse fenômeno um agravo a Saúde Única global, responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade em animais e humanos, afetando a prosperidade econômica e segurança mundial (ZAWACK *et al.*, 2019; BAEKKESKOV *et al.*, 2020; COMPRI *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020; RAZZAQUE, 2020; ZHUANG *et al.*, 2021).

O emprego de ATM na produção animal vem aumentando a cada ano, segundo Van Boeckel *et al.* (2015) o consumo global de ATM poderá aumentar em até 67% entre os anos de 2010 e 2030, e em países como o Brasil e China esse aumento poderá ser de até 99%. O aumento desse consumo apresenta forte correlação com a emergência de microrganismos resistentes aos ATM (BARBERATO-FILHO *et al.*, 2020).

O contato direto entre humanos e animais é uma via importante de exposição a microrganismos resistentes, principalmente para profissionais que lidam com esses animais, uma vez que secreções, ou mesmo o conteúdo do trato gastrointestinal dos ruminantes é considerado um reservatório de BRA's e resistomas bacterianos, os quais são eliminados através da saliva e fezes, que contaminam também o meio ambiente (WOOLHOUSE; WARD, 2013; SABINO *et al.*, 2019; PIVA *et al.*, 2021). Vale salientar que produtos de origem animal contaminados podem contribuir para disseminação de BRA's e GRA's à população humana (SKANDALIS *et al.*, 2021).

A vigilância epidemiológica se torna uma importante ferramenta no diagnóstico e monitoramento da RAM, para que de acordo com a conjuntura do problema medidas sejam adotadas na tentativa de sua mitigação (SIMJEE *et al.*, 2018). No Brasil, foi instituído o Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no âmbito da Saúde Única (PAN-BR) e o Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no âmbito da Agropecuária (PAN-BR-AGRO) com vigência de cinco anos (2018 a 2022), cujo objetivo é direcionar ações para detectar, prevenir e controlar a disseminação de microrganismos resistentes, de forma sistemática e célere, além de manter a capacidade de tratar e prevenir doenças infecciosas com medicamentos seguros e eficazes, ao mesmo passo que sejam utilizados de forma responsável e acessível a todos que deles necessitem (BRASIL, 2018a; BRASIL, 2018b). Apesar dos esforços, ainda há muito a ser feito para fortalecer a vigilância da utilização de ATM e da RAM, bem como mitigar o aparecimento de cepas bacterianas resistentes, ou mesmo desenvolver novos antimicrobianos e fazer o uso de estratégias terapêuticas eficazes e seguras que possam ser utilizadas em substituição aos ATM, como o uso de substâncias com ação antibacteriana tal como compostos fitoterápicos, além de profilaxia de enfermidades bacterianas associado o uso de vacinas (ROSSEN *et al.*, 2015; LIU *et al.*, 2018; SHARMA *et al.*, 2018; QU; HUANG; LV, 2019).

Neste contexto, em virtude da relevância do tema, objetivou-se fazer uma revisão de literatura sobre a utilização de antimicrobianos na pecuária bovina, bem como a formação de resistência antimicrobiana e seus impactos na saúde pública.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão de literatura sobre a utilização de antimicrobianos na pecuária bovina, dando ênfase à resistência antimicrobiana e suas consequências na saúde pública.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Abordar sobre o emprego de ATM em ruminantes;
- Descrever a formação de resistência antimicrobiana e o seu impacto na pecuária bovina;
- Ressaltar o impacto da resistência antimicrobiana na saúde pública;
- Ressaltar a importância do monitoramento e programas específicos para controle da resistência antimicrobiana em animais e humanos;
- Citar estratégias para substituição do uso de resistência antimicrobiana;
- Confecção de cartilha educativa.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Para elaboração dessa revisão de literatura foram utilizadas publicações abordando o uso de ATM em ruminantes, a formação de RAM e as implicações na saúde pública disponíveis nas bases de dados SciELO, Science Direct, PubMed, Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior do Ministério da Educação (Capes/MEC), Google acadêmico, Bases Biblioteca Digital de Teses e Dissertações, além de capítulos de livros. Durante as pesquisas foram utilizados operadores booleanos (AND, NOT, OR), além de facilitadores de busca (aspas e termo composto).

4 REVISÃO DE LITERATURA

4. 1 AGENTES ANTIMICROBIANOS

Os ATM são substâncias químicas de baixo peso molecular que possuem ação sobre as funções estruturais e/ou bioquímicas de microrganismos como bactérias, vírus, fungos e parasitos, promovendo morte celular e/ou inibindo o seu crescimento (GUARDABASSI; KRUSE, 2008; PRESCOTT, 2016; SPINOSA; TÁRRAGA, 2017).

De acordo com o grau de seletividade tóxica estes podem ser classificados em inespecíficos ou específicos. Os ATM inespecíficos são citotóxicos, e atuam sobre todos os microrganismos, patogênicos ou não, sendo esses utilizados apenas como desinfetantes (utilizados em objetos inanimados) ou antissépticos (utilizados em superfícies externas do corpo), este último apresentando uma toxicidade relativamente baixa para as células hospedeiras (DECK; WINSTON, 2017a; SPINOSA; TÁRRAGA, 2017).

Os ATM específicos atuam sobre microrganismos com potencial patogênico, e são divididos em dois grupos, os quimioterápicos; que são substâncias químicas obtidas a partir de síntese laboratorial, e os antibióticos; metabólitos oriundos de síntese microbiana, estes podem ser classificados de acordo com a sua atividade contra determinada classe de microrganismos em antibacterianos, antivirais, antifúngicos e antiparasitários (SPINOSA; TÁRRAGA, 2017).

Alguns fármacos ATM podem também apresentar propriedades farmacodinâmicas além dos seus efeitos convencionais, como a ação antiblástica, utilizados na terapia antineoplásica e ação procinética, estimulando a motilidade do trato gastrointestinal (CHU; SARTORELLI, 2017; RASHNAVADI *et al.*, 2014).

4. 1. 1 ANTIMICROBIANOS DE AÇÃO ANTIBACTERIANA

Dentre os grupos de ATM o mais utilizado e de maior importância no contexto da saúde pública são os de ação antibacteriana (PAGE; GUATIER, 2012). O emprego de ATM capazes de impedir o desenvolvimento de microorganismos patogênicos, como forma de reestabeler a saúde dos animais, reduzindo os índices de morbidade e mortalidade vem sendo utilizados na medicina veterinária há décadas, com os primeiros relatos de uso datados por volta da década de 1940 (GUARDABASSI; KRUSE, 2008; PRESCOTT, 2016; LEES *et al.*, 2021).

Estes fármacos são classificados de acordo com o seu mecanismo de ação, se enquadrando em cinco categorias: inibidores da síntese da parede celular, inibidores da síntese proteica, inibidores da replicação e transcrição de ácidos nucleicos, inibição da síntese de metabólitos essenciais e os promotores de disfunção da membrana celular (Quadro 1). Dentro

de cada categoria existem variáveis como a estrutura química da droga, ação biológica, o espectro de ação e atividades farmacodinâmicas e farmacocinéticas (PRESCOTT, 2016; SPINOSA, 2017; TORTORA; FUNKE; CASE, 2017).

Quadro 1. Lista de ATM, com seus mecanismos de ação, ação biológica e espectro de ação.

Mecanismo de ação	Classe de ATM	Principais fármacos		Ação biológica	Espectro de ação
Inibidores da síntese da parede celular	β-lactâmicos	Penicilinas	Naturais (penicilina G)	Bactericida	Gram-positivo
			Aminopenicilinas (ampicilina/ amoxicilina)		Gram-positivos Gram-negativos
			Carboxipenicilinas (carbenicilina/ticarcilina)		
			Ureidopenicilinas (mezlocilina/azlocilina)		
		Cefalosporinas	Primeira geração (cefalotina/cefalexina)		Gram-positivos
			Segunda geração (cefuroxima/cefotina)		Gram-positivo Gram-negativo
			Terceira geração (cefoperazona/ceftiofur)		Gram-negativos
			Quarta geração (cefoquinona)		Gram-negativos
		Monobactams	Astreonam		Gram-negativos
		Carbapenens	Imipeném		Gram-positivo
Meropeném	Gram-negativo				
Glicopeptídeos	Vancomicina	Gram-positivos			
Inibidores da síntese proteica	Aminoglicosídeos	Gentamicina	Bactericida	Gram-negativos poucos Gram-positivos micoplasmas espiroquetas	
		Estreptomicina			
		Neomicina			
		Amicacina			
	Tetraciclina	Tetraciclina	Bacteriostática	Gram-negativos Gram-positivos micoplasmas riquétsias	
		Oxitetraciclina			
	Macrolídeos	Tilosina	Bacteriostática Bactericida	Gram-negativos Gram-positivos micoplasmas espiroquetas	
		Tulatromicina			
		Gamitromicina			
		Eritromicina			
		Azitromicina			
	Anfenicóis	Florfenicol	Bacteriostática	Gram-negativos Gram-positivos micoplasmas riquétsias	
		Tianfenicol			
	Lincosamidas	Lincomicina	Bacteriostática	Gram-positivo	
Clindamicina					
Inibidores da replicação e transcrição de ácidos nucleicos	Quinolonas	Primeira geração (ácido nalidíxico/flumequina)	Bactericida	Gram-negativos Gram-positivos micoplasmas riquétsias	
		Segunda geração (enrofloxacin/ciprofloxacina)			
		Terceira geração (levofloxacin/moxifloxacina)			
		Quarta geração (trovafloxacina)			
Inibição da síntese de metabólitos essenciais	Sulfanomidas	Sulfadiazina	Bacteriostática *Bactericida em associação com a trimetropina	Gram-negativos Gram-positivos Protozoários	
		Sulfametoxazol			
Promotores de disfunção na membrana celular	Polipeptídeos	Polimixina B	Bactericida	Gram-negativos	
		Colistina			

4. 1. 1. 1 INIBIDORES DA SÍNTESE DA PAREDE CELULAR

4. 1. 1. 1. 1 β -LACTÂMICOS

Os β -lactâmicos são um grupo de antibióticos, quimicamente caracterizados pela presença de um anel β -lactâmico, responsável pelo seu mecanismo de ação inibindo a síntese da parede celular bacteriana, razão à baixa toxicidade nas células eucarióticas, mas também está relacionada a um dos mecanismos de resistência, a produção de β -lactamases por parte das bactérias. Apesar de todos os fármacos do grupo possuírem o anel, a sua estrutura química não é igual, diferindo em relação aos tipos de cadeias lineares e conseqüentemente suas características químicas, espectro de ação e resistência as β -lactamases. Dentro desse grupo incluem-se quatro subfamílias as penicilinas, cefalosporinas, monobactams e carbapenens (BARRAGRY, 1994; SUÁREZ; GUDIOL, 2009; AZEVEDO, 2014).

As penicilinas são obtidas a partir de culturas de fungos do gênero *Penicillium*, são incluídas neste grupo as penicilinas naturais, penicilinas semissintéticas e seus análogos (ANDRADE; GIUFRRIDA, 2008). Dentre as penicilinas naturais, a penicilina G é a mais utilizada na clínica médica veterinária, apresentando ação bactericida e espectro contra bactérias Gram-positivas aeróbias e anaeróbias não produtoras de β -lactamases como *Clostridium* spp., *Staphylococcus* spp. e *Streptococcus* spp., *Listeria* spp., e *Corynebacterium* spp., além de Gram-negativas como *Haemophilus* spp. e *Pasteurella* spp., e espiroquetas como as do gênero *Leptospira*, porém não é efetiva contra bactérias da família Enterobacteriaceae e do gênero *Pseudomonas* (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017; PRECOSTT, 2018).

As penicilinas semissintéticas foram desenvolvidas a partir da substância natural com o objetivo de resolver o problema do espectro restrito das penicilinas naturais. O primeiro grupo de fármacos dessa categoria foram as aminopenicilinas (ampicilina e amoxicilina), seguida das carboxipenicilinas (carbenicilina e ticarcilina) e ureidopenicilinas (mezlocilina e azlocilina), esses apresentam amplo espectro e maior eficiência contra bactérias Gram-negativas, inclusive da família Enterobacteriaceae e do gênero *Pseudomonas* (SANTOS-SANTOS-JUNIOR, 2015; TORTORA; FUNKE; CASE, 2017; PRECOSTT, 2018).

Das culturas do fungo *Cephalosporium* spp. são obtidos produtos naturais e semissintéticos, as cefalosporinas, grupo de fármacos que apresentam mecanismo de ação similar aos das penicilinas com a vantagem de ser mais resistentes a ação das β -lactamases. Devido ao grande número de formas disponíveis este grupo é classificado de acordo com a sua

atividade antimicrobiana em quatro gerações (BARRAGRY, 1994; SANTOS-JUNIOR, 2015; PRECOSTT, 2018).

As cefalosporinas de primeira geração são eficazes contra uma gama de bactérias Gram-positivas, e com ação sobre poucos organismos Gram-negativos como algumas cepas de enterobactérias e bactérias produtoras de β -lactamases como as do gênero *Staphylococcus*, incluem-se nessa categoria a cefalotina e cefalexina. As de segunda geração, apresentam espectro de ação similar a geração anterior, porém com maior resistência a β -lactamases produzidas por bactérias Gram-negativas, oferecendo maior cobertura contra organismos dessa categoria, principalmente enterobactérias são exemplos de fármacos dessa categoria a cefoxitina e cefuroxima. Cefalosporinas de terceira geração foram projetadas para serem mais eficientes contra organismos Gram-negativos que as drogas de gerações anteriores, diminuindo a sua atividade contra Gram-positivos, sendo exemplares desta categoria a cefoperazona e o ceftiofur. As de quarta geração mantem maior espectro contra bactérias Gram-negativas, cobrindo uma gama mais ampla de microorganismos que as de terceira geração; faz parte desta geração a ceftiofur (BARRAGRY, 1994; HORNISH; KOTARSKI, 2002; ANDRADE; GIUFRRIDA, 2008; PRESCOTT, 2016).

Já existem drogas novas que foram alocadas no grupo da quinta geração das cefalosporinas, a ceftarolina e ceftobiprole, drogas que apresentam espectro de ação similar a geração anterior, porém maior ação contra cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina (MIMICA, MIMICA, MIMICA, 2015).

Os carbapenems e monobactams são obtidos a partir de culturas de actinomicetos dos gêneros *Streptomyces* e *Nocardia*, respectivamente. Incluem-se no grupo dos carbapenems o imipeném, meropeném e ertapeném, estes com espectro de ação amplo, com eficácia contra organismos Gram-positivos e Gram-negativos e no monobactams, o astreonam, apresentando ação contra organismos Gram-negativos (ANDRADE; GIUFRRIDA, 2008; SPINOSA, 2017).

4. 1. 1. 1. 2 GLICOPEPTÍDEOS

Os antibióticos glicopeptídeos agem na parede celular inibindo etapas da transpeptidase devido a sua ligação ao terminal D-alanil-D-alanina um precursor da parede celular bacteriana. Apresentam ação bactericida para maioria das bactérias Gram-positivas, porém atua de forma bacteriostática em bactérias do gênero *Enterococcus*. Fazem parte deste grupo a vancomicina e teicoplanina sendo a primeira a única utilizada na medicina veterinária (SPINOSA, 2017d; PAPICH, 2018c).

4. 1. 1. 2 INIBIDORES DA SÍNTESE PROTEICA

4. 1. 1. 2. 1 AMINOGLICOSÍDEOS

Os aminoglicosídeos são antibióticos produzidos por algumas espécies de actinomicetos como *Streptomyces* spp. e *Micromonospora* spp., sendo essas substâncias compostas de um núcleo hexose ligados à aminoaçúcares por ligações glicosídicas. O seu mecanismo de ação efetua-se através da interferência na síntese de proteína, que por meio de transporte ativo as moléculas adentram ao citoplasma da célula bacteriana e se ligam de forma irreversível à receptores de proteínas da subunidade 30S do ribossomo bacteriano alterando o processo de tradução do RNA mensageiro, resultando na formação de proteínas não funcionais alterando o funcionamento da membrana celular. Os antibacterianos que interferem na síntese proteica geralmente são bacteriostáticos, porém os aminoglicosídeos são bactericidas por meio de um mecanismo de ação adicional, relacionado com a sua carga positiva que deslocam competitivamente íons de cálcio e magnésio desestabilizando a membrana externa, levando a morte celular (SPINOSA 2017b; PAPICH; RIVIERE, 2018a).

Fazem parte deste grupo a estreptomicina, neomicina, gentamicina, tobramicina, amicacina entre outros, estes apresentam espectro de ação contra bactérias aeróbias Gram-negativas como enterobacterias e as do gênero *Pseudomonas*, poucas Gram-positivas, além de micoplasmas e espiroquetas como a *Leptospira* spp. Não são efetivos contra bactérias anaeróbicas, visto que dependem de oxigênio para transposição da membrana da célula bacteriana. A sua eficácia pode ser influenciada pelo pH, apresentam maior efetividade em ambientes com pH alcalino e reduzida em ambientes ácidos. Estes fármacos são eliminados por excreção renal, na sua forma inalterada (PRESCOTT, 2016; SPINOSA, 2017b; PAPICH; RIVIERE, 2018a).

São substâncias potencialmente nefro e ototóxicas, esses efeitos decorrem do seu acúmulo no interior das células desses órgãos que são atraídas pelos fosfolipídeos aniônicos da membrana celular. Os efeitos tóxicos podem ocorrer em tratamentos prolongados, com doses elevadas, além de uma doença renal pré-existente ou quando associados a outras drogas com potencial nefrotóxico. A lesão renal está associada a diminuição da taxa de depuração da creatinina e elevação sérica da mesma. Em relação aos fármacos deste grupo, a neomicina e amicacina são considerados os mais ototóxicos, a neomicina e gentamicina os mais

nefrotóxicos, sendo a gentamicina também considerado vestibulotóxico (PRESCOTT, 2016; SPINOSA, 2017b; DECK; WINSTON, 2017b; PAPICH; RIVIERE, 2018a).

4. 1. 1. 2. 2 TETRACICLINAS

As tetraciclina são substâncias com atividade antibiótica, os naturais produzidos por culturas do gênero *Streptomyces* são a oxitetraciclina, clortetraciclina e demeclociclina e os derivados semissintéticos são a tetraciclina, doxiciclina e metaciclina. Quimicamente são compostos anfotéricos de quatro anéis que diferem em sua composição química em diferentes pontos desses anéis. Este grupo apresenta ação bacteriostática e o mecanismo de ação consiste na sua ligação à subunidade ribossômica 30S impedindo a ligação do RNA transportador ao RNA mensageiro, assim interferindo na síntese de proteína bacteriana (FAVAS, 2014; SPINOSA, 2017c; PAPICH; RIVIERE, 2018b).

Apresentam amplo espectro de ação, sendo a classe mais utilizada na medicina veterinária. São eficazes contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, aeróbias e anaeróbias, e por ter a capacidade de penetrar nos tecidos corporais apresentam ação contra outras bactérias, incluindo as do gênero *Mycoplasma*, *Chlamydia* e riquetsias como as do gênero *Ehrlichia* e *Anaplasma*. São eliminados na forma ativa via excreção renal e com menor importância pela bile (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017; SPINOSA, 2017c).

4. 1. 1. 2. 3 MACROLÍDEOS

Os macrolídeos são compostos químicos obtidos a partir de culturas de actinomicetos do gênero *Streptomyces* caracterizados quimicamente por lactonas macrocíclicas, variando de 12 a 20 átomos de carbono na estrutura do anel de lactonas, ligados a dexosíacucres por pontes glicosídicas. Faz parte desse grupo a eritromicina, primeira molécula descoberta por volta dos anos 50 e desde então outros macrolídeos foram isolados ou sintetizados a partir desta substância, incluindo a espiramicina, azitromicina, tilosina, tilvalosina, tilmicosina, tulatromicina, gamitromicina entre outros (SPINOSA, 2017c; PAPICH, 2018c).

Este grupo de antibióticos tem ação bacteriostática, porém em altas concentrações por um tempo prolongado podem apresentar ação bactericida (SPINOSA, 2017c). Os macrolídeos atuam ligando-se à subunidade 50S ribossomal, inibindo a translocação do RNA transportador no sítio aceptor, interferindo na incorporação de novas ligações peptídicas, dessa forma evitando a síntese de novas proteínas (PAPICH, 2018c).

São eficazes contra uma gama de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo as dos gêneros *Corynebacterium*, *Listeria*, *Leptospira*, *Brucella*, além de *Mycoplasmas* spp., *Chlamydia* spp., *Nocardia* spp., e *Mycobacterium* spp. e possuem ação moderada contra bactérias anaeróbicas. A ação antibacteriana é suprimida em ambientes ácidos, apresentando melhor desempenho em pH 8. (SPINOSA, 2017c; PAPICH, 2018c).

4. 1. 1. 2. 4 ANFENICÓIS

O primeiro fármaco deste grupo foi o clorafenicol, obtido a partir de culturas de *Streptomyces venezuelae*, e nos dias atuais é produzido sua forma sintética por síntese laboratorial. Novas moléculas análogas do clorafenicol foram produzidas, a exemplo do tianfenicol e florfenicol, estas diferenciando-se do clorafenicol pela ausência do grupo nitroso, este associado à uma enfermidade geralmente fatal em humanos, a anemia aplástica (SPINOSA, 2017c; PAPICH, 2018c).

O uso do clorafenicol em animais pecuários destinados ao consumo humano é proibido em muitos países, por este motivo o florfenicol é o mais utilizados nesses animais, o qual apresenta ação bacteriostática e seu mecanismo de ação é similar aos macrolídeos, interferindo na síntese de proteína bacteriana ligando-se à subunidade 50S ribossomal. Além disso, são uteis no combate a bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, riquetsias e bactérias do gênero *Mycoplasma* (PRESCOTT, 2016; SPINOSA, 2017c; PAPICH, 2018c).

4. 2. 2. 4 LINCOSAMIDAS

As lincosamidas são substâncias com ação antibacteriana, incluem-se nesse grupo a lincomicina obtidas a partir de culturas do actinomiceto *Streptomyces lincolnensis*, e a clindamicina seu derivado sintético, ambos são caracterizados quimicamente por uma estrutura semelhante a um aminoácido (PAPICH, 2018c, ANDRADE; GIUFFRIDA, 2008).

São bacteriostáticos, agem interferindo na síntese proteica, com alvo na subunidade 50S do ribossomo bacteriano de forma similar aos macrolídeos e anfenicóis. Apresentam efetividade contra microorganismos aeróbicos e anaeróbios Gram-positivos e poucos Gram-negativos, além de *Mycoplasma* spp. (PRESCOTT, 2016, PAPICH, 2018c).

4. 1. 1. 3 INIBIDORES DA REPLICAÇÃO E TRANSCRIÇÃO DE ÁCIDOS NUCLEICOS

4. 1. 1. 3. 1 QUINOLONAS E FLOURQUINOLONAS

São um grupo de substâncias sintéticas com base estrutural composta por um anel 4-quinolona. Apresenta atividade antibacteriana, que apresentam ação bactericida tendo como alvo a transcrição e replicação do DNA bacteriano. Agem inibindo a ação de duas enzimas: a DNA girase (topoisomerase II) impedindo o relaxamento do DNA super enrolado na forma positiva, evento necessário para a transcrição e replicação normais, e como consequência ocorre síntese descontrolada de RNA mensageiro, degradação cromossômica e morte celular; a topoisomerase IV, que resulta na separação das moléculas-filhas interligadas, produtos da replicação do DNA durante a divisão celular (SANTOS-JUNIOR, 2015; PAPICH, 2018d).

A primeira droga utilizada foi o ácido nalidíxico, obtido a partir de subprodutos da síntese laboratorial da cloroquina (EMANI; SHAFIEE; FOROUMADI, 2005). Desde então novas moléculas foram sintetizadas, o que levou a uma classificação desses fármacos em quatro gerações; nas quinolonas de primeira geração estão incluídos o nalidíxico, flumequina e ácido oxonílico; quinolonas de segunda geração denominadas a partir de então flourquinolonas, o enrofloxacino, orbifloxacino, marbofloxacino, norfloxacino e ciprofloxacino; quinolonas de terceira geração, o levofloxacino, esparfloxacino e moxifloxacino e nas quinolonas de quarta geração, o trovafloxacino. Drogas deste grupo são utilizadas em praticamente todas as espécies e apresentam um amplo espectro de atividade sobre a maioria dos patógenos bacterianos de interesse veterinário (GORNIK, 2017; PAPICH, 2018d).

As quinolonas/flourquinolonas apresentam espectro de ação amplo, principalmente as gerações mais recentes, sendo efetivas contra bactérias Gram-positivas, como as do gênero *Staphylococcus* e *Streptococcus*, Gram-negativas incluindo bactérias da família *Enterobacteriaceae*, além de microorganismos intracelulares como riquetsias e micoplasmas (PRESSCOT, 2017; GORNIK, 2017; PAPICH, 2018d).

4. 1. 1. 4 INIBIÇÃO DA SÍNTESE DE METABÓLITOS ESSENCIAIS

4. 1. 1. 4. 1 SULFANOMIDAS E TRIPETROPIM

São substâncias com ação antimicrobianas obtidas por síntese laboratorial a partir da sulfanilamida, composto estruturalmente semelhante ao ácido para-aminobenzoico (PAPICH, 2018e). Atuam inibindo a enzima diidropteroato sintase, responsável pela incorporação do

ácido para-aminobenzoico ao ácido diidropteroico, precursor do ácido fólico, substância essencial para a síntese de DNA das bactérias, assim apresentando ação bacteriostática. Frequentemente as sulfonamidas são associadas a uma substância que atuam em fases diferentes da mesma via metabólica, a trimetropina, um análogo do ácido di-hidrofólico que atua inibindo a enzima di-hidrofolato redutase, enzima responsável pela transformação do ácido di-hidrofólico em ácido tetra-hidrofólico, obtendo efeito sinérgico potencializando o seu efeito antimicrobiano adquirindo ação bactericida (SANTOS-JUNIOR, 2015; PRESCOTT, 2016; GORNIK, 2017). Os principais fármacos deste grupo são a sulfadiazina, sulfadoxina, sulfaquinoxalina e sulfametoxazol (PAPICH, 2018e).

O espectro de ação dessa classe é amplo, com eficácia contra bactérias Gram-positivas e negativas aeróbias e poucas anaeróbias, além de alguns protozoários. A efetividade desta classe está relacionada a síntese de ácido fólico, só são efetivos contra microorganismos que necessitam sintetizar o seu próprio ácido fólico, não afetando as que utilizam o folato pré-formado (SANTOS-JUNIOR, 2015; GORNIK, 2017; PRESCOTT, 2016; PAPICH, 2018e).

4. 1. 1. 5 PROMOTORES DE DISFUNÇÃO DA MEMBRANA CELULAR

4. 1. 1. 5. 1 POLIPEPTÍDEOS

Faz parte desse grupo as polimixinas que são substâncias com composição molecular polipeptídica, isoladas de culturas de *Bacillus polymyxa*. Foram isoladas seis polimixinas e classificadas em A, B, C, D, E e M, sendo a B e E (denominada colistina) as utilizadas clinicamente devido à baixa toxicidade quando comparada com as demais. A ação antibacteriana e bactericida das polimixinas está relacionada a sua interação com a camada fosfolipídica da membrana celular bacteriana interferindo na permeabilidade seletiva da membrana e por consequência ocorrendo morte celular. Além da ação antibacteriana estas substâncias principalmente a polimixina B apresentam a capacidade de neutralizar endotoxinas quelando a porção do lipídeo A tornando-as inativas. Apresentam atividades contra bactérias Gram-negativas como as Enterobacterias e as do gênero *Pseudomonas*. Todas as bactérias Gram-positivas são resistentes (SPINOSA, 2017d; PAPICH, 2018c).

5 ANTIMICROBIANOS EMPREGADOS NA PECUÁRIA

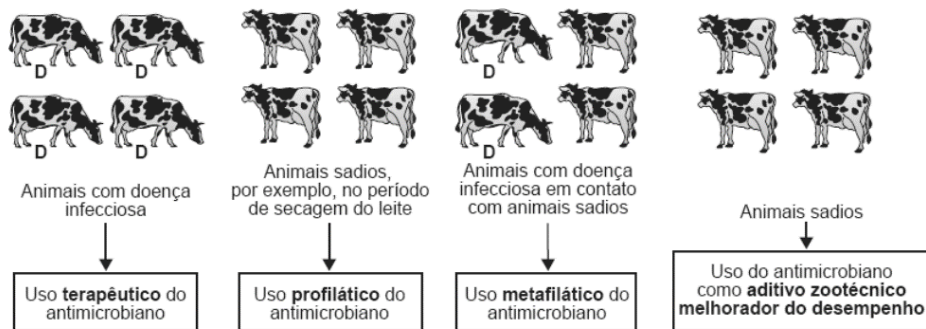
A exploração pecuária representa importante fonte de proteína animal (carne, leite e seus derivados), com alto valor biológico para consumo humano em todo o mundo, sendo as

principais fontes de proteína da dieta em países desenvolvidos (BRODERICK, 2018; SABINO *et al.*, 2019).

Atualmente a demanda por produtos de origem animal vem aumentando de forma acelerada impulsionada pelo rápido crescimento da população humana, desse modo os sistemas de criações estão sendo cada vez mais intensificados, submetendo os animais a grandes desafios, condições estressantes e aumento da densidade populacional, tornando-os vulneráveis a doenças, muitas vezes requerendo o uso de ATM (GUARDABASSI; KRUSE, 2008). O emprego de antimicrobianos promove significativa propulsão na produção animal por sanar problemas sanitários, acarretados principalmente por enfermidades bacterianas, propiciando melhorias da sanidade e produtividade, conseqüentemente maior qualidade e seguridade dos alimentos de origem animal (BOERLIN; WHITE, 2013).

Na medicina veterinária são descritos quatro métodos de utilização de ATM em ruminantes (Figura 1), os quais se diferenciam pelos objetivos do seu uso, a dose e a duração do tratamento, sendo eles: terapêutico, metafilático, profilático e como aditivos alimentares melhorador de desempenho (GUARDABASSI; KRUSE, 2008; PAGE; GAUTIER, 2012; SPINOSA; TARRAGA, 2017).

Figura 1. Métodos de utilização de ATM em ruminantes.



Fonte: SPINOSA; TARRAGA, 2017

5. 1 USO TERAPÊUTICO

O emprego terapêutico refere-se ao uso de ATM como forma de instituir tratamento individual ou em mais animais de um rebanho que estejam apresentando sinais clínicos de uma determinada enfermidade infecciosa, ou seja, com a doença em curso e objetiva controlar o desenvolvimento do agente etiológico envolvido, através da utilização de um princípio ativo ao qual a sensibilidade seja presumida, em um período de tempo estabelecido e com dose que exceda a concentração inibitória mínima (CIM) por diferentes vias de administração. Assim,

esta forma de utilização é importante para restabelecimento da sanidade e bem-estar animal, bem como também para saúde pública, pela prevenção de zoonoses ou de doenças veiculadas por alimentos (PAGE; GAUTIER, 2012; FERREIRA, 2014; PEREIRA; SCUSSEL, 2017).

Não há limitações importantes para instituição desta forma de terapia, entretanto o ideal é que a mesma só deva ser iniciada após obtenção do diagnóstico do agente etiológico, realizado através de cultura e isolamento bacteriano e adicionalmente a realização do antibiograma, evidenciando o perfil de sensibilidade e resistência da cepa isolada aos antimicrobianos disponíveis, escolhendo o fármaco apropriado diminuindo as chances de falhas terapêuticas e indução de RAM. Porém, frequentemente o diagnóstico se restringe apenas a avaliação clínica e, caso a suspeita seja de doença de origem bacteriana, a escolha do fármaco a ser utilizado pelo médico veterinário é definido pelo seu conhecimento baseado na literatura técnica (BARCELLOS *et al.*, 2009).

5. 2 USO PROFILÁTICO

A profilaxia antimicrobiana tem por objetivo a prevenção do desenvolvimento de possíveis infecções, seja em um indivíduo ou rebanho, em um momento de maior risco ou exposição a patógenos. A criação de animais de produção, principalmente no que se refere as condições de confinamento, propiciam situações de estresse, às quais os animais são submetidos favorecendo o aparecimento de infecções bacterianas, o que pode justificar o uso desses fármacos para profilaxia destes animais. Exemplos de indicações desse tipo de uso são a utilização de antibiótico prévio a um procedimento cirúrgico ou administrado pela via intramamária no início do período de secagem precedendo a próxima lactação (ANDREOTTI; NICODERMO, 2004; LANZA, 2016; SPINOSA; TARRAGA, 2017).

O emprego desta terapia é dependente de conhecimento epidemiológico das enfermidades, para se ter sucesso profilático é necessário saber quais doenças são mais prováveis de se manifestarem em um determinado período, ou quais situações podem favorecer o desenvolvimento de doenças, sendo assim possível administrar fármacos em níveis terapêuticos, por determinado período, assim, evitando que ocorram o aparecimento de sinais clínicos, que em alguns casos podem ser irreversíveis (BARCELLOS *et al.*, 2009).

5. 3 USO METAFILÁTICO

O uso metafilático, denominado também por tratamento de animais em risco ou de contato, é empregado com objetivo de prevenir a disseminação de agentes infecciosos a populações de animais, durante um período de maior suscetibilidade devido ao aumento de desafios (estresse, transporte, mudança de ambiente e/ou manejo), quando existe animais clinicamente doentes no rebanho, ou quando determinados níveis de tolerância para números de casos e/ou intensidade estabelecidos para os diferentes tipos de infecção na propriedade são atingidos, desta forma evitando a instalação da doença em outros animais do rebanho e controlando a incidência de doença de início agudo. Desta maneira, a antibioticoterapia é realizada no lote inteiro (em animais doentes e nos aparentemente hígidos), em doses e duração semelhantes ao realizado de forma terapêutica (McEWEN; FEDORKA-CRAY, 2002; PAGE; GAUTIER, 2012; SPINOSA; TARRAGA, 2017).

A implementação da terapia antimicrobiana metafilática no sistema de produção permite que o indivíduo que tenha tido contato com o patógeno desenvolva algum tipo de resposta imune, e antes que a doença clínica se manifeste ocorre ação do fármaco administrado, semelhante ao processo de premunicação, ou seja, esta dá suporte para o organismo do animal se adaptar durante um determinado período crítico (BARCELLOS *et al.*, 2009; IVES; RICHESON, 2015).

Em bezerros, a metafilaxia frequentemente é realizada para obtenção do controle e/ou prevenção de doenças que ocorrem com maior frequência na fase de aleitamento ou próximo ao desmame, como as diarreias, pneumonias e infecções umbilicais, os quais são responsáveis por elevados índices de morbidade e mortalidade dentro dessa categoria. Neste período, comumente é observado a presença de múltiplos fatores que podem favorecer o aparecimento destas infecções, como mudanças de alojamento individual para alojamento coletivo, transporte, mudança nutricional, estressores ambientais (exposição a patógenos e alteração na temperatura). Tais enfermidades podem ser resultantes de infecção por diferentes microrganismos, associados ou não, incluindo *Pasteurella multocida*, *Mannheimia hemolytica*, *Escherichia coli* e *Mycoplasma* spp. (CARROLL; FORSBERG, 2007; UHDE *et al.*, 2008; MILES, 2009; STANTON *et al.*, 2010; IVES; RICHESON, 2015; MARTIN, 2017).

Apesar destas informações, dados da literatura divergem quanto os reais benefícios da metafilaxia em bezerros, Donovan *et al.* (2002) ao avaliarem a influência no crescimento e saúde dos bezerros Holandeses alimentados com leite suplementado com antibióticos (oxitetraciclina e neomicina) ou probióticos (Enteroguard®) do nascimento até a quinta semana de vida, verificaram que não haviam diferenças entre os grupos com relação a ocorrência e gravidade da diarreia e ganho de peso dos bezerros durante esse período.

Já Berge *et al.* (2009), ao estudarem bezerras recém nascidas até os 28 dias de idade, observaram que o grupo alimentado com leite suplementado com sulfato de neomicina e tetraciclina apresentaram um maior número de dias com diarreia, além de 28% a mais de chances de ter diarreia quando comparado com animais que receberam leite sem antibióticos e justificaram os achados às alterações na população de bactérias entéricas comensais causadas pelo uso de antibióticos; Oultram *et al.* (2015), verificaram que os efeitos do florfenicol, tulatromicina e oxitetraciclina sobre a diversidade microbiana fecal de bezerros neonatos nas primeiras sete semanas de vida, levam a redução na riqueza de espécies bacterianas presentes nas fezes, o que pode ser um fator para o desenvolvimento da diarreia nestes animais.

Os resultados de Martin (2017), corroboram com estas pesquisas, pois a frequência de diarreias entre os grupos tratados (uso parenteral de tulatromicina) e não tratados foi igual, associada ao efeito nulo no ganho de peso das bezerras, além de evidenciarem que os animais tratados apresentaram diarreia de maior intensidade. Ressalta-se que o equilíbrio da microbiota intestinal é de suma importância para a manutenção da atividade fisiológica do trato gastrointestinal, sabe-se que esse equilíbrio está associado a prevenção da colonização de enteropatógenos e além de melhor processo digestivo. A disbiose pode levar a proliferação de bactérias patogênicas e alterar o processo digestivo, e conseqüentemente provocar diarreia que em animais na fase inicial da vida pode se apresentar como um sério problema de saúde (FAN *et al.* 2021).

Quanto às. infecções umbilicais, é relatado que a utilização de antibioticoterapia (tulatromicina) na forma metafilática impediu a instalação e proliferação de bactérias nas estruturas umbilicais, culminando em um menor número de animais com inflamações umbilicais (MARTIN, 2017). Já em relação ao aparecimento de afecção pulmonar, o mesmo autor não observou diferenças em bezerros tratados ou não.

Em bovinos adultos, principalmente os mantidos em sistema de confinamento para produção de carne, é relativamente comum a ocorrência de grandes de desafios, e dentre as enfermidades que manifestam-se nesses períodos toma destaque a doença respiratória bovina (DRB), a qual ocorre pela interação entre fatores ambientais, susceptibilidade do hospedeiro e a presença de agentes infecciosos, afetando negativamente o desempenho dos animais acometidos, causando prejuízos econômicos (MAGALHÃES, 2017). Em virtude da recorrência desta enfermidade nos rebanhos, em algumas ocasiões são instituídos tratamentos metafiláticos contra este complexo, como descreveu Rezende (2010) em seu estudo que constatou que o uso de florfenicol em dose única reduziu a ocorrência de sinais clínicos relacionados a DRB e

adicionalmente houve melhor rendimento produtivo dos animais que receberam o fármaco quando comparado aos animais não tratados.

5.4 USO COMO ADITIVOS ALIMENTARES

ATM empregados com objetivo de reduzir problemas metabólicos, melhorar a eficiência de conversão alimentar, aumentar o ganho de peso e conseqüentemente elevar o desempenho individual dos animais, em decorrência da sua função de restringir o desenvolvimento de determinados grupos de bactérias são denominados de aditivos alimentares ou promotores de crescimento. A interação dos aditivos com o organismo não é totalmente definida, e pode ter variação entre diferentes princípios ativos (OLIVEIRA; ZANINE; SANTOS, 2005; BRETSCHEIDER *et al.*, 2008; CORTADA-NETO, 2014; SPINOSA; TARRAGA, 2017; TURE; FENTIE; REGASSA, 2019).

O uso de ATM como aditivo alimentar começou por volta da década de 50, coincidindo com o início da intensificação da produção animal (SOUSA, 2016). Neste tipo de uso, essas substâncias são utilizadas de forma constante e em subdoses, aproximadamente 5 a 10% da usada de forma terapêutica, e geralmente são fornecidas associada a dietas desses animais (SPINOSA; TARRAGA, 2017).

Nos ruminantes existem duas categorias de antibióticos utilizados como promotores de crescimento, os ionofóros e não ionofóros. Os ionoforos, atualmente são os mais utilizados na produção de ruminantes, sendo a monensina sódica o principal integrante desse grupo. Os não ionofóros, representam um diverso grupo de diferentes substâncias, com espectro de ação em sua maioria contra bactérias Gram-positivas, atualmente poucas substâncias são utilizadas devido a proibição por parte de agencia reguladoras em diversos países pelo risco crescente à saúde humana associado ao uso dessas substancias na alimentação de animais pecuários (OLIVEIRA; ZANINE; SANTOS, 2005; MELO; SOUSA; SANTOS, 2018).

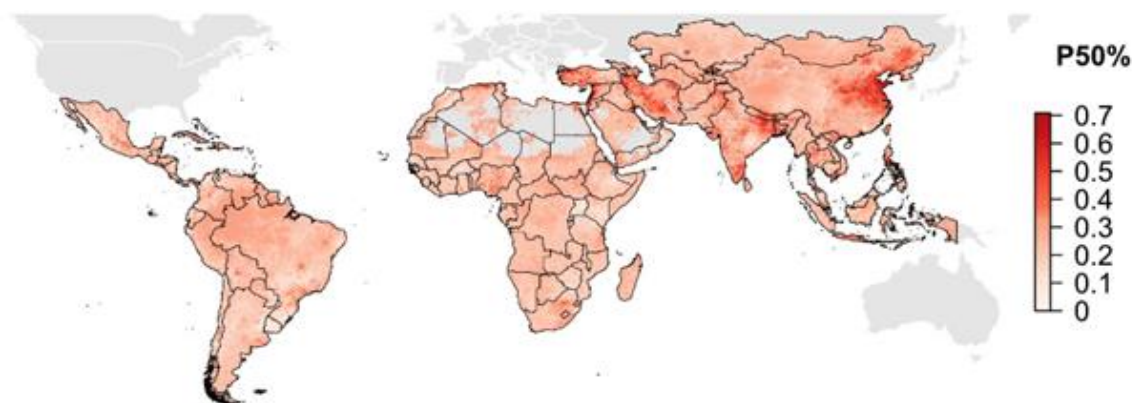
O emprego dos ATM como aditivos alimentares levanta sérios questionamentos sobre a conseqüente, e quase que inevitável, indução do desenvolvimento da resistência bacteriana na microbiota dos animais que são fontes de alimentos para o homem, havendo então a possibilidade da transmissão de bactérias resistentes a antimicrobianos usados na medicina humana. Estudos evidenciam que a problemática é ainda mais complexa quando se analisa o consumo de tais drogas com essa finalidade. Nos Estados Unidos, por exemplo, é estimado que a comercialização de aproximadamente 80% de todo o consumo anual destes agentes seja destinado a animais de produção, e deste total, mais de 40% é empregado ao uso em bovinos

(FDA, 2020a; FDA, 2020b); Aarestrup (2012) expande ainda mais, sugerindo que o consumo global de antimicrobianos em animais pode ser o dobro dos humanos.

Van Boeckel *et al.* (2015), estimaram que a média global do consumo de antimicrobianos por animal produzido é de 45 mg/kg para bovinos, 148 mg/kg para frangos e 172 mg/kg para suínos, e que o consumo global de antimicrobianos poderá aumentar em 67% entre os anos de 2010 e 2030, muito em decorrência à mudança nos sistemas de produção em países de média renda, que para atender a grande demanda por proteína animal tendem a sair da produção extensiva para a intensiva em grande escala, passando a utilizar antimicrobianos em subdoses nas criações, os quais, muitas vezes, não tem acesso controlado; para países como o Brasil, Rússia, Índia, China, e África do Sul, o consumo dos agentes antimicrobianos poderá ter aumento de 99%.

A crescente resistência aos antibióticos utilizados na pecuária tornou-se uma ameaça não apenas a sanidade dos animais, mas também a disponibilidade de alimentos seguros e conseqüentemente a saúde pública. Van Boeckel *et al.* (2019), usando modelos geoespaciais para produzir mapas globais de resistência antimicrobiana, através de pesquisas de prevalência de 901 pontos em animais e produtos de origem animal em países de baixa e média renda, evidenciou que entre os anos 2000 e 2018 a proporção de antibióticos utilizados em animais que apresentaram resistência superior a 50% (p50) aumentou globalmente (Figura 2). Os autores ainda alertam para a presença de pontos críticos de áreas de resistência (“Hotspots”) em diversos países produtores de alimentos a exemplo do nordeste da China e Índia, além de outros países que estão em situação “Hotspots emergente” como o Brasil, Marrocos, Uruguai e Quênia.

Figura 2. Distribuição geográfica da RAM em países de baixa e média renda, proporção de ATM com resistência superior a 50%.



Fonte: Van Boeckel *et al.* (2019)

Situações de efeito direto ou a curto prazo são as reações de hipersensibilidade medicamentosa, uma resposta imunomediada a resíduo de ATM e seus metabólitos em produtos de origem animal em um paciente sensível a droga. Dentre estas reações alérgicas podem ser incluídas a anafilaxia, reação cutânea e hipersensibilidade retardada a resposta aos medicamentos (DARWISH *et al.*, 2013; TURE; FENTIE; REGASSA, 2019). Já a longo prazo, são citados os efeitos mutagênicos, carcinogênicos, teratogênicos, além de promoção de mudanças na microbiota que favorece a seleção de bactérias resistentes a antimicrobianos em animais em todo o mundo, e, uma vez que estes patógenos podem ser transferidos entre animais ou ainda de animais produtores de alimentos ou dos produtos de origem animal para humanos, a cadeia alimentar torna-se uma via de transmissão de bactérias resistentes e/ou genes de resistência, o que implica em sérios problemas não apenas para sanidade dos animais, mas também para a saúde pública (CONTER *et al.*, 2009; LANDERS *et al.*, 2012; THAMES *et al.*, 2012; ASAI *et al.*, 2014; TURE; FENTIE; REGASSA, 2019; RABELLO *et al.*, 2020).

6 MECANISMOS DE FORMAÇÕES DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

A plasticidade genética notável da célula bacteriana associada à pressão seletiva imposta pelo uso generalizado e indevido de ATM desde o início do seu uso clínico por volta da década de 40 até os dias atuais acelerou o desenvolvimento de resistência bacteriana aos antimicrobianos (RAM). Entretanto existem evidências de que esse fenômeno começou à milhares de anos atrás, quando bactérias co-habitantes à outros micro-organismos, como bactérias saprófitas e fungos, produtores de substâncias naturais com ação antimicrobiana, desenvolveram a capacidade de resistir aos efeitos deletérios dessas substâncias sobrevivendo, se adaptando e evoluindo nesses ambientes (AARESTRUP, 2006; HOLMES *et al.*, 2015; MUNITA; ARIAS, 2016; VAN DUIJKEREN *et al.*, 2018; ABUSHAHEEN *et al.*, 2020; CHRISTAKI, 2020; PALMA; TILOCA; RONCADA, 2020).

Bactérias originalmente suscetíveis a um ATM tornam-se menos sensíveis, ou mesmo resistentes, através de múltiplas vias bioquímicas, e uma única célula bacteriana pode ser capaz de usar diversos mecanismos de resistência para sobreviver ao efeito de um antibiótico. Assim, nestes casos, o termo resistente projeta-se aos microrganismos que não sofrem inibição no seu crescimento ou morte celular quando na presença de determinadas concentrações de ATM no qual normalmente apresentaria sensibilidade (BOERLIN; WHITE 2013, MUNITA; ARIAS, 2016; VIEIRA; VIEIRA, 2017; SCHWARZ; LOEFFLERT; KADLEC, 2017).

São descritos dois mecanismos de resistência: a resistência natural, também denominada inata ou intrínseca e a resistência adquirida (ANDRADE; GIUFFRIDA, 2008; GUIMARÃES; MOMESSO; PUPPO, 2010; VOGWILL, MACLEAN, 2015; VAN DUIJKEREN *et al.*, 2018).

6. 1 RESISTÊNCIA INATA OU INTRÍNSECA

A resistência inata ou intrínseca é a forma mais natural que determinadas espécies de bactérias possuem para sobreviver frente a determinadas substâncias antibacterianas. Não necessita de exposição previa a antibióticos, estando relacionada à determinadas características funcionas e estruturais inerentes a um grupo taxonômico, gênero ou espécie de microorganismos, como uma particularidade morfológica e privação de uma via metabólica sensível ao antibiótico. Podem ser citados como exemplos destes casos a resistência de bactérias estritamente anaeróbicas aos aminoglicosídeos devido a dependência de oxigênio para a entrada da substância no interior da célula bacteriana, a resistência de bactérias do gênero *Mycoplasma* à substâncias que agem na parede celular por ausência da mesma, a resistência de bactérias que não são dependentes de uma via funcional de folato a sulfanomidas, como bactérias do gênero *Enterococcus*, ou ainda a resistência apresentada por bactérias Gram-negativas à vancomicina devido a incapacidade desta molécula penetrar a membrana citoplasmática deste grupo de bactérias (BAPTISTA, 2013; BOERLIN; WHITE, 2013; PRESCOTT, 2016; SCHWARZ; LOEFFLERT, KADLEC, 2017).

6. 2 RESISTÊNCIA ADQUIRIDA

A resistência adquirida é caracterizada quando um organismo naturalmente sensível a determinada substância antibiótica desenvolve a capacidade de resistir em resposta a mudanças estruturais e bioquímicas na célula bacteriana oriundas de mutações genéticas/cromossômicas e aquisições de material genético por transferência horizontal de genes (BOERLING; WHITE, 2013; MUNITA; ARIAS, 2016; PRESCOOT, 2016; CHRISTAI; MAROU; TOFARIDES, 2019).

As mutações são alterações na sequência de bases do DNA, esses eventos podem ocorrer aleatoriamente associados a erros na fase de replicação ou reparo de um DNA de células em divisão ativa, como também em células que se dividem lentamente, de forma adaptativa frente a uma pressão seletiva não letal. Essas mutações quando promotoras de resistência variam em complexidade e ocorrem geralmente em genes que afetam a atividade do fármaco, resultando

em sobrevivência celular na presença da molécula antimicrobiana, desta forma, o antibiótico debela a população suscetível e as bactérias resistentes predominam. Existem uma variedade de genes envolvidos na RAM associados a mecanismos bioquímicos que podem requerer a expressão de vários genes (DZIDIC; SUSKOVIC; KOS, 2008; MUNITA; ARIAS, 2016).

Dentro de uma população bacteriana, pode existir indivíduos com taxa de mutação elevada (cepas hipermutáveis), que diante de uma pressão seletiva imposta podem atingir uma mutação útil, se desenvolvendo e reproduzindo. Quando essa célula é submetida a situações que a possibilitem mutações a mesma pode acelerar a evolução de mutações favoráveis podendo se fixar na população, assim adquirindo a chance de adquirir RAM (DZIDIC; SUSKOVIC; KOS, 2008).

A transferência horizontal de genes desempenha um importante papel na evolução dos procariontes, pois a aquisição de material genético de outros microrganismos oferece um meio para obter novas formas de adaptações a novos ambientes (AARESTRUP, 2006). Assim, este é um mecanismo para a aquisição de material genético, sendo mais provável que os genes sejam compartilhados entre organismos intimamente relacionados, mas pode ocorrer entre espécies diferentes. Tal habilidade é de suma importância, pois permite a sobrevivência da bactéria em ambientes nos quais de outra forma não seria capaz de persistir (SKIPPINGTON; RAGAN, 2012; RAJER, 2019).

São relatados três mecanismos para a aquisição de elementos genéticos: transformação, transdução e conjugação (MUNITA; ARIAS, 2016; ABUSHAHEENA *et al.*, 2020). A transformação é o processo pelo qual a aquisição de informação genética ocorre através da incorporação de partes de ácido desoxirribonucleico (DNA) contendo pelo menos 500 nucleotídeos, oriundos de células lisadas ou secretado ativamente no meio por outra bactéria. Estes fragmentos são estabilizados para evitar a degradação e a bactéria hospedeira/receptora irá integrar os fragmentos recebidos ao seu próprio DNA, que serão posteriormente codificados e se serão ativos em determinadas condições (BAPTISTA, 2013; JOHNSTON *et al.*, 2014; VON WINTERSDORFF *et al.*, 2016).

Na transdução ocorre transferência de genes por intermédio de bacteriófagos, que são microrganismos que moldam o microbioma bacteriano em todos os ambientes, o que pode facilitar a disseminação entre as cepas. Estes transportam uma pequena porção de DNA de bactérias (cromossomos ou plasmídeo) destruídas anteriormente. A posterior liberação do material dentro da nova bactéria hospedeira irá permitir a transferência de genes de resistência, pois a porção de DNA será introduzida ao material genético da mesma e podem ser incorporados

em diferentes locais (JENSEN *et al.*, 1998; FARD; BARTON; HEUZENROEDER, 2011; VON WINTERSDORFF *et al.*, 2016).

Já o mecanismo de conjugação ocorre quando o material de transferência está agregado a um elemento genético móvel, e é provavelmente a forma mais importante de transferência horizontal de genes para a disseminação da resistência a antibióticos, pela possibilidade de haver uma eficaz disseminação de genes de resistência a antibióticos em várias comunidades bacterianas, principalmente em bactérias patogênicas Gram-negativas. A transferência de DNA ocorre entre duas células bacterianas, de mesma espécie ou não, por meio de uma ponte citoplasmática ou sistema de secreção, que geralmente é expressa por proteínas do plasmídeo que contém o material a ser transferido, e quando estes não codificam para suas próprias proteínas de transferência, utilizam um outro plasmídeo conjugativo coexistente para posterior disseminação em um novo hospedeiro, embora a ligação entre cromossomos seja possível (MANSON, HANCOCK, GILMORE, 2010; BAPTISTA, 2013; CABEZÓN *et al.*, 2015; VON WINTERSDORFF *et al.*, 2016).

Os elementos genéticos móveis são considerados agentes decisivos no desenvolvimento e disseminação RAM entre organismos clinicamente relevantes. Destes, tomam grande destaque os plasmídeos e transpósons por frequentemente estarem envolvidos na transmissão de genes resistentes (MUNITA; ARIAS, 2016; ROZWANDOWICZ *et al.*, 2018).

Os plasmídeos são elementos genéticos constituídos por segmentos de DNA de fita dupla, extracromossômicos, autorreplicantes, e geralmente de forma circular, que contem genes que podem desempenhar papéis que contribuem para o aumento da virulência da cepa bacteriana, como a produção de toxinas e enzimas, além de aumentar a tolerância à metais tóxicos, além de resistir a ATM, esse último é denominado plasmídeo R ou fatores R, e possui dois grupos de genes: fator de transferência de resistência que inclui genes relacionados à replicação de plasmídeos e conjugação, e o determinante-r que possui genes de resistência. Esses genes apresentam capacidade de ser transferidos de uma bactéria para outra (BAPTISTA, 2013; TORTORA; FUNKE; CASE, 2017; CLEWELL, 2014; RAJER, 2019). Quanto aos transpósons, estes são constituídos por pequenos segmentos de DNA, que apresentam a capacidade de se mover dentro do mesmo cromossomo, ou para outro cromossomo ou plasmídeo, promovendo de forma natural a movimentação de genes, como genes de resistência à ATM (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017).

A aquisição de resistência, proporciona as bactérias mecanismos de defesa frente aos ATM (Quadro 2), e dentre os mais relatados estão: inativação enzimática total ou modificações da molécula antimicrobiana através da produção de enzimas inativadoras dos antimicrobianos;

bomba de efluxo; diminuição da permeabilidade da membrana celular externa; proteção ou modificação dos receptores alvo, resultando em diminuição da afinidade e compatibilidade entre o antibiótico ao local de ação (MUNITA; ARIAS, 2016; PRESCOTT, 2016; VAN DUIJKEREN *et al.*, 2018; ABUSHAHEEN *et al.*, 2020).

Quadro 2. Principais mecanismos de resistência nas classes de antibióticos.

Classe Antibiótica	Mecanismos de resistência
β-lactâmicos	Inibição enzimática pela β-lactamase Expressão de novas PBP's
Tetraciclínas	Bomba de efluxo Alterações no local alvo (ribossomos) Inativação enzimática por oxirredução
Aminoglicosídeos	Inativação enzimática pela aciltransferases Bomba de efluxo Alteração na membrana celular
Macrolídeos	Modificação do local alvo por metilases Bombas de efluxo
Anfenicóis	Inativação enzimática pela aciltransferases Bombas de efluxo
Quinolonas	Alterações no alvo (DNA-girase) Bombas de efluxo
Sulfanomidas	Alteração na membrana celular Bombas de efluxo

Fonte: WRIGHT, 2005; DZIDIC; SUSKOVIC; KOS, 2008; BAPTISTA, 2013; DU *et al.*, 2018; VAN DUIJKEREN *et al.*, 2018; ABUSHAHEEN *et al.*, 2020

A inativação enzimática do fármaco resulta na produção de enzimas que degradam ou inativam a substância, e existem três mecanismos relacionados a este fenômeno: a hidrólise, transferência de grupos e oxirredução enzimática (ABUSHAHEEN *et al.*, 2020).

Diversos antibióticos apresentam ligações químicas que são hidroliticamente sensíveis, e sua integridade é fundamental para a sua ação biológica. Muitas bactérias desenvolveram a capacidade de produzir enzimas que clivam essas ligações e inativam a sua ação antibiótica antes mesmo que essas substâncias alcancem o seu alvo na célula bacteriana. O melhor exemplo de resistência mediada por enzimas são as β-lactamases, enzimas que destroem a ligação amida do anel β-lactâmico das penicilinas e cefalosporinas tornando-o ineficaz, atualmente são relatadas mais de 1000 β-lactamases produzidas por diversas bactérias, principalmente Gram-negativas. Bactérias da família Enterobacteriaceae podem produzir β-lactamases de espectro estendido (ESBL, sigla em inglês de *Extended Spectrum β-lactamases*) apresentando a capacidade de resistir a um número maior de fármacos do grupo dos β-lactâmicos, incluindo

penicilinas, cefalosporinas e monobactams. Os genes que codificam esta enzima são encontrados no cromossomo ou em elementos genéticos móveis e apresentam alta disseminação entre bactérias (DZIDIC; SUSKOVIC; KOS, 2008; VAN DUIJKEREN *et al.*, 2018).

Outro mecanismo de inativação enzimática é a transferência de grupos, por enzimas do grupo transferase, que por substituição química da estrutura molecular através de ligações covalentes dos grupos adenil, fosforil e acetil à periferia da molécula assim prejudicando a sua ligação ao alvo dentro da célula bacteriana. Esse processo é dependente de co-substratos como ATP, acetil-CoA, NAD⁺ UDP-glucose e glutatona, sendo restrito ao citoplasma. Um exemplo destas enzimas são as aciltransferases que inativam a ação de antibióticos como os aminoglicosídeos e anfenicóis (WRIGHT, 2005; DZIDIC; SUSKOVIC; KOS, 2008). Através de mecanismos enzimáticos de oxirredução também podem ocorrer inativação enzimática de antibióticos, um exemplo é o descrito contra as tetraciclinas através da enzima TetX encontrado no plasmídeo do anaeróbio *Bacterioides fragilis*, catalisando a monohidroxilação na posição 11a e interrompendo a ligação Mg^{2+} , sítio necessário para a atividade antibacteriana do fármaco (WRIGHT, 2005; BAPTISTA, 2013; HOBSON, CHAN, WRIGTH, 2021).

As bombas de efluxo estão presentes na membrana celular, e atuam por meio de transporte ativo removendo o fármaco do meio intracelular para o extracelular, atualmente seis classes de transportadores foram identificadas, incluindo a *Adenosine triphosphate binding cassette* (ABC) que atua na hidrólise de ATP utilizando-o como fonte de energia para impulsionar o transporte, *Major facilitator family* (MFS), *Multidrug and toxicoflux* (MATE), *Proteobacterial antimicrobial compound efflux* (PACE) *Resistance nodulation division family* (RND), e *Small multidrug resistance* (SMR) transportadores ativos secundários que utilizam energia eletroquímica oriunda de íons da transmembrana. Além de diminuir a concentração intracitoplasmática do fármaco existem evidências que as bombas de efluxo apresentam outras funções durante a infecção que podem contribuir para a patogenicidade bacteriana, através do transporte de toxinas proteicas e outros fatores de virulência (BAPTISTA, 2013; PU *et al.*, 2016; DU *et al.*, 2018).

A maioria do alvo dos fármacos antibacterianos utilizados é direcionado a processos intracelulares dependendo da passagem via membrana celular bacteriana. A membrana celular apresenta forte impacto na sensibilidade das bactérias aos antibióticos, particularmente as bactérias Gram-negativas devido a sua membrana celular que estruturalmente são mais complexas, formada por fosfolipídios e lipopolissacarídeos se tornando uma barreira altamente seletiva. Existem dois mecanismos para transposição da substância pela membrana, a mediada por lipídeos associada à antibióticos hidrofóbicos e as porinas, canais proteicos de difusão geral

para antibióticos hidrofílicos. Em relação as porinas existem dois mecanismos associados a formações de RAM, as alterações dos perfis da membrana externa associada a perda, redução ou substituição de porinas principais por outras e a alteração da função devida a mutações específicas que reduzem a permeabilidade (DZIDIC; SUSKOVIC; KOS, 2008; DELCOUR, 2009; BAPTISTA, 2013).

A diminuição ou ausência de afinidade do antibiótico ao local de ligação, ocorre devido a mutações em genes que causam alterações estruturais na parede celular, síntese de proteínas e síntese de nucleotídeos, seja qual for a mudança o efeito final é único, uma diminuição na afinidade do antibiótico com sitio de ação, interferindo no mecanismo de ação da droga (BAPTISTA, 2013, MUNITA; ARIAS, 2017; ABUSHAHEEN *et al.*, 2020). Um exemplo são as mutações nas proteínas ligadoras de penicilina (PBP, sigla do inglês, “*Penicillin binding proteins*”) proteína essa envolvida na síntese de peptidoglicano da célula bacteriana e que apresentam afinidade para antibióticos β -lactâmicos, mutações destas proteínas diminuem a afinidade de ligação do antibiótico com ao alvo, tornando-o ineficaz (DZIDIC; SUSKOVIC; KOS, 2008; BAPTISTA, 2013; VAN DUIJKEREN *et al.*, 2018).

Algumas bactérias apresentam a capacidade de se agregar em uma matriz extracelular, denominado biofilme, que são compostos por substâncias poliméricas como polissacarídeos, proteínas e lipídeos ligadas à uma superfície sólida, impedindo em muitas situações o acesso da molécula antimicrobiana à célula bacteriana, além da baixa taxa de crescimento bacteriano dentro desses ambientes tornando-as menos susceptíveis à ATM (MAH; O'TOOLE, 2001; LI; XIAO; WANG; HAO, 2020).

7 BACTERIAS RESISTENTES À ANTIMICROBIANOS EM RUMINANTES

O elevado uso de ATM seja para fins clínicos ou como promotores de crescimento em populações de animais explorados para produção de proteína animal está intimamente relacionado com a emergência de bactérias resistentes a antimicrobianos (BARBERATO-FILHO *et al.*, 2020).

Fatores como dose, intervalo das administrações e tempo de duração do tratamento realizado de forma diferente do que é recomendado podem promover um agravamento da infecção, além de aumentar substancialmente o risco da seleção de microrganismos resistentes. Atualmente não é incomum deparar-se com infecções por bactérias que apresentam características de resistência a vários antimicrobianos, o que tem dificultado e desafiado a conduta terapêutica seja na medicina veterinária, tanto em ambientes clínicos quanto na

produção animal, ou na medicina humana pelo crescente número de resistência a fármacos presente na lista de antimicrobianos de importância crítica para a medicina humana da Organização Mundial da Saúde - OMS como as cefalosporinas (terceira, quarta e quinta geração), glicopeptídeos, macrolídeos, polimixinas e quinolonas (OMS, 2019; SABINO *et al.*, 2019).

Um dos principais viés de pesquisas neste sentido são os microorganismos frequentemente associados a mastite, como as bactérias do gênero *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Mycoplasma*, *Enterococcus* e coliformes, incluindo *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp., destacando-se dentre eles o *Staphylococcus* spp., por apresentar a capacidade de produzir toxinas e desenvolver fatores de resistência a diversos ATM e, por este motivo, a taxa de recuperação de mastite decorrente da infecção por esta bactéria é frequentemente muito baixa, além de serem transmitidos aos homens por contato direto com animais infectados ou por produtos lácteos contaminados, promovendo sérios quadros de intoxicações (BARKEMA; SCHUKKEN; ZADOKS, 2006; GAO *et al.*, 2012; OLIVER; MURINDA, 2012; ACOSTA *et al.*, 2016; SHAHEEN; TANTARY; NABI, 2016).

Estudos conduzidos no Brasil evidenciam a prevalência de bactérias do gênero *Staphylococcus* resistentes em isolados de secreção láctea de animais com mastite clínica e subclínica, e entre as espécies, a de maior prevalência foi o *S. aureus* (COUTINHO *et al.*, 2006; OLIVEIRA, 2007; RIBEIRO *et al.*, 2009; FONTANA *et al.*, 2010; KREWER *et al.*, 2013; BEURON *et al.*, 2014; MESQUITA *et al.*, 2019; PINTO *et al.*, 2021). O principal mecanismo de resistência do *Staphylococcus* spp. é a formação de enzimas β -lactamases, através da codificação do gene *blaZ* que confere resistência contra β -lactâmicos, incluindo as penicilinas e cefalosporinas comumente empregados no tratamento das mastites (AIRES, 2010; ACOSTA *et al.*, 2016; CONSTABLE *et al.*, 2017; BORGES *et al.*, 2020). Porém, outro mecanismo associado a resistência, codificado pelo gene *mecA*, resulta na produção de uma nova PBP, a PBP2 ou PBP2a, uma proteína de baixa afinidade impedindo a ligação do ATM com o alvo (MESQUITA *et al.*, 2012; BORGES *et al.*, 2020).

Outras pesquisas tem evidenciado também a elevada frequência de multirresistência a três ou mais ATM em cepas de *Staphylococcus* spp em alguns estados do país. Costa *et al.* (2013), utilizando 352 isolados de *S. aureus* provenientes de 35 rebanhos bovinos do estado de Minas Gerais, observaram que 34,09% dos isolados eram resistentes a penicilina G, polimixina B e ampicilina. Em São Paulo, isolados de *S. aureus* foram resistentes a penicilina (85,7%), ampicilina (71,4%), azitromicina (57,1%), eritromicina (57,1%) e ciprofloxacina (42,9%) (PINTO *et al.*, 2021). Nos estados de Pernambuco e Bahia amostras de *Staphylococcus* spp.

resistentes a penicilina (34%), ampicilina (33%) e amoxicilina (32,6%) (KREWER *et al.*, 2013). Ainda no estado de Pernambuco isolados de *S. haemolyticus* foram obtidos a partir de culturas provenientes de um quadro de mastite gangrenosa que acometeram ovelhas e foram resistentes a sete dos treze antibióticos testados (penicilina, clindamicina, eritromicina, oxacilina, rifampicina, tetraciclina e vancomicina) (MOURA *et al.*, 2020). Em Goiás, Fontana *et al.* (2010) relatam isolados de cepas de *S. aureus* que exibiram 100% de resistência a penicilina, ampicilina e oxacilina, além de detecção de genes relacionados a produção de β -lactamases em 90,3% das cepas.

Destacam-se ainda relatos de isolamento de *S. aureus* resistente a meticilina (Quadro 3) (MRSA, sigla do inglês, “methicillin resistant *Staphylococcus aureus*”), que segundo Moura (2015), são cepas que não respondem ao tratamento com o uso de β -lactâmicos, como a meticilina e oxacilina e estão associadas a infecções em ambientes hospitalares e comunitários em humanos (SHRESTHA *et al.*, 2021). A classificação de cepas fenotipicamente MRSA é definida segundo recomendações propostas pelo CLSI (2018), por meio de resistência fenotípica a oxacilina e/ou cefoxitina. Souza *et al.* (2020), descreveram isolados de *S. aureus* proveniente da espécie bovina resistentes a cefoxitina (37,9%), oxacilina (36,7%), amoxicilina (34,2%) e meropenem (11,4%), este último classificado como antibiótico de uso restrito a humanos, sugerindo a hipótese de aquisição de elementos genéticos de resistência oriundas de outras bactérias.

Quadro 3. Relatos de isolamento de *S. aureus* resistente a meticilina em ruminantes.

País	Espécie	Referência
Brasil (Paraíba)	Bovina	OLIVEIRA <i>et al.</i> (2015)
Brasil (Minas Gerais)	Bovina	SOUZA <i>et al.</i> (2020)
Brasil (Minas Gerais)	Bovina	BORGES <i>et al.</i> (2020)
Nepal	Bovina	SHRESTHA <i>et al.</i> (2021)
Egito	Bovina e Bubalina	ALGAMMAL <i>et al.</i> (2020)
Estados Unidos	Caprina e Ovina	MOURA (2015)
Nigéria	Caprina e Ovina	OMOSHABA <i>et al.</i> (2020)
Itália	Caprina e Ovina	CARUSO <i>et al.</i> (2016)

Omoshaba *et al.* (2020), relatam em estudo com 400 amostras, 200 de leite cru e 200 de swab nasal de cabras e ovelhas provenientes da Nigéria, que 72 (18%) amostras foram positivas para *S. aureus*, e dessas, 52 (13%) foram confirmadas como MRSA, 37 (18,5%) proveniente do leite cru e 15 (7,5%) do swab nasal, além disso esses isolados mostraram um perfil de multirresistência a outros antibiótico como ampicilina (100%), cloxacilina (100%),

sulfametoxazol-trimetoprim (100%), amoxicilina com clavulanato de potássio (84,6%), ceftriaxona (75%), cefuroxima (69,2%), eritromicina (65,4%), estreptomicina (38,5%), ciprofloxacina (23,1%), pefloxacina (21,2%) e gentamicina (17,3%).

Oliveira *et al.* (2015), relatam a detecção do gene *mecA* em 3% dos isolados de *S. aureus*, inclusive de uma cepa proveniente da mão de um ordenhador, além de 23% de um total de 104 isolados, positivos para o gene *blaZ*. Outros estudos no Brasil também evidenciam esta problemática em bactérias do gênero *Staphylococcus* na espécie caprina (PEREIRA *et al.*, 2021) e bovina (FONTANA *et al.*, 2010; MESQUITA *et al.*, 2012; BORGES *et al.*, 2020). Alguns isolados mesmo apresentando-se fenotipicamente resistentes a antimicrobianos, foram negativos para a presença de genes como o *mecA* e *blaZ* o que pode estar associado a mudanças genéticas desencadeadas por mutações, fagos, plasmídeos e transpósons (PEREIRA *et al.*, 2021).

Outras bactérias prevalentes em quadros de mastites, incluindo *E. coli* e as do gênero *Enterococcus* e *Streptococcus*, são mencionadas em estudos apresentando resistência, e em algumas situações multirresistência a ATM corriqueiramente utilizados, havendo caracterização genotípica de resistência em algumas dessas cepas (DAS *et al.*, 2017; BOIREAU *et al.*, 2018; YANG *et al.*, 2018; RÓŹAŃSKA *et al.*, 2019).

Em relação aos microrganismos que causam distúrbios no trato gastrointestinal de ruminantes, se destacam as bactérias do gênero *Salmonella* e *E. coli*. Estudos obtendo cepas isoladas de amostras fecais de bovinos reportam microrganismos resistentes a ATM e portadores de genes relacionados a resistência. Maciel (2019), estudando o perfil de susceptibilidade de *E. coli* patogênica isolada de fezes de bovinos provenientes do estado do Tocantins observou-se que das 186 amostras avaliadas haviam resistência a ciprofloxacina (91,39%), sulfonamidas (70,96%), gentamicina (34,40%) florfenicol (32,79%), amoxicilina e ácido clavulânico (29,56%), enrofloxacina (23,11%) e cefepima (21,80%) com alguns isolados apresentando perfil de multirresistência a cinco antibióticos.

Mendonça *et al.* (1996), analisaram 106 amostras de fezes de bezerros diarreicos (52) e não diarreicos (54) proveniente de 18 propriedades localizadas no agreste meridional do estado de Pernambuco, obtendo isolamento de *Salmonella* spp. em 06 amostras (5,7%) que foram caracterizadas sorologicamente nos sorovares Dublin, Muenchen e Infantis; e *E. coli* em 100% das amostras, que após avaliação de patogenicidade 4,7% foram classificados como cepas enterotoxigênicas. Avaliando o comportamento desses isolados frente a 16 antimicrobianos, os sorovares de *Salmonella* apresentaram elevada sensibilidade a grande maioria dos antimicrobianos, já os isolados de *E. coli* apresentaram resistência à tetraciclina (50,9%),

sulfanomidas (40,1%), estreptomicina (35,8%) e ampicilina (22,6%), esses valores foram discretamente maiores nos animais diarreicos. Os isolados de *E. coli* (52%) apresentam um perfil de multirresistência

Ranjbar, Safarpour-Dehkordi e Heiat (2020), analisando 101 amostras fecais de bovinos com isolamento positivo para *Salmonella* spp., identificaram 86 (85,14%) como *S. enteridis*, os quais foram submetidos a avaliação do perfil de susceptibilidade a antibióticos e pesquisa de genes relacionados a RAM, evidenciando que 70 (81,39%) cepas eram resistentes a gentamicina, além de algumas dessas cepas apresentem padrão de resistência para mais de 2 ATM, ainda o gene *blaIMP-1* foi o de maior frequência dentro dos isolados. Tyson *et al.* (2015) avaliaram a resistência fenotípica e genotípica em 76 isolados de *E. coli* obtidos de fezes de bovinos, que apresentaram maiores frequências de resistência ao sulfisoxazol (89,5%), tetraciclina (88,2%), ampicilina (72,4%), clorafenicol (72,4%), estreptomicina (68,4%) e com frequência intermediária de resistência à cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona e ceftiofur), além de alguns desses isolados apresentarem multirresistência a pelo menos cinco drogas. Estes mesmos autores identificaram nestas cepas 30 genes codificadores de resistência, como *strA*, *blzCMY-2* e *tet(A)*, relacionados com resistência aos aminoglicosídeos, β -lactâmicos e tetraciclina, respectivamente. Dessa forma, esse estudo apresentou alto grau de correlação entre fenótipos e genótipos relacionados a RAM nas classes de ATM estudadas.

Em outro estudo na mesma vertente de pesquisa, Wang *et al.* (2021) identificou 734 genes de resistência a antimicrobianos em amostras fecais de bovinos leiteiros e de corte, além de iaques (ruminante selvagem), esses genes estão relacionados a codificações de resistência a ATM usados na clínica em humanos e animais, como os aminoglicosídeos, β -lactâmicos, quinolonas e tetraciclina. Na Austrália Barlow *et al.* (2015), analisando 1500 amostras de fezes de bovinos adultos com aptidão para corte e leite, além de bezerros obtiveram culturas positivas para *E. coli* em 92,3% e *Salmonella* spp. em 14,4% apresentando resultados de alta resistência em ambas as espécies apenas ao florfenicol, esse resultado foi correlacionado com o rigor da regulamentação do uso de ATM em animais para alimentação humana no país.

Trabalhos vem discutindo a importância da presença de bactérias que possuem genes que conferem resistência aos antibióticos usados na clínica médica em amostras fecais de monogástricos e ruminantes. Entretanto, não apenas o microbioma intestinal merece atenção, mas o rumenal que é naturalmente complexo em sua composição, pois também pode conter organismos resistentes à antimicrobianos, modificando assim a microbiota local e tais características podem ser transferidas para outras bactérias filogeneticamente relacionadas ou não, incluindo as patogênicas, uma vez que ocorre interação entre as espécies e estes

microrganismos são capazes de trocar material genético através de mecanismos diretos (conjugação) e indiretos (transformação, transdução). Desta forma, o trato gastrointestinal de ruminantes como um todo é uma fonte relevante de genes de resistência a antibióticos (ACOSTA *et al.*, 2016, CAMERON; MCALLISTER, 2016; KARIKARI *et al.*, 2017; SABINO *et al.*, 2019).

Neste contexto, Sabino *et al.* (2019), utilizando ferramentas da bioinformática, apontaram a presença de genes de resistência relacionados a antibióticos β -lactâmicos (726 genes), glicopeptídeos (510 genes), aminoglicosídeos (193 genes) e tetraciclina (307 genes) em bactérias ruminais, incluindo o filo Proteobacteria, família Enterobacteriaceae, bactérias do gênero *Enterococcus* e algumas cepas de *Staphylococcus epidermidis*. Estes autores observaram ainda uma maior prevalência dos genes de resistência ligado a tetraciclina entre as bactérias estudadas, e estes apresentavam características de que estão sobre constante pressão de seleção. Adicionalmente, foi observado ainda que a *Escherichia coli* PA-3 foi o genoma ruminal que apresentou maior número dos genes estudados, incluindo com resistência a tetraciclina, β -lactâmicos, aminoglicosídeos, trimetoprim e a sulfonamidas; outros gêneros de bactérias apresentaram isoladamente genes de resistência a agentes como metronidazol, quinolonas, macrolídeos, vancomicina e anfenicóis.

YUAN *et al.* (2021), isolaram do ambiente ruminal de vacas leiteiras um resistoma rico que conferiu resistência a 26 classes de antimicrobianos, com maior frequência a tetraciclina, glicopeptídeos e fluorquinolonas. Já Maciel (2019), observou em isolados de conteúdo ruminal positivos para *E. coli* patogênica, houve resistência à sulfonamidas (76,71%), gentamicina (43,83%), florfenicol (52,05%), clorafenicol (36,98%), enrofloxacina (30,13%), amoxicilina e ácido Clavulânico (42,46%), cefepima (39,72%) e doxiciclina (31,50%). Desta forma o ambiente ruminal se configura uma importante fonte de genes que podem codificar RAM, necessitando de maior vigilância.

Bactérias patogênicas responsáveis por acometimento em outros sistemas também tem sido estudadas, a exemplo da *Anaplasma* spp. Shahbazi *et al.* (2020), em uma pesquisa pioneira no Irã movida pelas evidências de ineficácia clínica no tratamento de casos de anaplasmose com o uso oxitetraciclina, identificaram dois genes de resistência a oxitetraciclina nas três espécies de *Anaplasma* que causam doença em ruminantes (*A. marginale*, *A. centrale* e *A. ovis*). Os genes isolados foram o *otrA* e *otrB* estando relacionados aos mecanismos de proteção ribossomal e bomba de efluxo, respectivamente, e o maior percentual desses genes foram encontrados em amostras de *A. marginale*. Comparando esse estudo com outro anterior, no mesmo viés, relacionado a genes de resistência a oxitetraciclina em espécies de *Chlamydia*

sugere-se que esses genes possam ser adquiridos por transferência horizontal (DUGAN *et al.*, 2004).

8 IMPACTO DA RAM NA SAÚDE PÚBLICA

A RAM é um fenômeno em constante avanço que ameaça à saúde humana, pois está relacionada a altas taxas de morbidade e mortalidade, e elevados custos econômicos (BAEKESKOV *et al.*, 2020; SILVA, *et al.*, 2020; RAZZAQUE, 2020).

Estudos tem buscado estimar números de morbimortalidade associados a RAM, em 2014 subestimou-se que mundialmente ocorram cerca de 700 mil óbitos anualmente relacionados ao surgimento de cepas de “superbactérias” multirresistentes de difícil tratamento com os medicamentos disponíveis, com perspectiva de que até 2050 o número de óbitos se eleve para 10 milhões/ano, taxa maior que as mortes causadas por câncer (O’NEILL, 2016). Ainda, como reportado em vários locais do mundo, a exemplo nos Estados Unidos da América (EUA), a cada ano 2,8 milhões de pessoas apresentam infecções resistentes a antibióticos, resultando em 35 mil óbitos (CDC, 2019). Na União Europeia (UE) cerca de 670 mil casos de infecções resistentes são registrados a cada ano, com 33 mil óbitos associados (ECDC, 2019). A Índia é considerado o país com maior carga de microrganismos resistentes em todo o mundo, estima-se nesse país que ocorrem cerca de 50 mil mortes de neonatos atribuídas a sepse por cepas de bactérias resistentes a antibióticos de primeira linha, além disso projeta-se que até 2050 a RAM esteja intimamente associada com a morte de 2 milhões de indianos por ano (DIXIT *et al.*, 2019).

Os altos custos econômicos relacionados a RAM estão associados ao maior tempo de hospitalização, utilização de alas de unidade de terapia intensiva e uso de medicamentos mais onerosos, além dessas perdas primárias, podem ocorrer efeitos secundários principalmente relacionados a surtos no âmbito hospitalar impedindo a realização desde cirurgias eletivas, quimioterapia no tratamento do câncer ou até mesmo transplante de órgãos (DADGOSTAR, 2019).

Relatórios e estudos reportam estimativas de custos econômicos atribuídos à RAM em diferentes países, como nos EUA onde gera um excedente de US\$ 20 bilhões ao sistema de saúde (CDC, 2013), na EU com custos diretos ao setor de saúde e perdas de produtividade estimada em £ 1,5 bilhões (EUROPEAN COMMISSION, 2017), na China o ônus econômico é de US\$ 77 bilhões (ZHEN *et al.*, 2021). No Brasil avaliou-se o impacto econômico da RAM em um hospital na região sul, onde 261 pacientes com hemocultura positiva foram divididos

em dois grupo, com microorganismos resistentes (62,45%) e microorganismos sensíveis (37,55%), desses o grupo com resistência precisou de maior tempo de hospitalização (15 dias ou mais) em UTI, apresentando maior taxa de mortalidade quando comparado ao grupo com sensibilidade, além de haver um custo excedente de cerca de 782 mil reais no grupo com resistência, custo esse relacionado ao maior tempo de hospitalização, consumo de medicamentos e insumos, além de maior frequência de realizações de exames e equipe profissional especializada (PAGLIONE *et al.*, 2021).

Trabalhos em diferentes locais do mundo reportam a emergência de patógenos responsáveis por causar infecções em ambientes nosocomiais e comunitários, apresentando perfil de resistência e multirresistência a grande maioria dos fármacos disponíveis na clínica médica e alguns incluídos na lista de mais alta prioridade para saúde humana, as bactérias mais isoladas nesses estudos incluem *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus* spp., e *Pseudomonas aeruginosa*, além de cepas MRSA e enterobactérias produtoras de ESBL (WHO, 2012; LIANG *et al.*, 2019; ALJINDAN; ALKARSAH, 2020; JERNIGAN *et al.*, 2020; MOTBAIONOR; BEREDDED; MULU, 2020; SANGWAN *et al.*, 2021; EL-MOKHTAR *et al.*, 2021; EL-SOKARY *et al.*, 2021; SZEKELY; LAOHAPRERTTHISAN; JARURATANASIRIKUL, 2021; EL-SHAMY *et al.*, 2021; OPATOWSKI *et al.*, 2019; MENEZES *et al.*, 2021).

A resistência de microorganismos à colistina, antibiótico polipeptídico considerado como o último recurso no tratamento de infecções por bactérias Gram-negativas multirresistentes já é descrita em isolados de *E. coli* na China, *K. pneumoniae* no Peru, *E. coli* e *Klebsiella* spp. na África do Sul e *Salmonella* spp. na Tailândia, em ambos os estudos foram isolados genes relacionados a codificação de resistência à colistina, gerando um alerta a comunidade médica global em decorrência da capacidade de transferência desses genes entre bactérias (NAOMI-MATSOUKA *et al.*, 2020; EL-MOKHTAR *et al.*, 2021; LUK-IN *et al.*, 2021; SNYMAN *et al.*, 2021).

O aumento da dispersão de bactérias resistentes a antimicrobianos (BRA) e genes relacionados com resistência a antimicrobianos (GRA) é resultado da pressão seletiva exercida pelas atividades humanas, incluindo o uso excessivo de ATM em ambientes ambulatoriais, hospitalares e fazendas de animais pecuários, (ZHUANG *et al.*, 2021). Estabelecimento de criações de animais são ecossistemas complexos e ricos em BRA's e GRA's, que podem ser transferidos para os humanos através de múltiplas rotas (Figura 3) (WOOLHOUSE; WARD, 2013; ZHAO *et al.*, 2020).

O contato direto entre humanos e animais é uma via de exposição importante, principalmente para profissionais que lidam com esses animais, um exemplo é o relato de contaminação por *S. aureus* após manobra obstétrica em uma cabra infectada em que todos os que entraram em contato com o animal apresentaram lesões cutâneas e a mesma bactéria foi isolada no animal e no feto (WOOLHOUSE; WARD, 2013; PIVA *et al.*, 2021).

O trato gastrointestinal dos ruminantes é considerado um reservatório importante de BRA's e resistomas bacterianos, portanto, a saliva e fezes são fontes de eliminação dos mesmos, responsáveis por contaminação ambiental (SABINO *et al.*, 2019). Além disso, ATM e seus metabolitos bioativos eliminados via excrementos dos animais também contaminam o ambiente, principalmente bacias hídricas e solo. Neste último, alguns ATM, a exemplo das flourquinolonas, podem se ligam as partículas existentes no solo, dificultando a sua biodegradação e ao atingirem determinadas concentrações essas moléculas podem induzir a uma pressão seletiva em populações bacterianas presentes nesse ambiente, podendo selecionar indivíduos resistentes (SERWCINSKA, 2020). Ressalta-se ainda que os excrementos de ruminantes quando utilizados como adubos em culturas agrícolas disseminam em grande escala esses elementos para o ambiente, águas residuais, nascente de rios e chegam à população humana através da contaminação de alimentos e sistemas de abastecimento hídrico (WOOLHOUSE; WARD, 2013; HUYGENS *et al.*, 2021; SKANDALIS *et al.*, 2021).

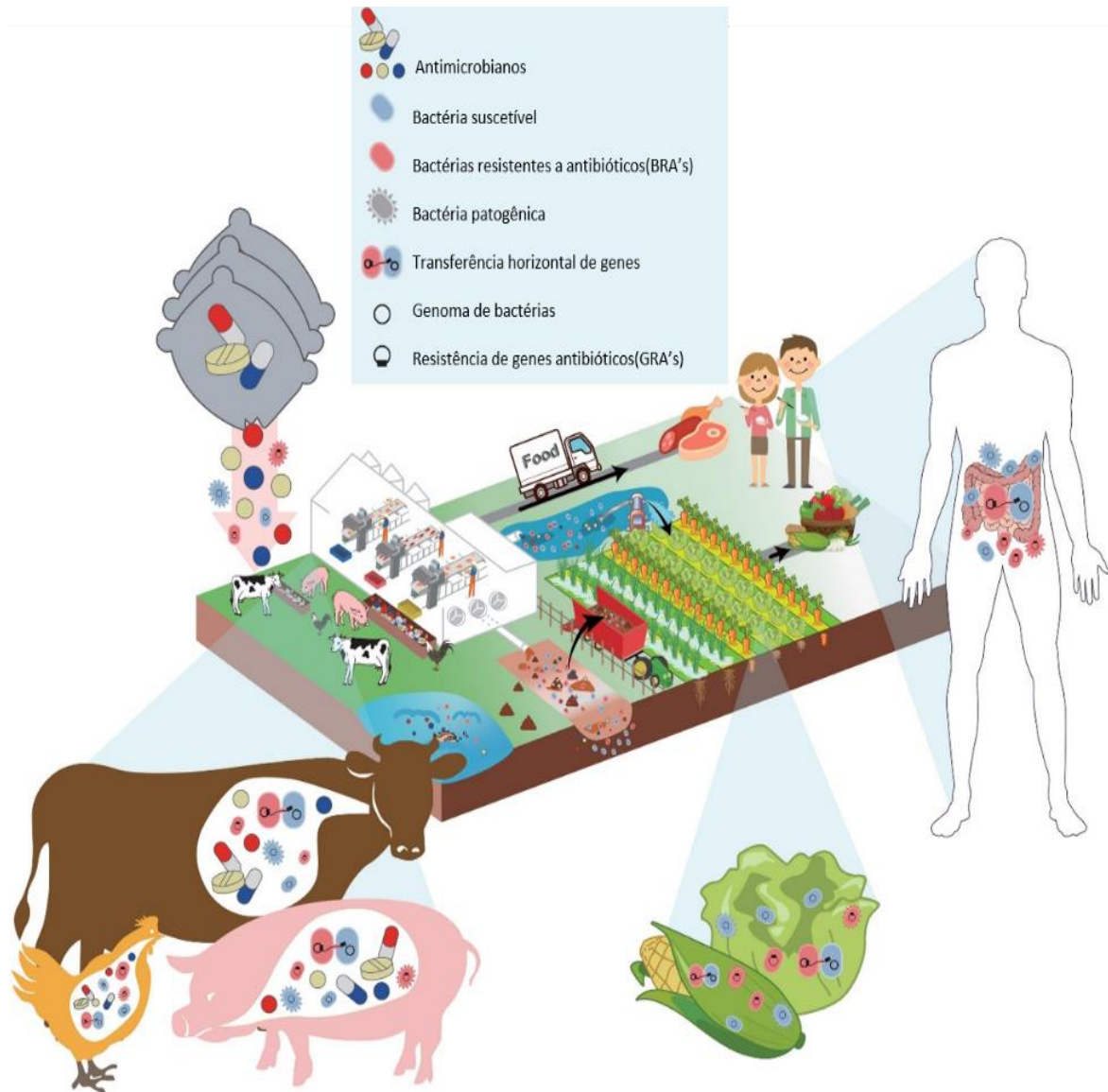
AFEMA *et al.* (2016), identificaram em Uganda na África sorovares de *Salmonella* spp. em afluentes e efluentes contaminadas com águas residuais de matadouros de bovinos e caprinos. Os mesmos autores também analisaram arquivos com casos isolados de ruminantes, suínos e aves assintomáticos e casos clínicos em humanos de um hospital da região, e observaram que tais casos compartilham características fenotípicas e genotípicas de resistência semelhantes, reforçando assim a presença de transmissões zoonóticas e ambientais na região.

Destacam-se ainda os produtos de origem animal contaminados que contribuem significativamente para disseminação de BRA's e GRA's a população humana. Esses produtos sofrem contaminação na grande maioria das vezes durante o processo do abate por contato direto com conteúdo do trato gastrointestinal e fezes. Em algumas ocasiões, mesmo que os alimentos sejam submetidos a determinados processamentos, elementos bacterianos e genéticos podem não são eliminados por completos chegando à cadeia de abastecimento e consequentemente a mesa da população humana (SKANDALIS *et al.*, 2021).

Estudos descrevem isolados de *Enterococcus* spp. e *Staphylococcus* spp. em queijos do tipo coalho provenientes do estado de Pernambuco apresentando resistência fenotípica a antimicrobianos, incluindo cepas MRSA, fazendo desse produto típico da região Nordeste um

importante veículo de disseminação de bactérias resistentes para a população (SILVA, 2018; SILVA, 2020).

Figura 3. Rotas de transferência de BRA's e GRA's entre humanos, animais e ambiente.



Adaptado de ZHAO *et al.* (2020).

No município de Garanhuns em Pernambuco, 46 isolados de *S. aureus* fenotipicamente resistente à penicilina provenientes de casos de mastite em vacas do rebanho leiteiro da região apresentaram resultado positivo para o gene *blaZ* (95,7%) e para β -lactamases (97,7%). Esses resultados sugerem que os β -lactâmicos são amplamente usados nos rebanhos analisados

favorecendo a seleção de linhagens resistentes e alerta sobre os riscos à saúde pública devido a possibilidade de transmissão de resíduos de antibióticos, BRA e GRA's (LUCAS *et al.*, 2021).

Ambientes hospitalares e de assistência à saúde são incriminados como um potencial contaminante ambiental devido a sua alta carga de BRA's e GRA's, além de resíduos farmacêuticos como moléculas de ATM, disseminando estes no ambiente (ASGHARI *et al.*, 2021). O Brasil, dentre os países da América, é o que apresenta maior taxa de uso de antibióticos, com cerca de 22,8 doses diária a cada mil habitantes, sendo a amoxicilina e azitromicina os fármacos mais utilizados (WHO, 2018). Francisco *et al.* (2019), relatam a presença de isolados bacterianos com característica de resistência, como cepas de *K. pneumoniae* positivas para os genes *klaKPC-2* e *blzCTX-M-12* em rios no estado de São Paulo, e nesse mesmo estudo uma cepa similar e com as mesmas características genotípicas foi isolada através de hemocultura de um paciente hospitalizado a 6,4 km de distância desses rios, enfatizando a grande problemática do potencial de disseminação de BRA's e GRA's de ambientes hospitalares para o ambiente.

9 MONITORAMENTO, CONTROLE E PERSPECTIVAS FUTURAS

A RAM é um dos mais importantes problemas que atinge e interliga a Medicina Humana e Veterinária, uma vez que ambas compartilham o uso de uma gama de ATM, além da possibilidade de BRA'S e GRA's serem transferidas entre animais, meio ambiente e seres humanos, tornando esse fenômeno um agravo a saúde única global, afetando a prosperidade econômica e segurança mundial (ZAWACK *et al.*, 2019; COMPRI *et al.*, 2020).

Um método essencial para avaliar e monitorar a RAM é a vigilância epidemiológica, que tem por finalidade determinar a dimensão e expansão do problema, bem como a emergência de novas características relacionadas a resistência, gerando dados que serão utilizados na adoção de medidas estratégicas para controle (SIMJEE *et al.*, 2018). Salienta-se que para que haja uma melhor perspectiva da RAM é necessário a mobilização da sociedade como um todo, planejamento e implementação de ações de enfrentamento, políticas integrativas de todos os setores a nível local e nacional, e a definição de microrganismos prioritários a serem monitorados a partir de informações e dados epidemiológicos mundiais, bem como o perfil epidemiológico e a realidade local (BRASIL; ANVISA, 2017; QU; HUANG; LV, 2019).

Em 2001, após um consenso geral sobre pontos críticos relacionados com a RAM, a OMS lançou estratégias globais para contenção da RAM que tinha como objetivo a todos os

membros dos Estados um quadro de intervenções para estimular a prevenção de infecções, retardar o surgimento de resistência e reduzir a propagação de microorganismos resistentes, com o intuito de reduzir o impacto da RAM nos cuidados e custos de saúde, além de incentivar o desenvolvimento de novas drogas. Mais tarde, em 2011 o tema do Dia Mundial da Saúde foi “Combate à resistência aos medicamentos: sem ação hoje, sem cura amanhã”, que pressionou todos os países do mundo a adotar ações mais enérgicas para o controle da RAM (WHO, 2012; HUANG; LV, 2019).

Em 2015 na Assembleia Mundial da Saúde, em virtude da gravidade e avanço da RAM no mundo, e com metas de direcionar os países nas ações de combate a essa situação, foi solicitado a OMS um projeto de Plano de Ação global sobre a RAM, o qual foi desenvolvido e divulgado na Assembleia Mundial da Saúde do ano seguinte. Desta forma, este plano objetiva garantir, pelo maior tempo possível, a continuidade do sucesso do tratamento e prevenção de doenças infecciosas com medicamentos eficazes, de qualidade e seguros, utilizados de forma responsável e acessível, a partir da implementação de cinco eixos estratégicos e definição de medidas gerais para nortear as suas ações, as dos estados membros individualmente e dos seus parceiros nacionais e internacionais. Em 2016, aconteceu a reunião de alto nível da ONU (Organização das Nações Unidas) sobre a mesma temática, nesse momento a cúpula dos chefes de estado e governo dos 20 países líderes (G20) firmaram compromissos para controlar a RAM (WHO, 2014; WHO, 2015; QU; HUANG; LV, 2019). Nesse mesmo ano organismos internacionais como a OMS, FAO e OIE passaram a promover a Semana Mundial de Conscientização sobre o Uso de Antimicrobianos (WAAW, sigla em Inglês de *World Antimicrobial Awareness Week*) entre os dias 18 e 24 de novembro na tentativa de mobilização global a respeito desta problemática. O tema do ano de 2021 é “Antimicrobiano: manuseie com cuidado – compartilhe o alerta, detenha a resistência” (Figura 4).

Alguns países iniciaram ações voltadas a esta temática em anos anteriores. O programa pioneiro de vigilância relacionado ao controle da RAM teve início de suas atividades em 1995, na Dinamarca, denominado Programa Integrado Dinamarquês de Monitoramento e Pesquisa de Resistência Antimicrobiana (DANMAP, sigla em inglês de *Danish Integrates Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme*), no qual três categorias de bactérias são monitoradas, sendo elas: isolados clínicos humanos; bactérias com potencial zoonótico de origem alimentar ao longo de toda cadeia alimentar, havendo monitoramento da fazenda ao paciente; e bactérias indicadoras de animais produtores de animais hígidos afim de monitorar o status da RAM em populações consideradas como reservatórios. Ressalta-se que neste país desde a criação do programa o uso de agentes antimicrobianos como aditivos alimentares com

intenção de promover crescimento em animais foi reduzido, e atualmente tal uso não é realizado (DANMAP, 2019).

Figura 4. Pôster de divulgação da Semana Mundial de Conscientização sobre o Uso de Antimicrobianos em 2021 no Brasil.



Fonte: MAPA, 2021.

Nos EUA, em 1996, foi estabelecido um programa de monitoramento, o Sistema Nacional de Monitoramento de Resistência Antimicrobiana (NARMS, sigla em inglês de *National Antimicrobial Resistance Monitoring System*), que em cooperação com o CDC, departamento de agricultura dos EUA (USDA, sigla em inglês de *United States Department of Agriculture*) e a administração de alimentos e medicamentos dos EUA (FDA, sigla em inglês de *Food and Drug Administration*) monitoram a resistência em populações de bactérias entéricas, especificamente o gênero *Salmonella*, *Campylobacter*, *Enterococcus* e *E. coli*, de animais com potencial a serem transmitidas a seres humanos, principalmente através de alimentos de origem animal (KARP *et al.*, 2017). Exemplos de ações realizadas pelo FDA são a proibição da administração de fluorquinolonas em aves depois de registros de casos de cepas de *Campylobacter* spp. resistentes a fluorquinolonas em humanos, logo após o uso de sarafloxacin e enrofloxacin em aves, ou ainda a proibição da administração não recomendada em bula de cefalosporinas de terceira geração em bovinos, suínos e galináceos após isolados de *Salmonella* spp. resistentes a essas drogas (KARP *et al.*, 2017).

Outro país em que as medidas para o controle da RAM tomam grandes proporções é a China, por ser um dos países mais populosos e que mais consomem agentes antimicrobianos.

Em virtude deste desafio, diversas estratégias são vigentes em hospitais, no ambiente e no setor agropecuário. Em 2004 houve promulgação e implementação de diretrizes para o uso clínico de antimicrobianos (QU; HUANG; LV, 2019; NHCPRC, 2021). Em 2008, foi estabelecida uma rede de vigilância de resistência a medicamentos para bactérias zoonóticas, na qual as principais cepas monitoradas são *E. coli*, *Salmonella* spp., *S. aureus*, *Enterococcus* spp., *Campylobacter* spp., *Streptococcus* spp., *Haemophilus parasuis* e *Pasteurella* spp. (QU; HUANG; LV, 2019). Entre 2011-2013 e 2014-2017, as diretrizes primárias foram atualizadas, e no ano de 2018 houve treinamento e padronização de gestão. Tais medidas vem alcançando e apresentando resultados promissores, como redução do uso de antimicrobianos em ambientes ambulatoriais e hospitalares, mas em outros setores essa queda ainda não é igualmente efetiva (QU; HUANG; LV, 2019; NHCPRC, 2021).

No Brasil, em consonância com as ações de prevenção e controle da RAM defendidas pela OMS, Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) e a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE), e tendo como base a situação epidemiológica da RAM nacional e realidade dos serviços de saúde brasileiros, foi instituído o Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única (PAN-BR), com vigência de cinco anos (2018 a 2022), cujo objetivo é direcionar ações para detectar, prevenir e controlar a disseminação de microrganismos resistentes, de forma sistemática e célere, além de manter a capacidade de tratar e prevenir doenças infecciosas com medicamentos seguros e eficazes, ao mesmo passo que sejam utilizados de forma responsável e acessível a todos que deles necessitem (BRASIL, 2018a). Desta forma, o PAN-BR propõe algumas estratégias de execução das diretrizes do Plano Global, sendo elas:

1. Melhorar a conscientização e a compreensão a respeito da RAM por meio de comunicação, educação e formação efetivas, através do aprimoramento da formação e a capacitação de profissionais e gestores com atuação nas áreas da saúde humana, animal e ambiental; promoção de estratégias de comunicação e educação em saúde a fim de aumentar o alerta sobre a RAM para profissionais e gestores com atuação na área de saúde, sociedade e setor regulado, na perspectiva de “Saúde Única”;
2. Fortalecer os conhecimentos e a base científica por meio da vigilância e pesquisa, aprimorando e ampliando o conhecimento sobre a RAM por meio da realização de estudos científicos e construir e estabelecer o sistema nacional de vigilância e monitoramento integrado da RAM;
3. Reduzir a incidência de infecções com medidas eficazes de saneamento, higiene e prevenção de infecções, estabelecendo política de prevenção e controle de infecção comunitária e infecção

relacionada à assistência em serviços de saúde, bem como reduzir a incidência de infecções com medidas eficazes de prevenção e controle nos serviços de saúde. Ainda, fortalecer a implantação de medidas de prevenção e controle de infecções no âmbito da agropecuária e ampliar a cobertura do saneamento básico para prevenção e controle de infecção;

4. Otimizar o uso de medicamentos antimicrobianos na saúde humana e animal, através da promoção do uso racional de antimicrobianos no âmbito da saúde humana e da agropecuária, além de promover o acesso aos antimicrobianos, vacinas e testes diagnósticos no âmbito da saúde humana e promover o gerenciamento adequado de resíduos de medicamentos antimicrobianos;

5. Preparar argumentos econômicos voltados para um investimento sustentável e aumentar os investimentos em novos medicamentos, meios diagnósticos e vacinas além de outras intervenções, através da instituição da prevenção e controle da RAM como política de estado, do estímulo e promoção do desenvolvimento, produção e manutenção da capacidade produtiva da indústria farmoquímica e biotecnológica de interesse, e da produção de medicamentos, métodos de diagnóstico e vacinas, além de outras intervenções.

De forma simultânea com o PAN-BR o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), em concordância com os objetivos definidos pela aliança tripartite entre OIE, FAO e OMS, elaborou o Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no âmbito da Agropecuária (PAN-BR-AGRO) também com vigência de cinco anos (2018-2022) e apresentando oito objetivos principais (BRASIL, 2018b):

1. Promover estratégias de comunicação e educação em saúde a fim de aumentar o alerta sobre a resistência aos antimicrobianos;
2. Aprimorar a formação e a capacitação de profissionais e gestores com atuação na área de saúde animal em resistência aos antimicrobianos;
3. Construir e estabelecer o Sistema Nacional de Vigilância e Monitoramento Integrado da Resistência aos Antimicrobianos;
4. Aprimorar e ampliar o conhecimento científico sobre resistência aos antimicrobianos;
5. Fortalecer a implantação de medidas de prevenção e controle de infecções no âmbito da agropecuária;
6. Promover o uso racional de antimicrobianos no âmbito da agropecuária;
7. Promover o gerenciamento adequado de resíduos de antimicrobianos de uso veterinário;
8. Elaborar o plano de financiamento para a implementação do PAN-BR no âmbito do planejamento orçamentário federal.

Apesar dos esforços, há uma longa caminhada a ser percorrida para fortalecer a vigilância da utilização de ATM e da resistência a fármacos, bem como mitigar o aparecimento de mais microorganismos resistentes, ou mesmo desenvolver novos antimicrobianos para combater os já resistentes. Para a Organização Pan-Americana de Saúde, ações relevantes para contenção da RAM incluem prescrição adequada de medicamentos, educação comunitária, vigilância de resistências e infecções associadas à assistência à saúde e cumprimento da legislação sobre o uso e dispensação de antimicrobianos (QU; HUANG; LV, 2019; OPAS, 2021).

O avanço da RAM e o surgimento lento de novas moléculas com ação antibiótica, criaram situações em que há escassez de recursos terapêuticos disponíveis para tratamento de determinadas infecções. Algumas estratégias podem ser utilizadas em substituição ao uso terapêutico e não terapêutico de ATM ou prevenindo doenças com consequente diminuição do seu uso e mitigar os impactos da RAM. As estratégias incluem: o uso de vacinas; prebióticos, probióticos e simbióticos; compostos fitoterápicos; peptídeos antimicrobianos; terapia fágica; nanopartículas; imunostimulantes entre outros (SHARMA *et al.*, 2018).

A vacina é uma importante ferramenta na prevenção e erradicação de doenças de cunho infeccioso, sendo uma alternativa profilática eficiente e segura que estimula células imunológicas do hospedeiro na produção de anticorpos específicos. Animais vacinados tendem a não desenvolver doenças e conseqüentemente há redução no uso de ATM (SHARMA *et al.*, 2018).

O uso de prebióticos (elementos alimentares não digeríveis metabolizados seletivamente pela microbiota intestinal que quando consumidos), probióticos (microrganismos vivos, que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro) e simbióticos (combinação de prebióticos e probióticos) auxiliam no equilíbrio da microbiota intestinal restaurando a flora intestinal e modulando a colonização de patógenos entéricos, além de apresentaram propriedades imunostimulantes principalmente a nível de mucosa intestinal por meio das respostas da imunoglobulinas A (ISOLAURI *et al.*, 2001; UYENO; SHIGEMORI; SHIMOSATO, 2015; SARMAY *et al.*, 2018)

Compostos fitoterápicos são substâncias extraídas de plantas que possuem propriedades multifuncionais e categorizadas em grupos de acordo com seu arranjo bioquímico como em alcaloides, saponinas e taninos (SHARMA *et al.*, 2018; KARTHIKEYA *et al.*, 2020). Há exemplos de estudos nessa perspectiva, como o realizado por Ribeiro (2015) que utilizou extratos de plantas do cerrado brasileiro em isolados de *E. coli* provenientes de bezerros diarreicos e *S. aureus* e *S. haemolyticus* provenientes de vacas com mastite obtendo êxito na

inibição *in vitro* desses microorganismos. Azola (2016) também obteve êxito na inibição *in vitro* de colônias de *E. coli* oriundos de fezes de bezerros diarreicos e hígidos utilizando extrato de *Salvia officinalis*.

Os peptídeos antimicrobianos são moléculas produzidas por todos os organismos possuindo abundante diversidade estrutural e funcional, possuindo propriedades imunomoduladoras e antimicrobianas. Atualmente a classe de peptídeos mais estudadas são as com atividade antibacteriana, essas apresentam a capacidade de interagir com a membrana celular bacteriana, já existem relatos de inibição de cepas MRSA e *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente tornando essas moléculas um promissor candidato a terapia antimicrobiana (WANG *et al.*, 2016; SHARMA *et al.*, 2018).

Na terapia fágica utilizam-se bacteriófagos no tratamento de doenças infecciosas. Bacteriófagos são vírus que parasitam bactérias e em seu ciclo de vida apresentam fases à lítica onde ocorre replicação viral dentro da célula bacteriana e consequente lise da celular; e a lisogênica, no qual ocorre incorporação do ácido nucleico do vírus ao genoma bacteriano da célula hospedeira produzindo um prófago que é transmitido às gerações subsequentes e podem entrar fase lítica se multiplicando e resultando em lise da celular. Na literatura há relatos da avaliação *in vitro* dessa terapia em animais, principalmente animais produtores de alimentos humanos com resultados satisfatórios, porém carece de informações sobre ensaios clínicos e sabe-se que as interações bacteriófagos-hospedeiros são passíveis de provocar mecanismos de resistência (SARMA *et al.*, 2018; LOPONTE *et al.*, 2021).

Nanopartículas são pequenas partículas que apresentam dimensão que variam entre 1 e 100 nanômetros, sabe-se que exibem atividade antimicrobiana que está relacionada com sua fixação a membrana bacteriana por interação eletrostática, desta forma interrompendo a integridade da membrana, além de bloquear vias enzimáticas, alterar a parede celular e induzir estresse oxidativo que podem danificar os componentes da membrana celular de forma irreversível resultando em morte celular. A associação de nanopartículas e antimicrobianos geram um efeito sinérgico, é relatado que o carregamento de penicilina em nanopartículas de poliacrilato polimérico inibiram a ação de ligação e clivagem de β -lactamases no anel β -lactâmico bloqueando esses mecanismos de resistência. Estudos também relatam a inibição de crescimento de cepas de *E. coli*, *S. aureus* e *Brucella abortus* (HILL; LI, 2017; SHARMA *et al.*, 2018).

Quando aos imunostimulantes, estes são substâncias que apresentam a capacidade de estimular o sistema imunológico, se mostram uma importante alternativa no controle de doenças infecciosas e como um amplificador de resposta as vacinas. Uma gama de substância

apresenta tal função como minerais, aminoácidos, vitaminas, compostos fitoterápicos, substratos microbianos, hormônios, citocinas biológicas e sintéticos químicos (MAHARANA *et al.*, 2011; SHARMA *et al.*, 2018). Atualmente existem um medicamento o Zelnate® substância composta por DNA bacteriano combinado com transportadores lipossomas que modulam a resposta imune e que em um estudo realizado por Nickell *et al.* (2016) reduziu a incidência de doença respiratória causada por *M. haemolytica* e se mostrou seguro.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O emprego de ATM em ruminantes e outros animais de produção foi e ainda é uma ferramenta responsável por uma significativa propulsão na produção animal por sanar grandes problemas sanitários. Entretanto, seu emprego constante, indiscriminado e muitas vezes não terapêutico, favorece a seleção de microrganismos resistentes aos antimicrobianos em todo o mundo, resultando no desenvolvimento e disseminação da RAM entre animais e humanos. Logo, tal problemática não ameaça apenas a sanidade dos rebanhos, mas também o fornecimento de produtos de origem animal seguros e a saúde pública como um todo, sendo este um dos maiores desafios da humanidade na atualidade.

Dentro dos sistemas de criação de bovinos o fomento ao uso racional de ATM deve estar em pauta; sempre que possível preconizar a realização de cultura microbiológica e antibiograma; implantação de medidas profiláticas como a utilização de vacinas na tentativa de diminuir a incidência de algumas doenças infecciosas dentro do rebanho; medidas de manejo adequados para as diferentes categoria animal evitando que os animais sejam submetidos a fatores estressantes e/ou que possibilitam o desenvolvimento de doenças, assim evitando o uso desnecessário e empírico de ATM, diminuindo a pressão seletiva imposta à população bacteriana.

É fundamental a constante vigilância da utilização dos ATM e da formação e/ou expansão da RAM para que ações de controle apropriadas sejam estabelecidas. Além disto, para que o enfretamento deste problema seja efetivo deve haver conscientização e conseqüentemente a mobilização de toda a sociedade sobre a RAM de modo que as metas instituídas a níveis nacional e global sejam alcançadas, preservando assim a saúde única.

11 REFERÊNCIAS

- AARESTRUP, F. M. The origin, evolution, and local and global dissemination of antimicrobial resistance. *IN: AARESTRUP, F. M. Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin*. Washington, D.C.: ASM Press, p.339-360, 2006.
- AARESTRUP, F. Sustainable farming: Get pigs off antibiotics. *Nature*. v.486, n.7404, p.465–466, 2012.
- ABUSHAHEEN, M. A., *et al.*, Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Disease a Month*. v.66, n.6, p.01-21, 2020.
- ACOSTA, A. C. *et al.* Mastites em ruminantes no Brasil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.36, n.7, p. 565-573, jul., 2016.
- AFEMA, J. A., *et al.* Potential sources and transmission of *Salmonella* and antimicrobial resistance in Kampala, Uganda. *PLOS ONE*. v.11, n.03, 21p., 2016.
- AIRES, T. A. C. P. **Mastites em Bovinos: caracterização etiológica, padrões de sensibilidade e implementação de programas de qualidade do leite em explorações do Entre-Douro e Minho**. 2010. 87p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa, Portugal, 2010.
- ALGAMMAL, A. M., *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): one health perspective approach to the bacterium epidemiology, virulence factors, antibiotic-resistance, and zoonotic impact. *Infection and Drug Resistance*. v.22, n.13, p.3255-3265, 2020.
- ANDRADE, S. F.; GIUFFRIDA, R. Quimioterápicos Antimicrobianos e Antibióticos. *IN: Manual de terapêutica veterinária*. 3ª Edição, São Paulo: Roca, 2008, p.26-72.
- ANDREOTTI, R.; NICODERMO, M. L. F. Uso de antimicrobianos na produção de bovinos e desenvolvimento de resistência. Campo Grande: **Embrapa Grado de Corte**, 2004. 50p.
- ASAI, T.; *et al.* Control of the development and prevalence of antimicrobial resistance in bacteria of food animal origin in Japan: A new approach for risk management of antimicrobial veterinary medicinal products in Japan. *Foodborne Pathogens and Disease*. v.11, n.3, p.171–176, 2014.
- ASGHARI, F. B., *et al.* Antibiotic resistance and antibiotic-resistance genes of *Pseudomonas* spp. and *Escherichia coli* isolated from untreated hospital wastewater. *Water Science & Technology*. v.84, n.01, p.172-181, 2021.
- AZEVEDO, S. M. M., **Farmacologia dos antibióticos beta-lactâmicos**. 2014. 70 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto.
- AZOLA, J. D. M. **Genes de virulência e perfil de susceptibilidade a estratos vegetais de isolados de *Escherichia coli* enterotoxigênicas (ETEC), shigatoxigênicas (STEC) e enteropatogênicas (EPEC) em bezerros**. 2016. 77p. Tese (Doutorado em Microbiologia

Agropecuária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.

BAEKESKOV, E., *et al.* Antimicrobial resistance as a global health crisis. **Oxford Research Encyclopedia of Politics**. 2020.

BAPTISTA, M. G. F. M. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos**. 2013. 51 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa.

BARBERATO-FILHO, S. *et al.* *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina nas Américas: revisão sistemática e metanálise da prevalência na pecuária. **Pan American Journal of Public Health**. v.44, e48, 08p., 2020.

BARCELLOS, D. E. S. N., *et al.* Aspectos práticos sobre o uso de antimicrobianos em suinocultura. **Acta Scientiae Veterinariae**. v.37, n.1, p.151-155, 2009.

BARKEMA, H. W.; SCHUKKEN, Y. H.; ZADOKS, R. N. Invited review: the role of cow, pathogen, and treatment regimen in the therapeutic success of bovine *Staphylococcus aureus* mastitis. **Journal of Dairy Science**. v.89, p. 1877–1895, 2006.

BARLOW, R. S., *et al.* Prevalence and antimicrobial resistance of *Salmonella* and *Escherichia coli* from Australian cattle populations at slaughter. **Journal of Food Protection**. v.78, n.05, p.912-920, 2015.

BARRAGRY, T. B. Beta-lactam antibiotics. *IN*: BARRAGRY, T. B. **Veterinary Drug Therapy**. Philadelphia: Lea & Febiger, p.220-240, 1994.

BERGE, A. C. B., *et al.* Targeting therapy to minimize antimicrobial use in preweaned calves: Effects on health, growth, and treatment costs. **Journal of Dairy Science**. v.92, n.9, p.4707-4714, 2009.

BEURON, D. C. *et al.* Risk factor associated with the antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.34, n.10, p.947-952, 2014.

BOERLIN, P.; WHITE, D. G. Antimicrobial resistance and its epidemiology. *IN*: GIGUÈRE, S.; PRESCOTT, J. F.; DOWLING, P. M. **Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine**. 5th edition, Iowa: Wiley Blackwell, p.21-40, 2013.

BOIREAU, C., *et al.* Antimicrobial resistance in bacteria isolated from mastitis in dairy cattle in France, 2006–2016. **Journal of Dairy Science**. v.101, n.10, p.9451-9462, 2018.

BORGES, L. F. F., *et al.* Caracterização genotípica de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina isolados de tetos e leite bovino. **Caderno de Ciências Agrárias**. v. 12, p. 1–7, 2020.

BRASIL, ANVISA - **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde**. 2017. 84p.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da agropecuária 2018-2022 (PAN-BR)**, 2018b, 30p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única 2018-2022 (PAN-BR)**, 2018a. 25p.

BRETSCHNEIDER, G.; ELIZALDE, J. C.; PÉREZ, F. A. The effect of feeding antibiotic growth promoters on the performance of beef cattle consuming forage-based diets: A review. **Livestock Science**. v.114, p.135–149, 2008.

BRODERICK, G. A. Review: Optimizing ruminant conversion of feed protein to human food protein. **Animal**. v.12, n.8, p.1722-1734, 2018.

CABEZÓN, E., *et al.* Towards an integrated model of bacterial conjugation. **FEMS Microbiology Review**. v.39, n.1, p.81-95, 2015.

CAMERON, A.; MCALLISTER, T. A. Antimicrobial usage and resistance in beef production. **Journal of Animal Science and Biotechnology**. v.07, n.68, 22p., 2016.

CARROLL, J.; FORSBERG, N. E. Influence of stress and nutrition on cattle immunity. **Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice**. v.23, p.105-149, 2007.

CARUSO, M., *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in sheep and goat bulk tank milk from Southern Italy. **Small Ruminant Research**. v.135, p.26-31, 2016.

CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Antibiotic resistance threats in the United States, 2019**. Atlanta: U.S.A. Department of Health and Human Services, CDC, 150p., 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>. Acesso em 10 de agosto de 2021.

CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Antibiotic resistance threats in the United States, 2013**. Georgia: U.S.A. Department of Health and Human Services, CDC, 114p., 2013. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. Acesso em 10 de agosto de 2021.

CHRISTAKI, E.; MARCOU, M.; TOFARIDES, A. Antimicrobial resistance in bacteria: mechanisms, evolution, and persistence. **Journal of Molecular Evolution**. v.88, n.1, p.26-40, 2020.

CHU, E.; SARTORELLI, A. C. Quimioterapia do câncer. *IN*: KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 13ª Ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. p.918-945.

CLEWELL, D. B. Antibiotic resistance plasmids in bacteria. Clewell, D.B. Antibiotic Resistance Plasmids in Bacteria. **In eLS**; John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, UK, 2014.]

CLSI - Clinical & Laboratory Standards Institute. **CLSI subcommittee on antimicrobial susceptibility testing/ CLSI AST News Update**. v.03, n.01, 2018. Disponível em:

<https://clsi.org/media/2270/clsi_astnewsupdate_june2018_final.pdf>. Acessado em 14.09.2021.

COMPRI, M., *et al.* White paper: bridging the gap between surveillance data and antimicrobial stewardship in the animal sector - practical guidance from the JPIAMR ARCH and COMBACTE-MAGNET EPI-Net networks. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v.75, 15p., 2020.

CONSTABLE, P. D.; HINCHCLIFF, K. W.; DONE, S. H.; GRÜNBERG, W. **Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs, and Goats**. 11th ed. Missouri: Elsevier, 2017. 2278 p.

CONTER, M., *et al.* Characterization of antimicrobial resistance of foodborne *Listeria monocytogenes*. **International Journal of Food Microbiology**. v.128, p.497–500, 2009.

CORTADA NETO, I.M. **Promotores de crescimento para bovinos de corte estabulados recebendo suplemento concentrado**. 47p. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal Mato Grosso do Sul. Campo Grande, Mato Grosso do Sul, 2014.

COSTA, G. M., *et al.* Resistência a antimicrobianos em *Staphylococcus aureus* isolados de mastite em bovinos leiteiros de Minas Gerais, Brasil. **Arquivo do Instituto Biológico**. v.80, n.03, p.297-302, 2013.

COUTINHO, D. A., *et al.* Etiologia e sensibilidade antimicrobiana in vitro de bactérias isoladas de ovelhas da raça Santa Inês com mastite subclínica. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**. v.7, p.139-151, 2006.

DADGOSTAR, P. Antimicrobial resistance: implications and costs. **Infection and Drug Resistance**. v.12, n.1, p.3903-3910, 2019.

DANMAP - Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme. **Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark**. 164 p. 2019. Disponível em: <<https://www.danmap.org/reports/2019>>. Acessado em 30.08.2021.

DARWISH, W. S., *et al.* Antibiotic residues in food: the African scenario. **The Japanese Journal of Veterinary Research**, v.61, Suple.13–S222013, 2013.

DAS, A., *et al.* Detection of emerging antibiotic resistance in bacteria isolated from subclinical mastitis in cattle in West Bengal. **Veterinary World**. v.10, n.05, p.517-520, 2017.

DECK, D. H.; WINSTON, L. G. Agentes antimicrobianos diversos; desinfetantes, antissépticos e esterilizantes. *IN*: KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 13^a Ed. Porto Alegre: AMGH, 2017a. p.865-872.

DECK, D. H.; WINSTON, L. G. Aminoglicosídeos e espectinomicina *IN*: KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 13^a Ed. Porto Alegre: AMGH, 2017b. p.799-806.

DELCOUR, A. H. Outer membrane permeability and antibiotic resistance. **Biochimica et Biophysica Acta**. v.1794, n.5, p.808-816, 2009.

DIXIT, A., *et al.* Antimicrobial resistance: progress in the decade since emergence of new delhi metallo- β -lactamase in India. **Indian Journal of Community Medicine**. v.44, n.1, p.4-8, 2019.

DONOVAN, D. C., *et al.* Growth and health of Holstein calves fed milk replacers supplemented with antibiotics or Enteroguard. **Journal of Dairy Science**. v.85, n.4, p.947-950, 2002.

DU, D., *et al.* Multidrug efflux pumps: structure, function and regulation. **Nature Reviews Microbiology**. v.16, n.9, p.523-539, 2018.

DUGAN, J., *et al.* Tetracycline resistance in *Chlamydia suis* mediated by genomic island. Inserted into the Chlamydial inv-like gene. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v.48, n.10, p.3989-3995, 2004.

DZIDIC, S.; SUSKOVIC, J.; KOS, B. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: biochemical and genetic aspects. **Food Technology Biotechnology**. v.46, n.11, p.11-21, 2008.

EMANI, S.; SHAFIEE, A.; FOROUMADI, A. Quinolones: recent structural and clinical developments. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**. v.3, p.123-136, 2005.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. **Antimicrobial resistance - tackling the burden in the european union**. ECDC, 20p., 2019. Disponível em: <<https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tacklingthe-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf>>. Acesso em 10 de agosto de 2021.

EUROPEAN COMMISSION – **A European one health action plan against antimicrobial resistance (AMR)**. 24 p. 2017. Disponível em: <https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_action-plan.pdf>. Acessado em 20.09.2021.

FAN, P., *et al.* The gut microbiota of newborn calves and influence of potential probiotics on reducing diarrheic disease by inhibition of pathogen colonization. **Frontiers in Microbiology**. v.12, n.772863, 11p., 2021.

FARD, R. M. N.; BARTON, M. D.; HEUZENROEDER, M. W. Bacteriophage-mediated transduction of antibiotic resistance in enterococci. **Letters in Applied Microbiology**. v.52, n.6, p.559-564, 2011.

FAVAS, I. M. C. **Tetraciclina no leite e no mel**. 2014. 38p. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra.

FDA - Food and Drug Administration. **Questions and Answers: Summary Report on Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals**. 2020a. Disponível em: <<https://www.fda.gov/industry/animal-drug-user-fee-act-adufa/questions-and-answers-summary-report-antimicrobials-sold-or-distributed-use-food-producing-animals#past>>. Acesso em: 05 de junho de 2021.

FDA - Food and Drug Administration. **Reports on Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals** 2020b. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/144427/download>>. Acesso em: 05 de junho de 2021.

FERREIRA, I. M. S. **Caracterização da utilização de antimicrobianos em produção animal: alimentos medicamentosos em suinocultura**. 2014. 200p. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) – Universidade de Lisboa, Lisboa.

FONTANA, V. L. D. S., *et al.* Etiology of bovine subclinical mastitis, susceptibility of the agents to antimicrobial drugs and detection of the gene β -lactamasis in *Staphylococcus aureus*. **Veterinária e Zootecnia**. v.17, p.552-559, 2010.

FRANCISCO, G. R., *et al.* Draft genome sequences of KPC-2- and CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* ST437 isolated from a clinical sample and urban rivers in São Paulo, Brazil. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**. v.16, p.74-75, 2019.

GAO, J., *et al.* Molecular types and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* from bovine mastitis in a single herd in China. **Veterinary Journal**. v.192, p. 550–552, 2012.

GÓRNIAK, S. L. Sulfas, quinolonas e outros quimioterápicos anti-infecciosos. *IN*: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. 6ª Edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

GUARDABASSI, L.; KRUSE, H. Principles of prudente and rational use of antimicrobial in animals. *IN*: GUARDABASSI, L.; JENSEN, L. B.; KRUSE, H. **Guide to antimicrobial use in animal**. Iowa: Blackwell Publishing, 2008, p. 01-12.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectiva para a descoberta de novos agentes. **Química Nova**. v.33, n.3, p.667-669, 2010.
HILL, E. K.; LI, J. Current and future prospects for nanotechnology in animal production. **Journal of Animal Science and Biotechnology**. v.8, n.26, 13p., 2017.

HOBSON, C.; CHAN, A. N.; WRIGHT, G. D. The antibiotic resistome: a guide for the discovery of natural products as antimicrobial agents. **Chemical Reviews**. v.121, n.6, p.3464-3494, 2021.

HOLMES, A. H., *et al.*, Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. **The Lancet**. v.387, n. 10014, p.176-187, 2015.

HORNISH, R. E.; KOTARSI, S. F. Cephalosporins in veterinary medicine – ceftiofur use in food animals. **Current Topics in Medicinal Chemistry**. v.2, n.7, p.717-731, 2002.

HUYGENS, J., *et al.* Presence of antibiotic residues and antibiotic resistant bacteria in cattle manure intended for fertilization of agricultura fields: a one health perspective. **Antibiotics**. v.10, n.410, 14p., 2021.

ISOLAURI, E. *et al.* Probiotics: effects on immunity. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v.73, n.2, p.444-450, 2001.

IVES, S.E.; RICHESON, J.T. Use of antimicrobial metaphylaxis for the control of bovine respiratory disease in high-risk cattle. **Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice**. v.31, n.3, p.341-350, 2015.

JENSEN, E. C., *et al.* Prevalence of broad-host-range lytic bacteriophages of *Sphaerotilus natans*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa*. **Applied and Environmental Microbiology**. v.64, n.2, p.575-580, 1998.

JOHNSTON, C., *et al.* Bacterial transformation: distribution, shared mechanisms and divergent control. **Nature Reviews Microbiology**. v.12, n.1, p.181-196, 2014.
Journal of Dairy Science. v.102, n.01, p.140-144, 2019.

KARIKARI, A., *et al.* Antibiotic resistance of *Campylobacter* recovered from faeces and carcasses of healthy livestock. **Biomed Research International**, 09p., 2017.

KARP, B. E., *et al.* National antimicrobial resistance monitoring system: two decades of advancing public health through integrated surveillance of antimicrobial resistance. **Foodborne Pathogens and Disease**. v.14, n.10, p.545-557, 2017.

KARTHIKEYAN, G., *et al.* Bioactive phytochemicals to fight against antimicrobial resistance. IN: SWAMY, M. K. **Plant-derived bioactives: production, properties and therapeutic applications**. Bengaluru: Springer, 2020, p.335-382.

KREWER C. C., *et al.* Etiology, antimicrobial susceptibility profile of *Staphylococcus* spp. and risk factors associated with bovine mastitis in the states of Bahia and Pernambuco. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.33, p.601-606, 2013.

LANDERS, T. F. *et al.* A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. **Public Health Reports**, v.127, n.1, 4-22, 2012.

LANZA, I. P. **Utilização de antimicrobianos em galinhas de postura e avaliação do perfil de resistência de micro-organismos isolados da casca dos ovos**. 2016. 62 p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal – área: Tecnologia e Inspeção de Produtos de Origem Animal) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

LEES, P., *et al.* A history of antimicrobial drugs in animals: evolution and revolution. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v.44, n.2, p.137-171, 2021.

LI, Y., *et al.* Mechanisms and control measures of mature biofilm resistance to antimicrobial agents in the clinical context. **ACS Omega**. v.5, n.36, p.22684-22690, 2020.

LIU, Y., *et al.* Immunomimetic designer cells protect mice from MRSA Infection. **Cellular**. 174, n.2, p.259-270, 2018.

LOPONTE, R., *et al.* Phage therapy in veterinary medicine. **Antibiotics**. v.10, n.04, 2021.

LUCAS, A. P., *et al.* Detection of β -lactamase, blaZ and mecA in penicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis in Garanhuns, Brazil. **Acta Veterinaria Brasilica**. p.140-145, 2021.

LUK-IN, S., et al. Occurrence of mcr-mediated colistin resistance in *Salmonella* clinical isolates in Thailand. *Scientific Reports*. v.11, n.14170, 10 p., 2021.

MACIEL, K. A. **Distribuição microrregional e susceptibilidade antimicrobiana de *Escherichia coli* patogênica isoladas de bovinos no município de Araguaína-TO.** 2019. 100 p. Tese (Doutorado em Ciência Animal Tropical) – Universidade Federal do Tocantins, Araguaína.

MAGALHÃES, L. Q. **Eficácia de protocolos preventivos para as doenças respiratória dos bovinos confinados.** 2017. 65p. Dissertação (Mestre em Ciências Veterinárias) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia.

MAH, T. F.; O'TOOLE, G. A. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agentes. **Trends in Microbiology**. v.9, n.1, 35-39, 2001.

MAHARANA, B. R. *et al.* Role of immunostimulants in livestock, **Livestock Line**. 2011.

MANSON, J. M.; HANCOCK, L. E.; GILMORE, M. S. Mechanism of chromosomal transfer of *Enterococcus faecalis* pathogenicity island, capsule, antimicrobial resistance, and other traits. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. v.107, n.27, p.12269-12274, 2010.

MAPA - MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. **Mapa participa da Semana Mundial de Conscientização do Uso de Antimicrobianos.** 2021. Disponível em <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/noticias/mapa-participa-da-semana-mundial-de-conscientizacao-do-uso-de-antimicrobianos>> Acessado em: 25.12.2021

MARTIN, C. C. **Influência do uso precoce de antibiótico no desenvolvimento da microbiota intestinal, resposta imune e incidência de diarreias em bezerras recém-nascidas.** 2017, 218f. Dissertação (Mestrado). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2017.

McEWEN, S. A.; FEDORKA-CRAY, P.J. Antimicrobial use and resistance in animais. **Clinical Infectious Diseases**. v.34, n.3, p.93-106, 2002.

MELO, W. O.; SOUSA, E. S.; SANTOS, R. C. B. Utilização de aditivos nas dietas de bovinos de corte no Brasil: Revisão de literatura. **Nutritime Revista Eletrônica**. v. 15, n.03, p.8182-8190, 2018.

MENDONÇA, C. L., *et al.* Occurrence of enterotoxigenic *Escherichia coli* and *Salmonella* sp. in calves in the southern Agreste region of the state of Pernambuco, Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.16, p.127-131, 1996.

MESQUITA, A. A. *et al.* *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus agalactiae*: prevalence, resistance to antimicrobial, and their relationship with the milk quality dairy cattle herds in Minas Gerais state, Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.39, n.5, p.308-316, 2019.

MESQUITA, E. C. L., *et al.* Caracterização fenogenotípica da resistência antimicrobiana em *Staphylococcus* spp. isolados de mastite bovina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.32, n.09, 2012.

MILES, D. Overview of the North American beef cattle industry and the incidence of bovine respiratory disease (BRD). **Anim Health Research Reviews**. v.10, p.101-103, 2009.

MIMICA, M. J.; MIMICA, L. M. J.; MIMICA, I. M. Características dos principais grupos de antibacterianos: espectro de ação e indicações. *IN*: ALTHERTUM, F. **Microbiologia**. 6ª Edição, São Paulo: Atheneu, 2015. p.87-92.

MOURA, G. S. **Mastite estafilocócica por MRSA em pequenos ruminantes no estado de Ohio – EUA**. 2015. 54 p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Federal da Paraíba, Areia.

MOURA, G. S., *et al.* Gangrenous mastites in sheep causes by multidrug resistant *Staphylococcus haemolyticus*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.40, n.12, p.947-954, 2020.

MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. Mechanisms of antibiotic resistance. **Microbiology Spectrum**. v.4, n.2, p.01-24, 2016.

NAOMI-MATSOUKA, A., *et al.* Colistin resistance in multidrug-resistance *Klebsiella pneumoniae* strains at a perinatal maternal institute in Lima, Peru, 2015-2018. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*.v.37, n.04, p.716-720, 2020.

NHCPRC - National Health Commission of the People's Republic of China. 2021. Disponível em: <[http://en.nhc.gov.cn/search.html?searchText=Continuously+Manage+the+Clinical+](http://en.nhc.gov.cn/search.html?searchText=Continuously+Manage+the+Clinical+>)>. Acessado em: 27/09/2021.

NICKELL, J. S. *et al.* Efficacy and safety of a novel DNA immunostimulant in cattle. **Bovine Practitioners**. v.50, p.09-20, 2016.

O'NEILL, J. **Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations: the review on antimicrobial resistance**. London: Wellcome Trust, HM Government, 84 p., 2016. Disponível em: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf Acesso em 10 de agosto de 2021.

OLIVEIRA, C. J. B., *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from brazilian dairy farms and identification of novel sequence types. **Zoonoses Public Health**. v.63, n.2, p.92-105, 2015.

OLIVEIRA, J.S.; ZANINE, M.A.; SANTOS, E.M. Uso de Aditivos na Nutrição de Ruminantes. **Revista Eletrônica de Veterinária**. v.6, p:1-23, 2005.

OLIVEIRA, L. G. L. **Estudo clínico-epidemiológicos e bacteriológico da mastite em ovelhas da raça Santa Inês no agreste meridional do estado de Pernambuco**. 2007. 66 p. Dissertação (Mestrado em Ciência Veterinária) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife.

OLIVER, S. P.; MURINDA, S. E. Antimicrobial resistance of mastites pathogens. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**. v. 28, n.2, p.165-185, 2012.

OMOSHABA, E. O., *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from raw mil and nasal swabs of small ruminants in Abeokuta, Nigeria. **Tropical Animal Health and Production**. v.52, n.05, p.2599-2608, 2020.

OMS - Organização Mundial da Saúde. **Lista OMS de antimicrobianos de importância crítica para a medicina humana (lista OMS de AIC)**. 2019. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/325037?locale-attribute=pt&>>. Acessado em 01.09.2021.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. Resistência antimicrobiana. 2021. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/resistencia-antimicrobiana>>. Acessado em: 27/09/2021.

OULTRAM, J., *et al.* Effects of antibiotics (oxytetracycline, florfenicol or tulathromycin) on neonatal calves faecal microbial diversity. **The Veterinary Record**. v.177, n.23, p.598, 2015.

PAGE, S. W.; GAUTIER, P. Use of antimicrobial agents in livestock. **Revue Scientifique et Technique – Office International des Épizooties**. v.31, n.1, p.145-188, 2012.

PAGLIONE, N. L., *et al.* Resistência antimicrobiana: aspectos clínicos e econômicos nos custos da hospitalização. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**. v.25, n.01, p.123-132, 2021.

PALMA, E.; TILOCCA, B.; RONCADA, P. Antimicrobial resistance in veterinary medicine: on overview. **International Journal of Molecular Sciences**. v.21, n.6, p.01-21, 2020.

PAPICH, M. G. Chloramphenicol and derivatives, macrolides, lincosamides, and miscellaneous antimicrobial. *IN*: RIVIERE, J. E.; PAPICH, M. G. **Veterinary pharmacology and therapeutics**. 10th edition, New Delhi: Wiley Blacwell, 2018c. p.903-952.

PAPICH, M. G. Fluorquinolone antimicrobial drugs. *IN*: **Veterinary pharmacology and therapeutics**. 10th edition, New Delhi: Wiley Blacwell, 2018d. p.953-987.

PAPICH, M. G. Sulfonamides and potentiated sulfonamides. *IN*: **Veterinary pharmacology and therapeutics**. 10th edition, New Delhi: Wiley Blacwell, 2018e. p.796-825.

PAPICH, M. G.; RIVIERE, J. E. Aminoglycoside antibiotics. *IN*: RIVIERE, J. E.; PAPICH, M. G. **Veterinary pharmacology and therapeutics**. 10th edition, New Delhi: Wiley Blacwell, 2018a. p.877-902.

PAPICH, M. G.; RIVIERE, J. E. Tetracycline antibiotics. *IN*: RIVIERE, J. E.; PAPICH, M. G. **Veterinary pharmacology and therapeutics**. 10th edition, New Delhi: Wiley Blacwell, 2018b. p.858-876.

PEREIRA, C. S., *et al.* Proteomics characterization of *Staphylococcus* spp. from goat mastitis and phenogeno-typical assessment of resistance to beta-lactamics. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.41, 6 p., 2021.

PEREIRA, M. N.; SCUSSEL, V. M. Resíduos de antimicrobianos em leite bovino: fonte de contaminação, impacto e controle. **Revista de Ciências Agroveterinárias**. v.16, n.2, p.170-182, 2017.

PINTO, M. S., *et al.* Prevalência e etiologia da mastite bovina em propriedades rurais da região noroeste paulista. **Brazilian Journal of Development**. v.7, n.2, p.19184-19192, 2021.

PIVA, S., *et al.* Epidemiologic case investigation on the zoonotic transmission of *Staphylococcus aureus* infection from goat to veterinarians. **Zoonoses Public Health**. v.68, n.06, p.684-690, 2021.

PRESCOTT, J. F. Quimioterapia antimicrobiana. *IN*: McVEY, D. S.; KENNEDY, M.; CHENGAPPA, M. M. **Microbiologia veterinária**, 3ª Edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016, p.25-44.

PU, Y., *et al.* Enhanced efflux activity facilitates drug tolerance in dormant bacterial cells. **Molecular Cell**. v.62, n.2, p.284-294, 2016.

QU. J.; HUANG, Y.; LV. X. Crisis of antimicrobial resistance in China: Now and the future. **Frontiers in Microbiology**. 10:2240, 2019.

RABELLO, R. F.; *et al.* Antimicrobial resistance in farm animals in Brazil: Na update overview. **Animals**. v.10, n.552, p.43, 2020.

RAJER, F. **Multi-resistance plasmid: fitness costs, dynamics and evolution**. 2019. 86 p. Dissertation – Uppsala University, Uppsala.

RANJBAR, R.; SAFARPOOR-DEHKORDI, F.; HEIAT, M. The frequency of resistance genes in *Salmonella enteritidis* strains isolated from cattle. **Iranian Journal of Public Health**. v. 49, n.05, p.968-974, 2020.

RASHNAVADI, M., *et al.* Effect of spiramycin and tulathromycin on abomasal emptying rate in milk-fed calves. **The Canadian Journal of Veterinary Research**. v.78, p.61-67, 2014.

RAZZAQUE, M. S. Commentary: microbial resistance movements: an overview of global public health threats posed by antimicrobial resistance, and how best to counter. **Frontiers in Public Health**. v.8, n.629120, 4 p., 2021.

REZENDE, M. L. G. **Avaliação de parâmetros clínicos, hematológicos e viabilidade econômica do uso do florfenicol na metafilaxia das afecções respiratórias inespecíficas de bovinos confinados no estado de Goiás**. 2010. 58p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Escola de Veterinária/Universidade Federal de Goiás, Goiânia.

RIBEIRO M.G., *et al.* Microrganismos patogênicos, celularidade e resíduos de antimicrobianos no leite bovino produzido no sistema orgânico. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.29, p.52-58, 2009.

RIBEIRO, I. C. O. **Extrato de plantas do Cerrado com eficácia in vitro contra *Staphylococcus spp.* e *Escherichia coli* de bovinos**. 2015. 53 p. Dissertação (Mestrado em Produção Animal) – Universidade Federal de Minas Gerais, Montes Claros.

ROSSEN, N. G., *et al.* Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: a systematic review. **World Journal Gastroenterology**. v.21, n.17, p.5359–5371, 2015.

RÓŻAŃSKA, H., *et al.* Occurrence of Enterococci in mastitic cow's milk and their antimicrobial resistance. **Journal of Veterinary Research**. v.63, n.1, p.93-97, 2019.

ROZWANDOWICZ, M., *et al.* Plasmids carrying antimicrobial resistance genes in Enterobacteriaceae. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v.73, n.5, p.1121-1137, 2018.

SABINO, Y. N. V., *et al.* Characterization of antibiotic resistance genes in the species of the rumen microbiota. **Nature Communications**. v.10, n.1, 5252, 2019.

SANTOS-JUNIOR, L. A. **Degradação de antibióticos de uso veterinário em reator de carbonização hidrotermal**. 2015. 139 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia do Meio Ambiente) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia.

SCHWARZ, S.; LOEFFLER, A.; KADLEC, K. Bacterial resistance to antimicrobial agents and its impact on veterinary and human medicine. **Veterinary Dermatology**. v.28, n.1, p.82-e19, 2017.

SERWECINSKA, L. Antimicrobials and antibiotic-resistant bacteria: a risk to the environment and to public health. **Water**. v.12, n.3313, 17p., 2020.

SHAHBAZI, P., *et al.* First survey on the presence and distribution of oxytetracycline-resistance genes in *Anaplasma* species. **Acta Parasitologica**. v.66, n., p.501-507, 2021.

SHAHEEN, M.; TANTARY, H.A.; NABI, S.U. Treatise on Bovine Mastitis: Disease and Disease Economics, Etiological Basis, Risk Factors, Impact on Human Health, Therapeutic Management, Prevention and Control Strategy. **Journal Advances in Dairy Research**. v.4, n.1, p.1-10, 2016.

SHARMA, C., *et al.* Antimicrobial resistance: its surveillance, impact, and alternative management strategies in dairy animals. **Frontiers in Veterinary Science**. v.4, n.237, 27p., 2018.

SHRESTHA, A., *et al.* Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and pattern of antimicrobial resistance in mastitis milk of cattle in Chitwan, Nepal. **BMC Veterinary Research**. v.17, n.1, 7 p., 2021.

SILVA, M. G. V. Pesquisa de **Enterococcus** spp. resistentes a antimicrobianos e formadores de biofilme em queijo do coalho. 2020. 52 p. Dissertação (Mestrado em Biociência Animal) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife.

SILVA, R. A., *et al.* Resistência a antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global. **Saúde em Debate**. v.44, n.126, p.607-623, 2020.

SILVA, R. O. J. Caracterização fenotípica de resistência antimicrobiana de **Staphylococcus** spp. e termotolerantes isolados de queijos de coalho. 2018. 63 p. Dissertação (Mestrado em Saúde Humana e Meio Ambiente) – Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão.

- SIMJEE, S., *et al.* Present and future surveillance of antimicrobial resistance in animals: principles and practices. **Microbiology spectrum**. v.6, n.4, p.1-22, 2018.
- SKANDALIS, N., *et al.* Environmental spread of antibiotic resistance. **Antibiotics**. v.10, n.640, 14p., 2021.
- SKIPPINGTON, E.; RAGAN, M. A. Phylogeny rather than ecology or lifestyle biases the construction of *Escherichia coli-Shigella* genetic Exchange communities. **Open Biology**. v.2, n.9, p.01-14, 2012.
- SNYMAN, Y., *et al.* Colistin resistance mechanisms in clinical *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. isolates from the Western Cape of South Africa. **Microbial Drug Resistance**. v.27, n.09, p.1249-1258, 2021.
- SOUZA, G. A. A. D., *et al.* Staphylococcus aureus resistentes a meticilina e meropenem em leite de vacas com mastite subclínica. **Brazilian Journal of Development**. v.6, n.12, p.98067-98081, 2020.
- SPINOSA, H. S. Antibióticos bacteriostáticos que interferem na síntese proteica: macrolídios, lincosamidas, pleuromutilinas, estreptograminas, tetraciclinas e anfenicóis. *IN*: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. 6ª Edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017c.
- SPINOSA, H. S. Antibióticos que interferem na síntese da parede celular: beta-lactâmicos. *IN*: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. 6ª Edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017a, 732-745.
- SPINOSA, H. S. Antibióticos que interferem na síntese da parede celular (bacitracina, glicopeptídios e fosfomicina) e na permeabilidade da membrana celular (polimixinas). *IN*: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. 6ª Edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017d.
- SPINOSA, H. S. Antibióticos que interferem na síntese de ácidos nucleicos (rifamicinas e novobocina) e antibióticos bactericidas que interferem na síntese proteica (aminoglicosídeos). *IN*: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. 6ª Edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017b, p. 755-766.
- SPINOSA, H. S.; TÁRRAGA, K. M. Considerações gerais sobre os antimicrobianos. *IN*: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. 6ª Edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017 p. 671-685.
- STANTON, A. L.; *et al.* The effect of treatment with long-acting antibiotic at postweaning movement on respiratory disease and on growth in commercial dairy calves. **Journal of Dairy Science**. v.93, n.2, 2010.
- SUÁREZ, C.; GUDIOL, F. Beta-lactam antibiotics. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**. v.27, n.2, p.116-129, 2009.
- subclinical mastitis in cattle in West Bengal. **Veterinary World**. v.10, n.05, p.517-520, 2017.
- THAMES, C. H., *et al.* Excretion of antibiotic resistance genes by dairy calves fed milk replacers with varying doses of antibiotics. **Front Microbiology**. v.3, 139p. 2012.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 12ª edição, Porto Alegre, Artmed, 2017, 962p.

TURE; M.; FENTIE, T.; REGASSA, B. Veterinary drug residue: the risk, public health significance and its management. **Journal of Dairy & Veterinary Sciences**. v.13, n.2, p.01-11, 2019

TYSON, G. H., *et al.* WGS accurately predicts antimicrobial resistance in *Escherichia coli*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v.70, n.10, p.2763-2769, 2015.

UHDE, F. L.; *et al.* Prevalence of four enteropathogens in the faeces of young diarrhoeic dairy calves in Switzerland. **The Veterinary record**. v.163, n.12, p. 362-366, 2008.

UYENO, Y.; SHIGEMORI, S.; SHIMOSATO, T. Effect of probiotics/prebiotics on cattle health and productivity. **Microbes Environment**. v.30, n.2, p.126-132, 2015.

VAN BOECKEL, T. P.; *et al.* Global trends in antimicrobial use in food animals. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v.112, n.18, p.5649-5654, 2015.

VAN BOECKEL, T.P.; *et al.* Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries. **Science**. v.365, n.1266, 2019.

VAN DUIJKEREN, E., *et al.*, Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. **Microbiology Spectrum**. v.6, n.1, p.01-31, 2018.

VIEIRA, P. N.; VIEIRA, S. L. V. Uso irracional e resistência a antimicrobianos em hospitais. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**. v.21, n.3, p.209-212, 2017.

VOGWILL, T.; MACLEAN, R. C. The genetic basis of the fitness costs of antimicrobial resistance: a meta-analysis approach. **Evolutionary Applications**. v.8, n.3, p.284-295, 2015.

VON WINTERSDORFF, C. J. H. *et al.*, Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. **Frontiers in Microbiology**. v.7, n., p.01-10, 2016.

WANG, S., *et al.* Antimicrobial peptides as potential alternatives to antibiotics in food animals industry. **International Journal of Molecular Sciences**. v.17, n.05, 12p., 2016.

WANG, W., *et al.* The occurrence of antibiotic resistance genes in the microbiota of yak, beef and dairy cattle characterized by a metagenomic approach. **The Journal of Antibiotics**. v.74, p. 508-518, 2021.

WHO - World Health Organization. 68ª **Asamblea Mundial de La Salud - Resistencia a los antimicrobianos: Proyecto de plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos**. 2015. Disponível em: <https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_20-sp.pdf>. Acessado em: 30/08/2021.

WHO - World Health Organization. **Antimicrobial resistance. Draft global action plan on antimicrobial resistance.** Report by the Secretariat. 136th session. 2014.

WHO - World Health Organization. **The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action.** 2012. Disponível em: <
http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf>. Acessado em: 30/08/2021.

WHO - World Health Organization. **The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action.** 2012. Disponível em: <
http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf>. Acessado em: 30/08/2021.

WOOLHOUSE, M. E. J.; WARD, M. Sources of antimicrobial resistance. **Sciences.** v.341, p.1460-1461, 2013.

WRIGHT, G. D. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. **Advanced Drug Delivery Reviews.** v.57, n.1, p.1451-1470, 2005.

YANG, F., *et al.* Short communication: Antimicrobial resistance and virulence genes of *Enterococcus faecalis* isolated from subclinical bovine mastitis cases in China. **Journal of Dairy Science.** v.102, n.01, p.140-144, 2019.

YUAN, X. M., *et al.* Ruminal resistome of dairy cattle is individualized and the resistotypes are associated with milking traits. **Animal Microbiome.** v.3, n.18, 17p., 2021.

ZAWACK, K., *et al.* Estimation of multidrug resistance variability in the National Antimicrobial Monitoring System. **Preventive Veterinary Medicine.** v.167, p.137-145, 2019.

ZAWACK, K., *et al.* Estimation of multidrug resistance variability in the National Antimicrobial Monitoring System. **Preventive Veterinary Medicine.** v.167, p.137-145, 2019.

ZHAO, Y., *et al.* Antibiotic resistome in the livestock and aquaculture industries: status and solutions. **Critical Reviews in Environmental Science and Technology.** v.51, n.19, p.2159-2196, 2021.

ZHEN, X., *et al.* Economic burden of antibiotic resistance in China: a national level estimate for inpatients. **Antimicrobial Resistance & Infection Control.** v.10, n.05, 9p., 2021.

ZHUANG, M., *et al.* Distribution of antibiotic resistance genes in the environment. **Environmental Pollution.** v.285, 15p., 2021.

12 APÊNDICES

Cartilha Educativa



Universidade Federal Rural de Pernambuco
Pró Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Clínica de Bovinos, Campus Garanhuns

Programa de Residência em Área Profissional de Saúde
Medicina Veterinária - Sanidade de Ruminantes

RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIMICROBIANOS

A resistência bacteriana aos antimicrobianos é considerada uma das maiores ameaças a saúde global

O surgimento de bactérias resistentes aos medicamentos disponíveis é consequência do uso indiscriminado de antibióticos em humanos e animais

O uso indiscriminado de antibióticos na pecuária acelera o processo de seleção de bactérias resistentes

Essas bactérias podem causar sérios problemas de saúde nos animais e seres humanos



O uso de antibióticos de forma responsável nos animais pode garantir um futuro mais seguro para o ambiente, os animais e a humanidade.

Faça sua parte!

REALIZAÇÃO

Programa de Residência em Área Profissional de Saúde
Medicina Veterinária – Sanidade de Ruminantes



Clínica de Bovinos de Garanhuns
Av. Bom Pastor, S/N, Caixa Postal 152
Bairro Boa Vista, Garanhuns PE
Fone: 87 99821-9084

O uso racional de antibióticos em animais é de grande importância, para isso siga as orientações recomendadas pela Organização Mundial de Saúde Animal (OIE)



O único profissional apto a prescrever antibiótico é o **MÉDICO VETERINÁRIO**. Sempre que necessário entre em contato com um profissional de sua confiança. O diagnóstico correto da doença é fundamental para sua conduta terapêutica, nem todas as enfermidades necessitam do uso de antibióticos.



Utilize apenas a dose prescrita, respeitando a via de administração, a frequência e duração do tratamento. Antes de aplicar a medicação realize uma limpeza do local com álcool à 70%.
Sempre utilize uma agulha para cada animal.

Deve-se ter cuidado ao descartar as agulhas, seringas e frascos dos antibióticos utilizados evitando contaminação ambiental.



Implemente na sua propriedade boas práticas de manejo, calendário profilático de vacinação e mantenha o local o mais higiênico possível. Desta forma irá reduzir o aparecimento de doenças no seu rebanho.

Deve-se respeitar o período de carência dos antibióticos, sempre descartando o leite.

Não alimentar bezerros com leite de vacas que estejam sob tratamento com antibiótico.

Não se deve abater animais dentro do período de carência.