

## BACTÉRIAS RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS EM AMBIENTE AQUÁTICO: EFEITO NA PRODUÇÃO ANIMAL

*(Antibiotic resistant bacteria in aquatic environment: effect on animal production)*

Ícaro Rainyer Rodrigues de CASTRO<sup>1</sup>; Lucas Rodrigues  
de CASTRO<sup>2\*</sup>; Alyne Cristina Sodré LIMA<sup>3</sup>

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

### RESUMO

Objetivou-se discutir sobre bactérias resistentes a antibióticos veiculadas em ambientes aquáticos, considerando os mecanismos, formas de aquisi o e os efeitos   produ o animal. A utiliza o de antibióticos para fins profiláticos, terapêuticos e agropecuários cresceu em larga escala nos últimos anos, levando   perda de eficiência no combate a patógenos. A crise atual dos antibióticos   decorrente de uma falha geral em compreender de forma abrangente a evolu o, as fontes, a dissemina o e os mecanismos moleculares da resistência, pois os reservatórios ambientais potenciais e suas diversidades genéticas de resistência associadas geralmente não são considerados no desenvolvimento de drogas. Assim, a pressão de sele o aplicada pelos antibióticos em diversos ambientes tem promovido a evolu o e dissemina o de genes de resistência bacteriana em escala mundial, nos mais variados tipos de ambientes. Resíduos antibióticos persistem no solo e em ambientes aquáticos, este último, atuando como importante reservatório de bactérias, facilitando a troca de material genético entre bactérias ambientais e patogênicas e permitindo a dissemina o de genes e modifica es no resistoma ambiental. Desta forma, existe uma preocupa o tanto para a medicina humana quanto a veterinária devido a diversidade de doenças causadas em humanos e animais domésticos por bactérias multirresistentes. Entender as origens, diversidade e mecanismos de resistência com potencial para impactar animais de produ o   de grande importância para identificar os riscos associados a intera o entre bactérias de diferentes ecossistemas e o impacto destas   produ o animal, seja pelo comprometimento da saúde dos animais e/ou pela contamina o dos produtos produzidos por estes e consequentes danos   saúde humana.

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

### ABSTRACT

*The present review aimed to discuss antibiotic-resistant bacteria transmitted in aquatic environments, regarding the mechanisms, forms of acquisition, and the effects on animal production. The use of antibiotics for prophylactic, therapeutic, and agricultural purposes has grown on a large scale in recent years, leading to a loss of efficiency in combating pathogens. The current antibiotic crisis arises from a general failure to comprehensively understand the evolution, sources, dissemination, and molecular mechanisms of resistance, as potential environmental reservoirs and their associated resistance genetic diversity are generally not considered in drug development. Thus, the selection pressure applied by antibiotics in different environments has promoted the evolution and dissemination of bacterial resistance genes on a worldwide scale, in the most varied types of environments. Antibiotic residues persist in soil and aquatic environments, the latter acting as an important reservoir of bacteria, facilitating the exchange of genetic material between environmental and pathogenic bacteria and allowing the dissemination of genes and modifications in the environmental resistome. Thus, there is a concern for both human and veterinary medicine due to the diversity of diseases caused in humans and domestic animals by multiresistant bacteria. Understanding the origins, diversity, and resistance mechanisms with the potential to impact farm animals is of great importance to identify the risks associated with the interaction between bacteria from different ecosystems and their impact on animal production, either by compromising the health of animals and/or by the contamination of products produced by them and consequent damage to human health.*

**Keywords:** Resistance mechanisms, microbiology, multidrug resistance, resistome, gene transfer.

## INTRODUÇÃO

Os antibióticos são rotineiramente utilizados para combater uma infecção estabelecida em determinado organismo, no entanto, quando usados de forma incorreta, seja profilática ou para finalidades produtivas, causam sérios problemas à saúde humana, animal e ao meio ambiente (PRESTINACI *et al.*, 2015).

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. O uso indiscriminado permitiu que os microrganismos conseguissem se adaptar por meio de mecanismos de aquisição e transferência de genes de resistência, causando, conseqüentemente alterações nos resistomas de ambientes.

Essas adaptações e alterações no resistoma antibiótico ambiental contribuíram para a emergência e incidência de bactérias patogênicas e resistentes aos antibióticos nos mais variados ambientes, desde o hospitalar até o de produção animal, representando, assim, uma grave preocupação e ameaça para a saúde pública (KRAEMER *et al.*, 2019).

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 e 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 (RESENDE *et al.*, 2020). Aliado a isso, o ambiente aquático está diretamente relacionado à abordagem *One Health*, que se baseia na dependência mútua entre humanos, animais e meio ambiente, e no reconhecimento de que compartilham não apenas o mesmo ambiente, mas, também, muitas ameaças à saúde, como doenças infecciosas causadas por microrganismos (COLLIGNON e MCEWEN, 2019).

Ademais, devido ao emprego inapropriado de drogas antibióticas na produção animal, e ao conseqüente tratamento ineficiente dos dejetos oriundos das mais variadas indústrias, tem surgido um alerta em todo o mundo quanto à multirresistência dentro dos sistemas de criação. Uma vez que, dependendo do grau tecnológico desses sistemas, 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 conseqüência a troca de material genético entre as populações e a 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, de sua localização e diversidade são de grande importância para o entendimento dos riscos associados a alterações do resistoma e à disseminação da resistência entre bactérias de diferentes ecossistemas. Também, esse conhecimento torna-se importante para o entendimento do conseqüente impacto para a produção animal, meio ambiente e saúde

pública, seja pelo comprometimento da saúde dos animais e/ou pela contaminação dos produtos produzidos por estes e, assim, o comprometimento da saúde humana.

Logo, objetivou-se com este “estado da arte” discorrer sobre bactérias resistentes a antibióticos presentes em ambientes aquáticos quanto à capacidade e mecanismos de resistência, além das formas de aquisição da resistência, e, por fim, analisar, também, os efeitos causados pela utilização de antibióticos na produção animal.

## DESENVOLVIMENTO

### O resistoma antibiótico na agricultura

O resistoma antibiótico compreende todos os elementos genéticos que podem conferir resistência aos medicamentos. Podemos distinguir resistomas associados a: (a) medicamentos individuais, como todos os genes que conferem resistência a antibióticos  $\beta$ -lactâmicos; (b) localizações geográficas específicas, como genes em microbiomas de solo, hospital ou fazenda; e (c) organismos individuais. Podemos, ainda, distinguir o resistoma em dois componentes gerais: o primeiro diz respeito à resistência intrínseca conferida por genes que são um componente fundamental do genoma central de um organismo; o segundo, à resistência adquirida, que resulta de genes introduzidos em um organismo sensível por meio da captura de elementos genéticos móveis (HOBSON *et al.*, 2021).

Os resistomas agrícolas são de particular interesse porque as pressões de seleção, devido ao uso excessivo de antibióticos e à extensa interação antropogênica, tornam este um *habitat* de alto risco para a seleção e disseminação da resistência aos antibióticos (CROFTS *et al.*, 2017).

Ambientes agrícolas são considerados locais críticos nos quais há uma alta probabilidade de evolução do gene de resistência e transferência entre organismos, devido a grandes quantidades de antibióticos e patógenos humanos, bem como de microrganismos ambientais, que coexistem e potencialmente trocam DNA. Além de ambientes agrícolas, hospitais, nos quais a pressão seletiva é onipresente, devido ao uso extensivo de antibióticos e antimicrobianos que podem selecionar para resistência aos antibióticos; e sistemas de água, esgoto e tratamento de resíduos, que diretamente expõem a microbiota intestinal humana a muitos resíduos farmacêuticos, devem estar sob vigilância contínua e aumentada do resistoma do antibiótico (LIU *et al.*, 2016; PEHRSSON *et al.*, 2016).

### 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  $\beta$ -lactâmicos, uma das classes com uso mais difundido atualmente. Os

antibióticos  $\beta$ -lactâmicos são constituídos pelo grupo das penicilinas (naturais e semissintéticas), cefalosporinas (primeira à quarta geração), carbapenêmicos, monobactâmicos e associações com inibidores da  $\beta$ -lactamase (ZANGO *et al.*, 2019). Sendo largamente utilizados para fins profiláticos e curativos tanto na saúde humana quanto na veterinária, como também para finalidades produtivas na agropecuária, principalmente na criação de animais de produção.

Esses fatores, atrelados à dificuldade de desenvolvimento de novas drogas, vêm contribuído 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*). Pela 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.

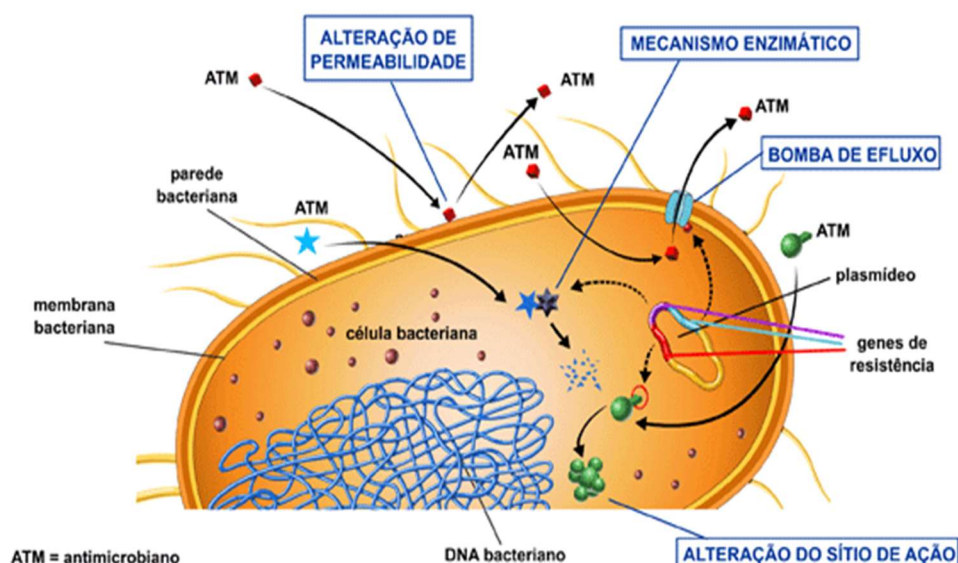
Já no caso da definição clínica, uma cepa é denominada como resistente quando sobrevive a uma terapia antibiótica que normalmente é utilizada e reprime o processo infeccioso (PITONDO-SILVA *et al.*, 2014). Independente da definição empregada, trata-se de um sofisticado mecanismo que envolve uma diversidade 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 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), e que é 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 (ASLAM *et al.*, 2018). Neste 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.

### **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 estes fármacos (PETERSON e KAUR, 2018). Existem quatro mecanismos que conferem resistência a bactérias, estes estão caracterizados a seguir (Fig. 01).



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

Fonte: CDC (CDC, 2015)

### Alteração do sítio de ação

Alteração do sítio de ação é um mecanismo que representa a principal forma de resistência bacteriana aos  $\beta$ -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. Esta alteração mantém a função celular, porém, torna a bactéria inacessível ao antibiótico (MÜNCH e SAHL, 2015).

### 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. Esta membrana, composta por uma dupla camada assimétrica de fosfolipídios, polissacáridos e proteínas é uma eficiente barreira, e é a primeira linha defensiva quanto à entrada de agentes antimicrobianos na célula (UDE *et al.*, 2021).

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  $\beta$ -lactâmicos para o interior da célula (MUNITA e ARIAS, 2016). 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. A bomba é constituída de proteínas de transporte transmembrana usadas pelas bactérias para eliminar da célula substâncias tóxicas, sendo que o processo de resistência é frequentemente causado pelo aumento da síntese destas proteínas. As bombas de efluxo podem ter afinidade para diversos antibióticos, mas principalmente para os que estão frequentemente associados à multirresistência (KAPOOR *et al.*, 2017).

### **Inativação enzimática do fármaco**

A degradação de antibióticos por enzimas constitui um dos principais mecanismos de resistência aos antibióticos, devido à produção de proteínas que hidrolisam o antibiótico, tornando-o inativo. A produção de  $\beta$ -lactamase, a qual promove a clivagem do anel  $\beta$ -lactâmico, é provavelmente o exemplo mais observado deste mecanismo de resistência, e que mais contribui para a resistência aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos (SHARMA *et al.*, 2019).

Diversas cepas bacterianas produzem um grupo de enzimas com capacidade degradativa, inativando o anel  $\beta$ -lactâmico por clivagem da ligação amida. Estas enzimas são conhecidas coletivamente como penicilases, onde o tipo mais prevalente é o das  $\beta$ -lactamases, que atacam e quebram as ligações  $\beta$ -lactâmicas tornando o antibiótico ineficaz no combate às bactérias (WATFORD e WARRINGTON, 2021).

Várias espécies de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas produzem diversas enzimas, dentre as quais os diversos tipos de  $\beta$ -lactamases. As  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBLs) atribuem 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 à Enterobacteriaceae (TEKLU *et al.*, 2019).

## **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 10<sup>4</sup> a 10<sup>10</sup> 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 (SANTOS-LOPEZ *et al.*, 2019). 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 (TOOKE *et al.*, 2019). No que concerne à evolução das bactérias é indispensável mencionar as mutações que possam ocorrer (Quadro 01).

Se a mutação for um benefício para a bactéria, como no caso da resistência antibiótica, então, esta 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 bactéria predominante resistente geração após geração

(SULTAN *et al.*, 2018), 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).

**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 noutro local do cromossoma de forma invertida

Fonte: Adaptado de Coculescu (2009).

### 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, e este procedimento pode ocorrer em duas condições diferentes: extracelular e intracelular.

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* (MUNITA e ARIAS, 2016). 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 a antibióticos

O ambiente aquático é altamente complexo, diverso e compreende vários tipos de ecossistemas, como os rios, lagos, estuários, mares e oceanos. *Habitats* de água doce estão

entre os *habitats* naturais que abrigam a mais rica diversidade bacteriana (SIEBER *et al.*, 2020), 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 *habitats* 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 (AMARASIRI *et al.*, 2019).

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, através de 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 (SULTAN *et al.*, 2018).

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).

Segundo Martinez e Baquero (2014), bactérias encontradas na água podem não ser naturais daquele ambiente, e sim ocasionalmente levadas por animais, vegetais ou de solo superficial carregado eventualmente 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 (KRAEMER *et al.*, 2019).

Mais especificamente com relação à estabilidade do ambiente aquático, a sensibilidade de algas a antibióticos também pode ser afetada pela presença dessas substâncias. Ainda que não se tenha informações sobre os efeitos a longo prazo, já foi identificado que a sensibilidade de algas é afetada ao serem expostas a antibióticos, o que influencia no equilíbrio aquático, visto que as algas são a base da cadeia alimentar neste ambiente (KÜMMERER, 2009).

No entanto, e apesar da intensa pesquisa nesta 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 eles 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.

### **Aquisição de resistência e utilização de antibióticos na agropecuária**

Os agentes antimicrobianos são usualmente utilizados adequadamente como agentes terapêuticos contra infecções bacterianas, mas podem também ser utilizados inapropriadamente, tanto na medicina humana (antes em resposta a pedidos dos pacientes do



que segundo indicações médicas), como na pecuária (como agentes promotores de crescimento, profiláticos e terapêuticos em animais de produção) (SHARMA *et al.*, 2014), na agricultura (árvores frutíferas e culturas agrícolas são frequentemente tratadas profilaticamente com antibióticos para controlar infecções bacterianas) (MANYI-LOH *et al.*, 2018) 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 mesmos 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-os (HE *et al.*, 2016). O correto manejo e tratamento dos dejetos dos sistemas deve ser considerado 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 de crescimento 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 10ppm na década de 1950, foram aumentados de 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 doses subclínicas de antibióticos. Mesmo em baixas quantidades, os antibióticos são capazes de possibilitar seleção de bactérias resistentes, 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 dos sistemas produtivos com outros sistemas aquáticos, que levam 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 do 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).

Sendo 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 considerando os mais variados tipos de sistema de criação animal.

Em isolados de *Escherichia coli*, obtidos a partir de uma mastite bovina por Grami *et al.* (2014) na Tunísia, foram isoladas bactérias resistentes a antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, apesar do isolamento de bactérias pertencentes à família das Enterobacteriaceae capazes de produzir  $\beta$ -lactamase de espectro estendido (ESBL) a partir da mastite bovina ser muito raro, o que pode ser um indicativo da aquisição e transferência de resistência entre bactérias. Este fenômeno de aquisição e transferência de resistência entre bactérias 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 em pelo menos três antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos alerta para a disseminação dessas cepas pela cadeia alimentar, sendo uma ameaça à saúde pública (BANTAWA *et al.*, 2019; BAPTISTA *et al.*, 2018).

Também, já foram relatados 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  $\beta$ -lactamases espectro estendido e cefalosporinas de espectro estendido (ESC). Além disso, em estudo nacional, foi apontado que várias cepas encontradas apresentavam resistência a antibióticos administrados na produção animal intensiva, já tendo sido identificado e registrado 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, ao favorecer alterações no resistoma e a disseminação de genes de resistência.

Desse modo, realizar investimentos em soluções de qualidade voltadas à manutenção do ambiente, dos animais e dos humanos (saúde única), em segurança é fator crucial para o sucesso da produção animal. Assim, torna-se cada vez mais necessária a constante adequação de medidas de controle administrativo, e do tratamento de efluentes e de resíduos de antibióticos oriundos da produção animal, com foco na biossegurança da produção e no atendimento do conceito de *One Health*.

Ademais, vale ressaltar que, futuramente, com o avanço e consolidação da compreensão do resistoma, será possível e necessário o desenvolvimento de estratégias que combatam ativamente os próprios mecanismos de resistência, em contraste com as estratégias atuais que evitam a resistência por meio do desenvolvimento de novos antibióticos que selecionam imediatamente novos mecanismos de resistência.

## REFERÊNCIAS

- 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.
- AMARASIRI, M.; SANO, D.; SUZUKI, S. Understanding human health risks caused by antibiotic resistant bacteria (ARB) and antibiotic resistance genes (ARG) in water environments: Current knowledge and questions to be answered. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, v.50, n.19, p.2016–2059, 2019.
- ASLAM, B.; WANG, W.; ARSHAD, M.I.; KHURSHID, M.; MUZAMMIL, S.; RASOOL, M.H.; NISAR, M.A.; ALVI, R.F.; ASLAM, M.A.; QAMAR, M.U.; SALAMAT, M.K.F.; BALOCH, Z. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infection and Drug Resistance*, v.11, p.1645–1658, 2018.
- 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, 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.
- 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. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v.73, n.12, p.3293–3297, 2018.
- CDC. About Antimicrobial Resistance. 2015. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/drug-resistance/about.html>>. Acesso em: 01 jun 2020.
- 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.
- COCULESCU, B.I. Antimicrobial resistance induced by genetic changes. *Journal of Medicine and Life*, v.2, p.114–123, 2009.
- COLLIGNON, P.J.; MCEWEN, S.A. One Health—Its Importance in Helping to Better Control Antimicrobial Resistance. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, v.4, n.1, p.1–22, 2019.
- CROFTS, T.S.; GASPARRINI, A.J.; DANTAS, G. Next-generation approaches to understand and combat the antibiotic resistome. *Nature Reviews Microbiology*, v.15, n.7, p.422–434, 2017.
- 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.
- DEL FIOLE, F.S.; GROppo, F.C. Resistência Bacteriana. *Revista Brasileira de Medicina*, v.57, n.10, p.1129–1140, 2014.
- 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.
- 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.
- 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.

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.

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.

KAPOOR, G.; SAIGAL, S.; ELONGAVAN, A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*, v.33, n.3, p.300–305, 2017.

KRAEMER, S.A.; RAMACHANDRAN, A.; PERRON, G.G. Antibiotic Pollution in the Environment: From Microbial Ecology to Public Policy. *Microorganisms*, v.7, n.180, p.1–24, 2019.

KÜMMERER, K. Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part I. *Chemosphere*, v.75, n.4, p.417–434, 2009.

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  $\beta$ -Lactamases in *Escherichia coli* from Broilers in Southern Brazil. *Microbial Drug Resistance*, v.26, n.5, p.1–5, 2019.

LIU, Y.Y.; WANG, Y.; WALSH, T.R.; YI, L.X.; ZHANG, R.; SPENCER, J.; DOI, Y.; TIAN, G.; DONG, B.; HUANG, X.; YU, L.F.; GU, D.; REN, H.; CHEN, X.L.V.L.; HE, D.; ZHOU, H.; LIANG, Z.; LIU, J.H.; SHEN, J. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study. *The Lancet Infectious Diseases*, v.16, n.2, p.161–168, 2016.

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

MANYI-LOH, C.; MAMPHWELI, S.; MEYER, E.; OKOH, A. Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. *Molecules*, v.23, n.4, p.1–48, 2018.

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.
- MÜNCH, D.; SAHL, H.G. Structural variations of the cell wall precursor lipid II in Gram-positive bacteria - Impact on binding and efficacy of antimicrobial peptides. *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes*, v.1848, n.11, p.3062–3071, 2015.
- MUNITA, J.M.; ARIAS, C.A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum*, v.4, n.2, p.1–37, 2016.
- MURRAY, P.R.; ROSENTHAL, K.S.; PFALLER, M.A. *Microbiologia médica*. 8<sup>th</sup> ed., [S. l.]: Elsevier Inc., 2017. 888p.
- NEIHARDT, F. Bacterial genetics. *Sherri's Medical Microbiology - An introduction to infectious diseases*. 4<sup>th</sup> ed., New York: McGraw Hill, p.53–74, 2004.
- 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.
- PEHRSSON, E.C.; TSUKAYAMA, P.; PATEL, S.; MEJÍA-BAUTISTA, M.; SOSA-SOTO, G.; NAVARRETE, K.M.; CALDERON, M.; CABRERA, L.; HOYOS-ARANGO, W.; BERTOLI, M.T.; BERG, D.E.; GILMAN, R.H.; DANTAS, G. Interconnected microbiomes and resistomes in low-income human habitats. *Nature*, v.533, n.212–216, p.1–32, 2016.
- PETERSON, E.; KAUR, P. Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Relationships Between Resistance Determinants of Antibiotic Producers, Environmental Bacteria, and Clinical Pathogens. *Frontiers in Microbiology*, v.9, n.2928, p.1–21, 2018.
- 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.
- PRESTINACI, F.; PEZZOTTI, P.; PANTOSTI, A. Antimicrobial resistance: A global multifaceted phenomenon. *Pathogen of Global Health*, v.109, n.7, p.309–318, 2015.
- RESENDE, J.A.; SILVA, V.L.; DINIZ, C.G. Aquatic environments in the One Health context: modulating the antimicrobial resistance phenomenon. *Acta Limnológica Brasiliensia*, v.32, n.102, p.1–10, 2020.

- 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.
- SANTOS-LOPEZ, A.; MARSHALL, C.W.; SCRIBNER, M.R.; SNYDER, D.J.; COOPER, V.S. Evolutionary pathways to antibiotic resistance are dependent upon environmental structure and bacterial lifestyle. *eLife*, v.8, n.47612, p.1–10, 2019.
- SHARMA, A.; GUPTA, V.K.; PATHANIA, R. Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: From bench to bedside. *Indian Journal of Medical Research*, v.149, n.2, p.129–145, 2019.
- 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.
- SIEBER, G.; BEISSER, D.; BOCK, C.; BOENIGK, J. Protistan and fungal diversity in soils and freshwater lakes are substantially different. *Scientific Reports*, v.10, n.1, p.1–11, 2020.
- 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.
- SULTAN, I.; RAHMAN, S.; JAN, A.T.; SIDDIQUI, M.T.; MONDAL, A.H.; HAQ, Q.M.R. 2018. Antibiotics, Resistome and Resistance Mechanisms: A Bacterial Perspective. *Frontiers in Microbiology*, v.9, n.2066, p.1–16, 2018.
- TEKLU, D.S.; NEGERI, A.A.; LEGESE, M.H.; BEDADA, T.L.; WOLDEMARIAM, H.K.; TULLU, K.D. Extended-spectrum beta-lactamase production and multi-drug resistance among Enterobacteriaceae isolated in Addis Ababa, Ethiopia. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, v.8, n.1, p.1–12, 2019.
- TOOKE, C.; HINCHLIFFE, P.; BRAGGINTON, E.; COLENZO, C.; HIRVONEN, V.; TAKEBAYASHI, Y.; SPENCER, J.  $\beta$ -Lactamases and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *Journal of Molecular Biology*, v.431, n.18, p.3472–3500, 2019.
- UDE, J.; TRIPATHI, V.; BUYCK, J.M.; SÖDERHOLM, S.; CUNRATH, O.; FANOUS, J.; CLAUDI, B.; EGLI, A.; SCHLEBERGER, C.; HILLER, S.; BUMANN, D. Outer membrane permeability: Antimicrobials and diverse nutrients bypass porins in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v.118, n.31, p.1–8, 2021.
- 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.

WATFORD, S.; WARRINGTON, S.J. Bacterial DNA Mutations. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459274/>>. Acesso em: 01 set 2021.

ZANGO, U.U.; IBRAHIM, M.; SHAWAI, S.A.A.; SHAMSUDDIN, I.M. A review on  $\beta$ -lactam antibiotic drug resistance. Disponível em: <<https://doi.org/10.15406/mojddt.2019.03.00080>>. Acesso em: 01 set 2021.

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.