

BACTÉRIAS RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS E O MEIO AQUÁTICO: EFEITO NA PRODUÇÃO ANIMAL

(Antibiotic resistant bacteria and the aquatic environment: Effect on animal production)

Ícaro Rainyer Rodrigues de CASTRO¹; Lucas Rodrigues
de CASTRO^{2*}; Alyne Cristina Sodr e LIMA³

¹Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), Rua Prof. Dr. Valter Maurício Corr ea, s/n, Botucatu, CEP: 18.618-681, São Paulo; ²Universidade Federal Rural da Amazônia (UFRA); ³Instituto Federal de Educa o, Ciência e Tecnologia do Amapá (IFAP). *E-mail: lucaas3120@gmail.com

RESUMO

O emprego de drogas antibióticas em larga escala tanto para fins profiláticos quanto para terapêuticos e agropecuários tem aumentado com o passar dos anos, passando a ser considerado um problema, devido   perda de eficiência desses medicamentos no combate a bactérias patogênicas. Assim, a pressão de sele o aplicada pelos antibióticos, que são utilizados em ambientes clínicos e agrícolas, tem promovido a evolu o e dissemina o de genes que conferem resistência a bactérias em escala mundial, independentemente de suas origens e nos mais variados tipos de sistemas ambientes. Antibióticos de origem urbana e agrícola persistem no solo e nos ambientes aquáticos, este último atuando como um importante reservatório de bactérias, facilitando a troca de material genético entre bactérias ambientais e patogênicas, e permitindo a dissemina o de genes de resistência. Causando, assim, preocupa o tanto para a medicina humana quanto para a veterinária, tendo em vista a diversidade de doenças causadas em humanos e animais domésticos por bactérias multirresistentes. Nesse contexto, o conhecimento dos mecanismos responsáveis pela transferência e aquisi o de resistência com potencial para atingir animais de produ o são de grande importância para o entendimento dos riscos associados   dissemina o da resistência entre bactérias de diferentes ecossistemas   produ o animal, possibilitando o conhecimento e desenvolvimento de estratégias para combater e minimizar seus efeitos.

Palavras-chave: Mecanismos de resistência, microbiologia, multirresistência, transferência de genes.

ABSTRACT

The use of antibiotic drugs on a large scale for prophylactic, therapeutic and agricultural purposes has increased over the years, becoming a problem due to the loss of efficiency of these drugs in combating pathogenic bacteria. Therefore, the selection pressure applied by antibiotics that are used mainly in clinical and agricultural environments has promoted the evolution and dissemination of genes that confer resistance to bacteria worldwide, regardless of their origins and in the most varied types of environmental systems. Antibiotics of urban and agricultural origin persist in the soil and in aquatic environments, the latter, acting as an important reservoir of bacteria, facilitating the exchange of genetic material between the environment and pathogenic bacteria, and then, allowing the spread of resistance genes. Thus, causing concern for both human and veterinary health, due to the diversity diseases caused by multidrug resistant bacteria. In this context, knowledge of the mechanisms responsible for the transfer and acquisition of resistance with the potential to reach farm animals is of great importance for understanding the risks associated with the spread of resistance among bacteria from different ecosystems to animal production, enabling the knowledge and development of strategies to combat and minimize its effects.

Key words: Resistance mechanisms, microbiology, multidrug resistance, gene transfer

INTRODU O

Os antibióticos são rotineiramente utilizados para combater uma infec o estabelecida em determinado organismo, no entanto, quando usados de forma incorreta, seja profilática ou para finalidades produtivas, trazem s rios problemas   saúde humana, animal e

ao meio ambiente (NICOLINI *et al.*, 2008). Segundo Lohner e Staudegger (2001), patologias infecciosas estão entre as principais causas de morte da população humana. Esse fato é devido, em grande parte, ao surgimento de bactérias multirresistentes aos antibióticos.

O atual e crescente agravamento do nível de resistência a antibióticos deve-se à sua utilização excessiva e, muitas vezes, errônea, praticada ao longo de décadas (INSA, 2013). O uso indiscriminado permitiu que os microrganismos conseguissem se adaptar, por meio de mecanismos de aquisição e transferência de genes de resistência (CDC, 2015). Adaptação essa que contribuiu para a emergência e incidência de bactérias patogênicas e resistentes aos antibióticos, não apenas em ambiente hospitalar, mas também no meio ambiente e em animais produtores de alimentos, representando, assim, uma grave preocupação e ameaça para a saúde pública (FORGETTA *et al.*, 2012).

Nesse cenário, a água representa não apenas um meio de dispersão de organismos resistentes aos antibióticos entre populações humana e animal, mas também a via pela qual genes que conferem resistência são inseridos no ecossistema de bactérias naturais, alterando a microbiota ambiental, possibilitando, assim, o surgimento de cepas multirresistentes. Sendo assim, os ambientes aquáticos são considerados os principais reservatórios para cepas resistentes e genes de resistência a antibióticos (GILLINGS e STOKES, 2012).

Atualmente, devido ao emprego indevido de drogas antibióticas na produção animal e consequente tratamento ineficiente dos dejetos oriundos das mais variadas indústrias, têm-se alertado pesquisadores de todo o mundo quanto à multirresistência dentro dos sistemas de criação. Uma vez que, dependendo do grau tecnológico desse sistema, os efluentes das águas residuais da criação dos animais e matadouros, que consomem quantidades elevadas de antibióticos, constituem uma das principais fontes de genes resistentes a antibióticos (AL SALAH *et al.*, 2019). Esse problema é agravado principalmente quando esses efluentes acabam tendo como destino final cursos d'água com população ambiental característica, tendo como consequência a troca de material genético entre as populações e consequente transferência e aquisição de resistência facilitada pelo ambiente aquático, por ser frequentemente e facilmente impactado por atividades antropogênicas (MARTI *et al.*, 2014).

Nesse contexto, o conhecimento dos mecanismos responsáveis pela transferência de genes de resistência com potencial para atingir animais de produção facilitados pelo meio aquático, sua localização e diversidade são de grande importância para o entendimento dos riscos associados à disseminação da resistência entre bactérias de diferentes ecossistemas à produção animal, ao meio ambiente e à saúde pública, possibilitando o conhecimento e desenvolvimento de estratégias para combater e minimizar seus efeitos.

DESENVOLVIMENTO

Resistência bacteriana a antibióticos

Os antibióticos atuam por meio da inibição de processos indispensáveis à multiplicação da célula bacteriana e, em última instância, à sua sobrevivência. Podem ser classificados em diferentes grupos em função da sua estrutura alvo na célula bacteriana, diferenciando-se em inibidores da membrana citoplasmática, bloqueadores da síntese de

ácidos nucleicos, inibidores de síntese proteica e supressores da síntese da parede celular (MURRAY *et al.*, 2017).

Dentre os principais mecanismos de ação antimicrobiana executados pela maioria dos antibióticos, a inibição da síntese da parede bacteriana é um mecanismo característico dos antibióticos β -lactâmicos, uma das classes com uso mais difundido atualmente. Os antibióticos β -lactâmicos são constituídos pelo grupo das penicilinas (naturais e semissintéticas), cefalosporinas (primeira à quarta geração), carbapenêmicos, monobactâmicos e associações com inibidores da β -lactamase (ADRIAENSSENS *et al.*, 2011), sendo largamente utilizados para fins profiláticos, tanto na saúde humana quanto na veterinária, mas também para finalidades produtivas na agropecuária, principalmente na criação de animais de produção. Esses fatores atrelados à dificuldade de desenvolvimento de novas drogas, vêm contribuindo para o crescente cenário de enfraquecimento da capacidade de ação dessas classes antibióticas e consequente aumento na aquisição de resistência por parte dos microrganismos, já tendo sido observado, em diversos tipos de sistemas produtivos, o crescimento de bactérias multirresistentes (BROWN *et al.*, 2019; CHEN *et al.*, 2019).

A expressão de resistência bacteriana pode ser definida baseada em dois critérios: microbiológico (resistência *in vitro*) e clínico (resistência *in vivo*). Segundo a definição microbiológica, uma cepa bacteriana é considerada resistente quando consegue se desenvolver em determinada concentração de um determinado antibiótico acima daquela suportada por outras cepas filogeneticamente relacionadas. Já no caso da definição clínica, uma cepa é denominada como resistente quando sobrevive a uma terapia antibiótica que normalmente é utilizada e reprime o processo infeccioso (PITONDO-SILVA *et al.*, 2014). Independente da definição empregada, trata-se de um sofisticado mecanismo que envolve uma diversidade de agentes antimicrobianos, espécies de bactérias, genes de expressão de resistência e mecanismos de resistência (DEL FIOLE e GROppo, 2014).

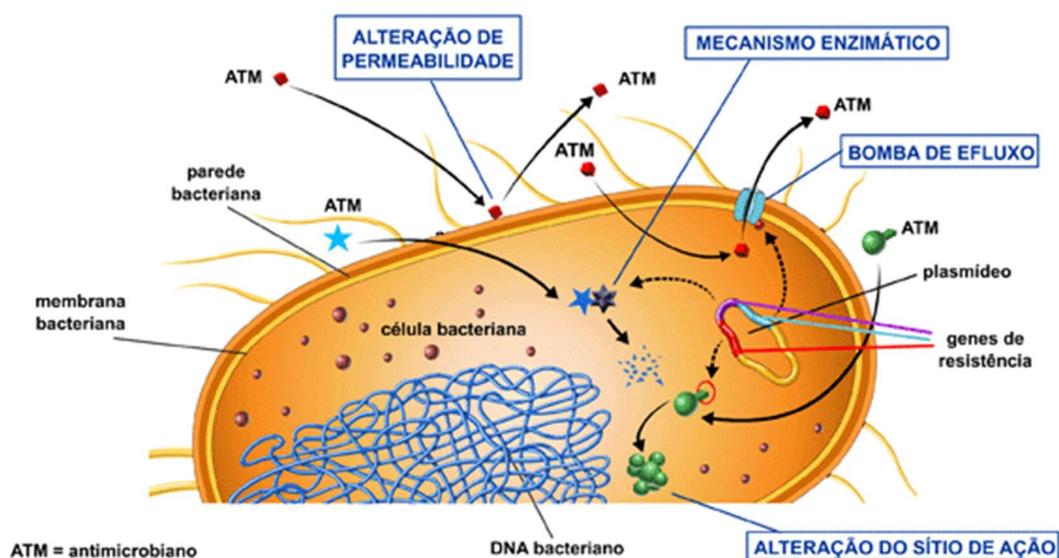
A aquisição de resistência pode ocorrer por meio de mutações (deleções, inserções ou mutações pontuais) ou por transferência horizontal de genes de resistência localizados nos elementos genéticos móveis, sendo esta última a forma de aquisição de resistência que causa maior preocupação devido à possibilidade de disseminação dos genes de resistência a uma população bacteriana (LENTZ *et al.*, 2019), sendo facilitada, quando ocorre em meio aquático, devido à grande diversidade filogenética e metabólica de microrganismos componentes desse meio, possibilitando a interação de bactérias ambientais com bactérias oriundas de sistemas produtivos (CHEN *et al.*, 2018).

Mesmo com o surgimento de novas classes de antibióticos, e outras promissoras em fase de teste, tais descobertas não são consideradas completamente eficientes para conter o grau de patogenicidade e o avanço de bactérias resistentes, as quais ainda vêm causando inúmeros danos à saúde pública. Nesse contexto, o entendimento dos mecanismos de resistência bacteriana é um ponto crucial para a compreensão do funcionamento desses microrganismos e estabelecimento de novos alvos terapêuticos (RAVAT *et al.*, 2011).

Mecanismos de resistência

A resistência bacteriana a antibióticos é um processo natural e inerente às bactérias, contudo, os mecanismos de resistência foram evoluindo como uma resposta das bactérias à exposição frequente a esses fármacos (GUIMARÃES *et al.*, 2010). Existem quatro

mecanismos que conferem resistência a bactérias, esses estão caracterizados a seguir (Fig. 01).



Fonte: CDC (CDC, 2015)

Figura 01: Principais mecanismos de resistência a antibióticos em bactérias.

Alteração do sítio de ação

É o principal mecanismo de resistência bacteriana aos β -lactâmicos nos cocos Gram-positivos e em algumas bactérias fastidiosas Gram-negativas. A resistência é frequentemente causada pelo aumento da síntese proteica, por meio de substituições nos aminoácidos das proteínas que constituem o alvo do antibiótico, as PLPs (Proteínas de Ligação à Penicilina) (MURRAY *et al.*, 2017). Na maior parte dos casos, a proteína torna-se menos sensível à ligação com o agente antimicrobiano. Essa alteração mantém a função celular, porém, torna a bactéria inacessível ao antibiótico (DIAS, 2009).

Alteração da permeabilidade da membrana externa

As bactérias Gram-negativas têm a capacidade de restringir a entrada de moléculas hidrofílicas, dependendo do tamanho, devido à diminuição da permeabilidade que ocorre na membrana exterior da célula (DAVIES e DAVIES, 2010). Essa membrana, composta por uma dupla camada assimétrica de fosfolípidios, polissacáridos e proteínas, é uma eficiente barreira, e é a primeira linha defensiva à entrada de agentes antimicrobianos na célula (MOTA *et al.*, 2010).

O fluxo de moléculas para o interior da célula é assegurado através de complexos de proteínas de membrana, chamadas porinas, as quais compõem canais e permitem a passagem de agentes hidrofílicos, tais como os antibióticos β -lactâmicos, para o interior da célula (PINA, 2014). A perda de função dessas proteínas, por mutação dos genes homônimos, pode efetivamente causar a diminuição da susceptibilidade a vários antibióticos, podendo levar à resistência (VAZ-MOREIRA *et al.*, 2014).

Bombas de efluxo

A especificidade do agente antibiótico pode alternar em função da bomba de efluxo. Este mecanismo pode não ser suficiente para expressar resistência clínica, porém, aliado a outros mecanismos, pode estar associado à origem de problemas terapêuticos (DIAS, 2009). A bomba é constituída de proteínas de transporte transmembranares, usadas pelas bactérias para eliminar da célula substâncias tóxicas, e o processo de resistência é frequentemente causado pelo aumento da síntese dessas proteínas (CHROMA e KOLAR, 2010). As bombas de efluxo podem ter afinidade para diversos antibióticos, mas principalmente aos que estão frequentemente associados à multirresistência (BARIE, 2012).

Inativação enzimática do fármaco

A degradação de antibióticos por enzimas constitui o principal mecanismo de resistência aos antibióticos, devido à produção de proteínas que hidrolisam o antibiótico, tornando-o inativo (DIAS, 2009). A produção de β -lactamase, a qual promove a clivagem do anel β -lactâmico, é provavelmente o exemplo mais observado desse mecanismo de resistência, e que mais contribui para a resistência aos antibióticos β -lactâmicos (DAVIES e DAVIES, 2010).

Diversas cepas bacterianas produzem um grupo de enzimas com capacidade degradativa, inativando o anel β -lactâmico por clivagem da ligação amida. Essas enzimas são conhecidas coletivamente como penicilases, onde o tipo mais prevalente é o das β -lactamases, que atacam e quebram as ligações β -lactâmicas, tornando o antibiótico ineficaz no combate às bactérias (MEIRELES, 2013).

Várias espécies de bactérias Gram negativas e Gram positivas produzem diversas enzimas e entre elas, diversos tipos de β -lactamases. As β -lactamases de espectro estendido (ESBLs) intercedem a resistência a todas as penicilinas, cefalosporinas (por exemplo ceftazidima, cefotaxima e ceftriaxona) e aztreonam. Já tendo sido identificadas mais de 180 ESBLs, principalmente em *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e outras pertencentes às Enterobacteriaceae (BAPTISTA, 2013).

MÉTODOS DE TRANSFERÊNCIA DE RESISTÊNCIA

Mutação

A mutação é um fenômeno resultante de um erro na replicação das bases nitrogenadas do DNA, sendo que ocorre uma mutação a cada 10⁴ a 10¹⁰ divisões celulares. Frequentemente envolve deleção, substituição ou adição de um ou mais pares de bases, levando a alterações na composição de aminoácidos de determinados peptídeos (DEL FIOLE e GROppo, 2014). Uma mutação pode ocorrer na ausência ou presença de antibióticos, entretanto, a única função que pode ser incumbida à droga é selecionar os mutantes, favorecendo seu crescimento por sua atuação nas células normais sensíveis (TAVARES, 2009). As mutações podem ocorrer espontaneamente ou ser induzidas, e muitas vezes é preciso que ocorra a acumulação de várias para desenvolver completas e funcionais resistências (MEIRELES, 2013). No que concerne à evolução das bactérias, é indispensável mencionar as mutações que possam ocorrer (Quadro 1).

Quadro 01: Tipos de mutações capazes de produzir genes de resistência em bactérias.

Tipo de mutação		Descrição
Reposição	Transição	Troca de uma pirimidina por outra ou de uma purina por outra.
	Transversão	Troca de uma purina por uma pirimidina ou vice-versa.
Deleção	Macrodeleção	Remoção de vários nucleotídeos.
	Microdeleção	Remoção de um ou dois nucleotídeos.
Inserção	Macroinserção	Inclusão de vários nucleotídeos
	Microinserção	Inclusão de um ou dois nucleotídeos.
Inversão		Remoção de uma porção de DNA e sua inserção noutra local do cromossoma, de forma invertida.

Fonte: Adaptado (BAPTISTA, 2013).

Se a mutação for um benefício para a bactéria, como no caso da resistência antibiótica, então, tenderá a predominar naquela espécie. Dessa maneira, o maior problema, quanto à resistência mediada por mutação em uma cepa, é a transferência dessas características às gerações seguintes, tornando a bacteriana predominante resistente geração após geração (MAYER, 2010), o que agrava o problema quando se trata da transmissão de informações genéticas entre microrganismos dentro de sistemas de produção animal (JI *et al.*, 2018; PATHAK *et al.*, 2018).

Transferência horizontal de genes

A transferência horizontal de genes é um mecanismo de aquisição de material genético entre bactérias da mesma espécie ou entre espécies diferentes. Diversos fatores influenciam na transferência de genes, esse procedimento pode ocorrer em duas condições diferentes: intracelular e extracelular.

A nível extracelular, os genes de resistência podem movimentar-se dentro do cromossoma, e/ou entre o cromossoma e os plasmídeos, se estes estiverem inseridos em elementos genéticos móveis, como *integrons* e *transposons* (PINA, 2014). Ao nível intracelular, a transferência dos genes de resistência é devido a quatro mecanismos: transformação (aquisição e incorporação de fragmentos de DNA exógeno presentes no ambiente, originados de bactérias lisadas), transdução (transferência de informação genética de uma bactéria para outra através de bacteriófagos), conjugação (transferência de material genético de uma bactéria para outra através de plasmídeos conjugativos, que se mantêm estáveis na bactéria receptora e/ou se recombinam com o material genético da bactéria receptora), ou ainda por transposição (processo de transferência genética resultante da interação entre duas bactérias diferentes, que, na maioria das vezes, utiliza a conjugação como via) (MURRAY *et al.*, 2017).

Os genes associados à resistência, contidos em plasmídeos, normalmente são responsáveis por mecanismos de resistência relacionados à codificação de enzimas que inativam os antibióticos ou reduzem a permeabilidade celular. Em contraste, a resistência conferida por mutações nos cromossomos envolve o mecanismo de modificação do alvo do antibiótico (NEIHARDT, 2004).

O meio aquático como facilitador de resistência

O ambiente aquático é altamente complexo, diverso e compreende vários tipos de ecossistemas, como rios, lagos, estuários, mares e oceanos. Habitats de água doce estão entre os habitats naturais que abrigam a mais rica diversidade bacteriana (TAMAMES *et al.*, 2010), sendo um dos habitats bacterianos mais importantes na Terra, e uma considerável maneira de disseminação de microrganismos na natureza, tendo sido reconhecido como um reservatório significativo de resistência a antibióticos. Como habitat microbiano, a água pode exercer papel de amplificador e/ou reservatório de genes de resistência já adquiridos por patógenos humanos e liberados como poluentes no ambiente, ou atuar como biorreator, facilitando a transferência de genes de resistência entre bactérias patogênicas e não patogênicas (BAQUERO *et al.*, 2008; RIZZO *et al.*, 2013).

A água não constitui apenas um meio de disseminação de organismos resistentes aos antibióticos entre populações humana e animais, mas também a via pela qual os genes de resistência são introduzidos em ecossistemas bacterianos naturais. As bactérias patogênicas e potencialmente patogênicas são constantemente liberadas com águas residuais para o meio aquático. Muitos desses organismos abrigam genes de resistência a antibióticos eventualmente inseridos por elementos genéticos móveis (plasmídeos, *transposons* e *integrons*) capazes de se propagar entre as comunidades bacterianas de água e solo (MARTINEZ, 2009).

Em todo o mundo, a resistência a antibióticos tem sido observada em vários ambientes aquáticos, incluindo rios e áreas costeiras, esgoto doméstico, esgoto hospitalar, sedimentos de corpos aquáticos, águas superficiais, lagos, oceanos e água potável (MARTINEZ *et al.*, 2015). Ainda, segundo Martinez e Baquero, as bactérias encontradas na água podem não ser naturais daquele ambiente, podendo ser ocasionalmente trazidas por animais, vegetais ou de solo superficial, carregado ocasionalmente pela chuva, sendo então consideradas exógenas e transitórias.

É inegável a importância de elementos ambientais como água ou solo sobre o ciclo de resistência aos antibióticos na natureza, seja porque os mecanismos de resistência aos antibióticos podem se originar em bactérias ambientais ou porque bactérias comensais e patogênicas a humanos e animais podem contaminar o meio ambiente (ALLEN *et al.*, 2010).

No entanto, e apesar da intensa pesquisa nessa área nos últimos anos, não é claro em que circunstâncias bactérias do meio aquático são importantes fontes de novos mecanismos de resistência a antibióticos, ou quando atuam como portadores ou elementos auxiliares que, de alguma forma, facilitam a propagação da resistência aos antibióticos. Outra questão, ainda sem resposta, diz respeito aos modos pelos quais a resistência aos antibióticos na água pode ser relevante para a saúde humana e animal (DAVIES e DAVIES, 2010).

Aquisição de resistência e a utilização de antibióticos na agropecuária

Os agentes antimicrobianos são usualmente utilizados adequadamente como agentes terapêuticos contra infecções bacterianas, mas podem também ser utilizados inapropriadamente na medicina humana (em resposta a pedidos dos pacientes do que segundo indicações médicas), na pecuária (como agentes promotores de crescimento, profiláticos e terapêuticos em animais de produção) (SHARMA *et al.*, 2014), na agricultura (árvores frutíferas são muitas vezes tratadas profilaticamente com antibióticos para controlar infecções

bacterianas) (ALLEN *et al.*, 2010) e na aquicultura (uso de antibióticos para tratar doenças infecciosas) (VAN BOECKEL *et al.*, 2015). Além do mau uso clínico o uso inadequado de antibióticos, no ambiente agrícola, é um dos principais contribuintes para o surgimento de bactérias resistentes aos antibióticos. Alguns dos antibióticos que são usados para tratar patógenos humanos, tais como amoxicilina e eritromicina, também são usados para tratar doenças, promover o crescimento e melhorar a eficiência alimentar em animais (BAPTISTA *et al.*, 2018; ECONOMOU e GOUSIA, 2015; SOUSA *et al.*, 2019).

Em cada uma dessas situações, os efeitos dos antibióticos estendem-se para além do local de utilização, uma vez que antibióticos aplicados na criação de animais lixiviam em cursos de água e águas subterrâneas, contaminando o ambiente (HE *et al.*, 2016; RUIZ, 2010). O correto manejo e tratamento dos dejetos dos sistemas devem ser considerados parte do sistema de produção, requerendo parâmetros técnicos para a escolha da tecnologia e o nível de tratamento desejado, a fim de minimizar ao máximo o risco de contaminação de cursos d'água. A fim de atender às exigências ambientais, em relação ao armazenamento e tratamento de dejetos, existem algumas alternativas como as esterqueiras e bioesterqueiras, as lagoas de tratamento e os biodigestores. No Brasil, o manejo de dejetos é, usualmente, armazenamento em esterqueiras ou em lagoas e posterior aplicação no solo (CARDOSO *et al.*, 2015).

Cerca de 90% dos antibióticos utilizados na agropecuária são administrados como agentes promotores do crescimento (prebióticos e probióticos) e profiláticos, ao invés de tratamento de infecção (MARNI *et al.*, 2017; RONQUILLO e HERNANDEZ, 2017). Os níveis recomendados de antibióticos, para os alimentos que eram de apenas 5 a 10 ppm na década de 1950, foram aumentados em 10 até 20 vezes desde então (ZHANG *et al.*, 2013). A principal forma de administração de antibióticos em animais de produção é através da alimentação, principalmente nas indústrias de aves, suínos, bovinos, ovinos e caprinos, que recebem níveis mais baixos de antibióticos. Mesmo em baixas quantidades, os antibióticos são capazes de possibilitar a seleção de bactérias resistentes aos antibióticos, embora muitos alimentos utilizados na nutrição animal contenham inclusões acima das concentrações recomendadas e sem os devidos cuidados, tanto na administração quanto no tratamento de resíduos (ECONOMOU e GOUSIA, 2015).

Ainda assim, o maior problema com relação à utilização excessiva de antibióticos na produção animal se encontra no uso profilático de antibióticos em granjas de peixes, que tem levado ao aumento no número de bactérias resistentes na água desse sistema de produção (MARNI *et al.*, 2017; RONQUILLO e HERNANDEZ, 2017).

Outro problema relacionado à utilização de antibióticos no meio aquático é o carreamento de resíduos e bactérias resistentes para outros sistemas aquáticos devido ao contato de efluentes oriundos desses sistemas produtivos com outros sistemas aquáticos, levando consigo os genes de resistência. Embora o uso de antibióticos adicionados à alimentação de peixes em aquicultura tenha diminuído significativamente após o desenvolvimento das vacinas (MARSHALL e LEVY, 2011), a medicação para peixe com antibióticos, como uma alternativa na suplementação da alimentação animal, ainda está em prática (SHARMA *et al.*, 2014), e, dependendo do nível tecnológico e manejo empregados no sistema, ainda figura como fator de risco de aquisição e transferência de resistência.

Assim como em ambientes hospitalares, o uso agrícola de antibióticos seleciona a resistência aos antibióticos de forma disseminada, devido à administração de antibióticos profiláticos em alimentos e água em toda a fazenda. Os antibióticos de origem urbana e agrícola persistem no solo e nos ambientes aquáticos e a pressão seletiva imposta por esses compostos pode afetar o tratamento de doenças humanas (NOVO *et al.*, 2013). Assim, a pressão de seleção aplicada pelos antibióticos que são utilizados em ambientes clínicos e agrícolas tem promovido a evolução e disseminação de genes que conferem resistência a bactérias em escala mundial, independentemente de suas origens e nos mais variados tipos de sistema de criação animal.

Em isolados de *E. coli*, obtidos a partir de uma mastite bovina por Grami *et al.* (2014) na Tunísia, foram isoladas bactérias resistentes a antibióticos β -lactâmicos. Apesar de que o isolamento de bactérias pertencentes à família das Enterobacteriaceae capazes de produzir β -lactamase de espectro estendido (ESBL) a partir da mastite bovina seja muito raro, o que pode ser um indicativo à aquisição e transferência de resistência entre bactérias. O mesmo foi observado em cepas de *E. coli* produtoras de ESBL isoladas na França com prevalência de 0,4% na mastite bovina. Provavelmente como consequência de terapia excessiva com antibióticos (DAHMEN *et al.*, 2013).

Em um estudo realizado no Nepal, avaliando padrões de resistência a antibióticos de *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella* e *Vibrio* isolados de carne de frango, porco, búfalo e cabra, observou-se que todos os isolados bacterianos expressaram resistência moderada à amoxicilina e alta resistência contra tetraciclina e cloranfenicol, demonstrando a crescente necessidade da utilização de antibióticos de último recurso no combate a microrganismos. A resistência identificada a pelo menos três antimicrobianos β -lactâmicos alerta para a disseminação dessas cepas pela cadeia alimentar, sendo uma ameaça à saúde pública (BANTAWA *et al.*, 2019; BAPTISTA *et al.*, 2018).

Já foram realizados achados quanto à presença de genes de resistência isolados a partir de carne de frango no Brasil e na França (CASELLA *et al.*, 2018) e isolados tópicos provenientes de frangos e suínos em Portugal (MACHADO *et al.*, 2008), todos marcados pela presença de *integrons* e de vários genes de resistência, como codificadores de β -lactamases espectro estendido e cefalosporinas de espectro estendido (ESC). Em estudo nacional, foi apontado que várias cepas encontradas apresentavam resistência a antibióticos administrados na produção animal intensiva, já tendo sido identificados e registrados que isolados de *E. coli*, oriundos de animais em sistemas de produção avícola, apresentaram pelo menos um gene de resistência (LENTZ *et al.*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de drogas antibióticas em larga escala, sem critérios estabelecidos ou mesmo sem estudo prévio, tem proporcionado a seleção de populações bacterianas cada vez mais resistentes aos antibióticos. Sendo o meio aquático um importante reservatório e facilitador de troca de material genético entre bactérias ambientais e patogênicas, favorecendo a disseminação de genes de resistência. Tornando, assim, necessária a constante adequação de medidas de controle administrativo, quanto ao tratamento de efluentes e de resíduos de

antibióticos, e produtivo, sobre a quantificação de produtos (probióticos, probióticos e antibióticos) necessários à produção a fim de diminuir as condições favoráveis à aquisição de resistência pelos microrganismos.

REFERÊNCIAS

- ADRIAENSSENS, N.; COENEN, S.; KROES, A.C.M.; VERSPORTEN, A.; VANKERCKHOVEN, V.; MULLER, A.; BLIX, H.S.; GOOSSENS, H. European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): Systemic antiviral use in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v.66, n.8, p.1897–1905, 2011.
- AL SALAH, D.M.M.; LAFFITE, A.; POTÉ, J. Occurrence of Bacterial Markers and Antibiotic Resistance Genes in Sub-Saharan Rivers Receiving Animal Farm Wastewaters. *Scientific Reports*, v.9, n.1, p.1–10, 2019.
- ALLEN, H.K.; DONATO, J.; WANG, H.H.; CLOUD-HANSEN, K.A.; DAVIES, J.; HANDELSMAN, J. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nature Reviews Microbiology*, v.8, n.4, p.251–259, 2010.
- BANTAWA, K.; SAH, S.N.; SUBBA LIMBU, D.; SUBBA, P.; GHIMIRE, A. Antibiotic resistance patterns of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* and *Vibrio* isolated from chicken, pork, buffalo and goat meat in eastern Nepal. *BMC Research Notes*, v.12, n.1, p.766–773, 2019.
- BAPTISTA, M.G.F.M. Mecanismos de Resistência aos Antibióticos. 2013. 51p. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, 2013.
- BAPTISTA, D.Q.; SANTOS, A.F.M.; AQUINO, M.H.C.; ABREU, D.L.C.; RODRIGUES, D.P.; NASCIMENTO, E.R.; PEREIRA, V.L.A. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Salmonella* spp. serotypes in broiler chickens and carcasses in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.38, n.7, p.1278–1285, 2018.
- BAQUERO, F.; MARTÍNEZ, J.L.; CANTÓN, R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Current Opinion in Biotechnology*, v.19, n.3, p.260–265, 2008.
- BARIE, P.S. Multidrug-Resistant Organisms and Antibiotic Management. *Surgical Clinics of North America*, v.92, n.2, p.345–391, 2012.
- BROWN, E.E.F.; COOPER, A.; CARRILLO, C.; BLAIS, B. Selection of multidrug-resistant bacteria in medicated animal feeds. *Frontiers in Microbiology*, v.10, n.456, p.1–10, 2019.
- CARDOSO, B.F.; OYAMADA, G.C.; SILVA, C. M. Produção, Tratamento e Uso dos Dejetos Suínos no Brasil. *Desenvolvimento em Questão*, v.13, n.32, p.127–745, 2015.
- CASELLA, T.; HAENNI, M.; MADELA, N.K.; ANDRADE, L.K.; PRADELA, L.K.; ANDRADE, L.N.; DARINI, A.L.C.; MADEC, J.Y.; NOGUEIRA, M.C.L. Extended-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* isolated from chickens and chicken meat in Brazil is associated with rare and complex resistance plasmids and pandemic ST lineages.

Ciência Animal, v.31, n.3, p.98-111, 2021.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v.73, n.12, p.3293–3297, 2018.

CDC. About Antimicrobial Resistance. 2015. Acesso em 2 de junho 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>.

CHEN, M.; QIU, T.; SUN, Y.; SONG, Y.; WANG, X.; GAO, M. Diversity of tetracycline- and erythromycin-resistant bacteria in aerosols and manures from four types of animal farms in China. *Environmental Science and Pollution Research*, v.26, n.23, p.24213–24222, 2019.

CHEN, W.; WILKES, G.; KHAN, I.U.H.; PINTAR, K.D.M.; THOMAS, J.L.; LÉVESQUE, C.A.; CHAPADOS, J.T.; TOPP, E.; LAPEN, D.R. Aquatic bacterial communities associated with land use and environmental factors in agricultural landscapes using a metabarcoding approach. *Frontiers in Microbiology*, v.9, n.2301, p.1-23, 2018.

CHROMA, M.; KOLAR, M. Genetic methods for detection of antibiotic resistance: focus on extended-spectrum β -lactamases. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*, v.154, n.4, p.289–96, 2010.

DAHMEN, S.; MÉTAYER, V.; GAY, E.; MADEC, J.Y.; HAENNI, M. Characterization of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-carrying plasmids and clones of Enterobacteriaceae causing cattle mastitis in France. *Veterinary Microbiology*, v.162, n.2/4, p.793–799, 2013.

DAVIES, J.; DAVIES, D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v.74, n.3, p.417–433, 2010

DEL FIOL, F.S.; GROppo, F.C. Resistência Bacteriana. *Revista Brasileira de Medicina*, v.57, n.10, p.1129–1140, 2014.

DIAS, D.J.A. Estudo dos Principais Mecanismos de Resistência aos Antibióticos beta-lactâmicos em Bactérias Patogênicas de Gram negativo. 2009. 100p. (Dissertação de Mestrado em Genética Molecular e Biomedicina), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa, 2009.

ECONOMOU, V.; GOUSIA, P. Agriculture and food animals as a source of antimicrobial-resistant bacteria. *Infection and Drug Resistance*, v.8, p.49–61, 2015.

FORGETTA, V.; REMPEL, H.; MALOUIN, F.; VAILLANCOURT JUNIOR, R.; TOPP, E.; DEWAR, K.; DIARRA, M.S. Pathogenic and multidrug-resistant *Escherichia fergusonii* from broiler chicken. *Poultry Science*, v.91, n.2, p.512–525, 2012.

GILLINGS, M.R.; STOKES, H.W. Are humans increasing bacterial evolvability? *Trends in Ecology and Evolution*, v.27, n.6, p.346–352, 2012.

GRAMI, R.; DAHMEN, S.; MANSOUR, W.; MEHRI, W.; HAENNI, M.; AOUNI, M.; MADEC, J-Y. bla CTX-M-15 -Carrying F2:A-:B- Plasmid in *Escherichia coli* from Cattle Milk in Tunisia. *Microbial Drug Resistance*, v.20, n.4, p.344–349, 2014.

GUIMARÃES, D.O.; MOMESSO, L.S.; PUPO, M.T. Antibióticos: Importância Terapêutica e Perspectivas Para a Descoberta e Desenvolvimento de Novos Agentes. *Química Nova*, v.33, n.3, p.667–679, 2010.

Ciência Animal, v.31, n.3, p.98-111, 2021.

HE, L.Y.; YING, G.G.; LIU, Y.S.; SU, H.C.; CHEN, J.; LIU, S.S.; ZHAO, J.L. Discharge of swine wastes risks water quality and food safety: Antibiotics and antibiotic resistance genes from swine sources to the receiving environments. *Environment International*, v.92/93, n.7–8, p.210–219, 2016.

INSA. Instituto Nacional de Saúde. Vigilância Epidemiológica das Resistências aos Antimicrobianos. Acesso em 28 de maio de 2020. Disponível em: <http://www2.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Paginas/AntibioticosResi.aspx>.

JI, G.; CHEN, Q.; GONG, X.; ZHENG, F.; LI, S.; LIU, Y. Pakistan Veterinary Journal Topoisomerase Mutations are Associated with High-Level Ciprofloxacin Resistance in *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis* and *Escherichia coli* Isolated from Ducks. *Pakistan Veterinary Journal*, v.38, n.1, p.39–45, 2018.

LENTZ, S.A.M.; ADAM, F.C.; RIVAS, P.M.; SOUZA, S.N.; CUPERTINO, V.M.L.; BOFF, R.T.; MOTTA, A.S.; WINK, P.L.; BARTH, A.L.; MARTINS, A.F. High Levels of Resistance to Cephalosporins Associated with the Presence of Extended-Spectrum and AmpC β -Lactamases in *Escherichia coli* from Broilers in Southern Brazil. *Microbial Drug Resistance*, v.26, n.5, p.1–5, 2019.

LOHNER, K.; STAUDEGGER, E. Are we on the threshold of the post-antibiotic era? Development of novel antimicrobial agents: Emerging strategies. 1^a ed., England: Horizon Scientific Press, p.1–15, 2000.

MACHADO, E.; COQUE, T.M.; CANTO, R. Antibiotic resistance integrons and extended-spectrum β -lactamases among Enterobacteriaceae isolates recovered from chickens and swine in Portugal. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v.62, n.5, p.296–302, 2008.

MARNI, S.; MARZURA, M.R.; EDDY, A.A.; SULIANA, A.K. Veterinary drug residue in chicken, pork and beef in Peninsular Malaysia in the period 2010-2016. *Malaysian Journal of Veterinary Research*, v.8, n.2, p.71–77, 2017.

MARSHALL, B.M.; LEVY, S.B. Food animals and antimicrobials: Impacts on human health. *Clinical Microbiology Reviews*, v.24, n.4, p.718–733, 2011.

MARTI, E.; VARIATZA, E.; BALCAZAR, J.L. The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistance. *Trends in Microbiology*, v.22, n.1, p.36–41, 2014.

MARTINEZ, J.L. Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environmental Pollution*, v.157, n.11, p.2893–2902, 2009.

MARTINEZ, J.L.; BAQUERO, F. Emergence and spread of antibiotic resistance: setting a parameter space. *Upsala journal of medical sciences*, v.119, n.2, p.68–77, 2014.

MARTINEZ, J.L.; COQUE, T.M.; BAQUERO, F. What is a resistance gene? Ranking risk in resistomes. *Nature reviews. Microbiology*, v.13, n.2, p.116–123, 2015.

MAYER, G. Bacteriology - Exchange of genetic information. Genetic exchange. 2010; Columbia: University of South Carolina School of Medicine, Acesso em 28 de maio de 2020. Disponível em: https://www.microbiologybook.org/mayer/genetic_ex.htm.

MEIRELES, D.M.F. Caracterização molecular da resistência a antimicrobianos em

Ciência Animal, v.31, n.3, p.98-111, 2021.

Escherichia coli produtoras de β -lactamases de espectro alargado isoladas em cães e estudo da partilha de clones bacterianos entre animais de companhia e coabitantes humanos. 2013. 138p. Dissertação de Mestrado em Tecnologia Bioquímica em Saúde), Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto, Universidade do Porto, 2013.

MOTA, L.M.; VILAR, F.C.; DIAS, L.B.A; NUNES, T.F.; MORIGUTI, J.C. Uso racional de antimicrobianos. Medicina, v.43, n.2, p.164–172, 2010.

MURRAY, P.R.; ROSENTHAL, K.S.; PFALLER, M.A. Microbiologia médica. 8th ed., [S. l.]: Elsevier Inc., 2017. 888p.

NEIHARDT, F. Bacterial genetics. Sherri's Medical Microbiology - An introduction to infectious diseases. 4th ed., New York: McGraw Hill, p.53–74, 2004.

NICOLINI, P.; MENEZES, F.G.; GRECO, K.V.; NASCIMENTO, J.W.L. Factors related to prescriptions of antibiotics in a public pharmacy in the Western region of the city of São Paulo. Ciência e saúde coletiva, v.13, p.689–696, 2008.

NOVO, A.; ANDRÉ, S.; VIANA, P.; NUNES, O.C.; MANAIA, C.M. Antibiotic resistance, Antimicrobial residues and bacterial community composition in urban wastewater. Water Research, v.47, n.5, p.1875–1887, 2013.

PATHAK, A.; KUMAR, D.; KUMAR V, P.; KAMBOJ, A.; SHARMA, J.; SHUKLA, M.; UPADHYAY, A.K.; KARABASANAVAR, N.; KAUSHIK, P.; SINGH, S.P. Mutations in DNA gyrase and topoisomerase genes linked to fluoroquinolone resistance in Salmonella Typhimurium of animal origin in India. Journal of Global Antimicrobial Resistance, v.15, n.4, p.268–270, 2018.

PINA, M.M. Resistência a drogas antimicrobianas em Acinetobacter baumannii: Mecanismos e impacto clínico. 2014. 28p. (Monografia de Especialização em Microbiologia). Programa de Pós-graduação em Microbiologia, Universidade Federal de Minas Gerais, 2014.

PITONDO-SILVA, A.; MARTINS, V.V.; FERNANDES, A.F.T.; STEHLING, E.G. High level of resistance to Aztreonam and Ticarcillin in Pseudomonas aeruginosa isolated from soil of different crops in Brazil. Science of the Total Environment, v.473–474, p.155–158, 2014.

RAVAT, F.; LE-FLOCH, R.; VINSONNEAU, C.; AINAUD, P.; BERTIN-MAGHIT, M.; CARSIN, H.; PERRO, G. Antibiotics and the burn patient. Burns, v.37, n.1, p.16–26, 2011.

RIZZO, L.; MANAIA, C.; MERLIN, C.; SCHWARTZ, T.; DAGOT, C.; PLOY, M. C.; MICHAEL, I.; FATTA-KASSINOS, D. Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: A review. Science of the Total Environment, v.447, p.345–360, 2013.

RONQUILLO, M.G.; HERNANDEZ, J.C.A. Antibiotic and synthetic growth promoters in animal diets: Review of impact and analytical methods. Food Control, v.72, n.2b, p.255–267, 2017.

RUIZ, L.G.P. Resistência aos beta-lactâmicos e detecção dos genes blaSHV, blaTEM, blaCTX-M e blaGES em Enterobacteriaceae isoladas de efluentes hospitalar e comunitário em um município do noroeste paulista. 2010. 74p. Dissertação de Mestrado em Microbiologia),

Ciência Animal, v.31, n.3, p.98-111, 2021.

Programa de Pós-graduação em Microbiologia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2010.

SHARMA, P.; TOMAR, S.K.; GOSWAMI, P.; SANGWAN, V.; SINGH, R. Antibiotic resistance among commercially available probiotics. *Food Research International*, v.57, n.3, p.176–195, 2014.

SOUSA, A.T.H.I.; MAKINO, H.; BRUNO, V.C.M.; CANDIDO, S.L.; NOGUEIRA, B.S.; MENEZES, I.G.; NAKAZATO, L.; DUTRA, V. Perfil de resistência antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* isoladas de animais domésticos e silvestres. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.71, n.2, p.584–593, 2019.

SU, H.; LIU, S.; HU, X.; XU, X.; XU, W.; XU, Y.; LI, Z.; WEN, G.; LIU, Y.; CAO, Y. Occurrence and temporal variation of antibiotic resistance genes (ARGs) in shrimp aquaculture: ARGs dissemination from farming source to reared organisms. *Science of the Total Environment*, v.607/608, p.357–366, 2017.

TAMAMES, J.; ABELLÁN, J.J.; PIGNATELLI, M.; CAMACHO, A.; MOYA, A. Environmental distribution of prokaryotic taxa. *BMC microbiology*, v.10, n.1, p.85, 2010.

TAVARES, W. *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Anti-infecciosos*. 2nd ed., São Paulo: Atheneu, 2009. 1214p.

VAN BOECKEL, T.P.; BROWER, C.; GILBERT, M.; GRENFELL, B.T.; LEVIN, S.A.; ROBINSON, T.P.; TEILLANT, A.; LAXMINARAYAN, R. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v.112, n.16, p.1–6, 2015.

VAZ-MOREIRA, I.; NUNES, O.C.; MANAIA, C.M. Bacterial diversity and antibiotic resistance in water habitats: Searching the links with the human microbiome. *FEMS Microbiology Reviews*, v.38, n.4, p.761–778, 2014.

ZHANG, L.; HUANG, Y.; ZHOU, Y.; BUCKLEY, T.; WANG, H.H. Antibiotic administration routes significantly influence the levels of antibiotic resistance in gut microbiota. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.57, n.8, p.3659–3666, 2013.