

JÚLIA MARINA ZANOTELLI

O impacto da produção animal na resistência antimicrobiana

São Paulo
2023

JÚLIA MARINA ZANOTELLI

O impacto da produção animal na resistência antimicrobiana

Monografia apresentada como Trabalho de Conclusão do Programa de Residência em Área Profissional da Saúde: Clínica e Cirurgia de Grandes Animais, ministrado pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Área de Concentração: Ruminantes

Preceptor: Prof. Dr. Fabio Celidonio Pogliani

São Paulo
2023

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: ZANOTELLI, Júlia Marina

Título: **O impacto da produção animal na resistência antimicrobiana**

Monografia apresentada como Trabalho de Conclusão do Programa de Residência em Área Profissional da Saúde: Clínica e Cirurgia de Grandes Animais, ministrado pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Data: _____ / _____ / _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pelas oportunidades, bençãos e proteção. Essa jornada, por vezes solitária, fortaleceu minha fé e me fez entender que nada é por acaso e as coisas acontecem exatamente como devem acontecer. O que antes eu julgava ser o destino, hoje eu entendo que é o plano de Deus em minha vida.

Aos meus pais e minha irmã, agradeço pelo apoio incondicional. Pelo incentivo, mesmo talvez acreditando que não seria o melhor pra mim, por me ajudarem em toda essa trajetória, por entenderem a minha ausência, por acreditarem no meu sonho e sonharem comigo. Obrigada por estarem comigo nessa jornada de aprendizado de como ser família mesmo a quilômetros de distância e me mostrarem que estar presente é muito mais do que a presença física.

Ao meu namorado, Luiz Manoel, obrigada por me incentivar a tomar a decisão de estar aqui, por sonhar esse sonho comigo, por me encorajar e apoiar incondicionalmente, por se fazer presente apesar da distância. Obrigada por ser refúgio e proteção nas diversas vezes que precisei e principalmente, obrigada por me impulsionar para não desistir.

Aos meus amigos e familiares, agradeço por todo apoio, por entenderem meu afastamento e me acolherem de volta sempre que foi possível.

Aos meus colegas de residência, pela companhia e companheirismo durante essa jornada. Acredito fortemente que são as pessoas que tornam os momentos especiais e assim, vocês estarão presentes nas minhas lembranças desse período. Sem dúvida, vocês contribuíram para o meu crescimento profissional e pessoal. Em especial, agradeço a Bruna e a Paloma, por me apoiarem no processo de mudança e adaptação, por me acolherem em suas famílias e se tornarem minha rede de apoio.

Aos professores e demais corpo técnico da Universidade de São Paulo, pelas oportunidades e por todos os ensinamentos compartilhados, cada um com o seu jeito contribuiu para a formação da profissional que estou me tornando ao término dessa jornada. Aos pós-graduandos pela ajuda nas clínicas ambulantes, aulas e casos clínicos, obrigada pela amizade construída.

Ao meu orientador Professor Fabio Pogliani, obrigada pela amizade, pelas

oportunidades, conhecimento e histórias compartilhadas.

Aos estagiários que se tornaram amigos, obrigada pela paciência, pelo interesse em aprender e ajudar, pelos momentos de descontração e alegrias e principalmente por possibilitarem a percepção que compartilhar conhecimento pode ser prazeroso.

Por fim, agradeço a Júlia de 2022, pela coragem de embarcar nessa aventura, mesmo renunciando a tanto. Por me permitir essa jornada de autoconhecimento e aprendizados e não desistir apesar de tudo. Tenho certeza que nas dificuldades futuras, lembrei da versão que me tornei como exemplo de força e coragem.

RESUMO

ZANOTELLI, J.M. **O impacto da produção animal na resistência antimicrobiana.** 2023. 50 f. Monografia apresentada como Trabalho de Conclusão do Programa de Residência em Área Profissional da Saúde: Clínica e Cirurgia de Grandes Animais, ministrado pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

A resistência antimicrobiana é considerada atualmente um dos maiores problemas de saúde pública em escala global, onde a inter-relação entre a tríade saúde humana, animal e meio ambiente sob a dinâmica de causa-efeito, tem sido associada à ampla disseminação da mesma, num processo muito além do que ocorre em condições naturais. Sua interface multicausal é baseada no princípio do uso indiscriminado de antimicrobianos em humanos, animais e plantas, por causarem uma significativa pressão de seleção sobre os microrganismos, de forma que os impactos da resistência também são sentidos em todos os setores, dificultando o tratamento de doenças antes facilmente tratáveis, culminando em diversas mortes. Apesar da multicausalidade, o uso de antibióticos na produção animal vem sendo associado como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da resistência antimicrobiana, sobretudo devido ao uso além do terapêutico, como para prevenir infecções e estimular o crescimento de animais. Seres humanos, animais e ambiente podem ser reservatórios de genes de resistência, de forma que a transmissão destes genes se torna complexa e pouco explorada. Muito além do uso desnecessário ou sem a devida prescrição (médica ou médica-veterinária), a resistência antimicrobiana está atrelada a doses e posologias indevidas e ao descarte inadequado dos resíduos produzidos, assim como a facilidade de aquisição desses insumos no contexto veterinário. Embora medidas governamentais para conter a disseminação da resistência sejam cada vez mais frequentes, soluções baseadas na abordagem de saúde única são necessárias, orquestradas na cooperação global, sem negligenciar a importante colaboração de cada indivíduo.

Palavras-chave: Antibióticos. Bactérias resistentes. Saúde pública.

ABSTRACT

ZANOTELLI, J.M. **The impact of animal production on antimicrobial resistance.** 2023. 50 s. Monograph presented as Completion Work of the Residency Program in the Professional Area of Health: Clinic and Surgery of Large Animals, taught by the School of Veterinary Medicine and Zootechnics, University of São Paulo, São Paulo, 2023.

Antimicrobial resistance is currently considered to be one of the biggest public health problems on a global scale, where the interplay between the triad of human, animal, and environmental health under the cause-effect dynamic has been associated with its widespread dissemination, in a process far beyond what occurs under natural conditions. Its multicausal interface is based on the principle of the indiscriminate use of antimicrobials in humans, animals, and plants, as they cause significant selection pressure on microorganisms so that the impacts of resistance are also felt in all sectors, making it difficult to treat previously easily treatable diseases, culminating in several deaths. Despite the multicausality, the use of antibiotics in animal production has been associated as one of the main risk factors for developing antimicrobial resistance, especially due to their use beyond therapeutic use, such as to prevent infections and stimulate animal growth. Humans, animals, and the environment can be reservoirs of resistance genes, so the transmission of these genes is complex and little explored. In addition to unnecessary use or use without the proper prescription (medical or veterinary), antimicrobial resistance is linked to improper doses, dosages, and disposal of the waste produced, as well as the ease of acquiring these inputs in the veterinary context. Although government measures to contain the spread of resistance are becoming increasingly common, solutions based on a single health approach are necessary, orchestrated in global cooperation, without neglecting the important collaboration of each individual.

Keywords: Antibiotics. Public health. Resistant bacteria.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Diagrama demonstrando a relação entre MDR, XDR e PDR entre si.....	16
Figura 2 - Mortes globais (contagens) atribuíveis e associadas à resistência antimicrobiana bacteriana por agente patogênico em 2019.	19
Figura 3 - Mecanismos de Resistência aos Antimicrobianos.....	20
Figura 4 - Mecanismos de transferência horizontal de genes.	22
Figura 5 - O ciclo das bactérias resistentes.	32
Figura 6 - Regra dos 5 somentes.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS

AgroPrevine	Programa Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos na Agropecuária
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CPRA	Concentração sobre Prevenção da Resistência aos Antimicrobianos em Animais
DRB	Doença Respiratória Bovina
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
FAO	Organização das Nações Unidas para Alimentos e Agricultura
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MCTIC	Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações
MDR	Multidroga resistente
MEC	Ministério da Educação e Cultura
MMA	Ministério do Meio Ambiente
OIE	Organização Mundial da Saúde Animal
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAN-BR	Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única
PAN-BR Agro	Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Agropecuária
PDR	Pandroga resistente
RAM	Resistência antimicrobiana
THG	Transferência horizontal de genes
XDR	Extensamente resistente

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1	DEFINIÇÕES	14
2.2	RESISTÊNCIA BACTERIANA - SAÚDE ÚNICA	16
2.3	MECANISMOS DE FORMAÇÃO	19
2.4	FATORES PREDISPONENTES	23
2.5	IMPACTOS DA PRODUÇÃO ANIMAL	25
2.6	TRANSMISSÃO	31
2.7	PLANOS DE CONTINGÊNCIA	33
2.8	MEDIDAS DE CONTROLE	37
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
	REFERÊNCIAS.....	42

1 INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana (RAM) é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a habilidade dos microrganismos (bactérias, fungos, vírus e parasitas) de mudarem algumas estruturas quando expostos a antimicrobianos e assim, resistir a essas drogas, tornando-as ineficientes. É considerada atualmente como um dos maiores problemas de saúde pública em âmbito global, onde estima-se que 1,27 milhões de mortes no mundo em 2019 sejam atribuídas à RAM (1). É uma questão de saúde única visto o importante impacto na saúde humana, animal e meio ambiente e as inter-relações entre estes. De acordo com o relatório sobre resistência bacteriana publicado pela OMS, trata-se não mais de uma ameaça global à saúde pública, mas sim de uma realidade alarmante, presente em todos os países, numa “era pós-antibiótica” onde infecções comuns e pequenos ferimentos, anteriormente tratáveis com facilidade, podem voltar a matar (2).

Embora seja um processo natural dos microrganismos, nota-se a aceleração do desenvolvimento da resistência com disseminação em larga escala, sendo um problema multifatorial associado principalmente ao mau uso e uso excessivo de antimicrobianos em humanos, animais e plantas (3), por causarem significativa pressão de seleção sob as condições do meio (4). Sob aspecto evolutivo, as bactérias utilizam de duas estratégias principais para desenvolverem mecanismos de resistência: mutações genéticas ou aquisição de DNA de outros microrganismos pela transferência horizontal de genes (THG) (5).

Estudos estimam que, no ritmo atual de disseminação, até 2050 possam ocorrer cerca de 300 milhões de mortes associadas à resistência antimicrobiana no mundo todo, atreladas a um prejuízo de até 100 bilhões de dólares à economia global (17). Além das assustadoras taxas de mortalidade e morbidade associadas a essas infecções, ressalta-se os custos expressivos, relacionados às múltiplas tentativas terapêuticas e ao período prolongado de internação (5).

O crescente aumento da população mundial tem impactado na demanda por alimento, sendo combustível para a intensificação da produção animal, criando ambiente favorável à disseminação de doenças infecciosas, corroborando na ampliação do uso de antimicrobianos de forma terapêutica ou até mesmo profilática (7). Paralelamente, o uso de antibióticos promotores de

crescimento como aditivos na nutrição de animais de produção tem sido assunto polêmico, por serem utilizados em subdoses terapêuticas, de forma que podem potencializar a RAM (8), principalmente ao considerar a presença de resíduos em produtos que são destinados ao consumo humano. Assim, apesar da multicausalidade atrelada à RAM, acredita-se que o uso de antibióticos nas explorações agrícolas e produção animal seja um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da resistência antimicrobiana.

Com base nisso, o presente trabalho busca abordar a importância da resistência antimicrobiana no contexto de saúde única, avaliando mecanismos de formação, transmissão, fatores predisponentes, planos de contingência propostos e principalmente, o impacto da produção animal frente a temática, assim como medidas de controle a serem adotadas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DEFINIÇÕES

A resistência antimicrobiana (RAM) é definida como a habilidade dos microrganismos de alterarem algumas estruturas quando expostos a antimicrobianos e resistir a essas drogas, tornando-as ineficientes (7). Ocorre espontaneamente na natureza, pela interação entre os microrganismos e o ambiente em um processo de seleção natural, considerando que muitos dos antimicrobianos são derivados de moléculas produzidas naturalmente, estimulando os microrganismos a desenvolverem mecanismos de resistência para garantirem sua sobrevivência (9). Embora abranja diversas categorias de microrganismos e agentes antimicrobianos (antibióticos, antifúngicos, antivirais etc) o presente trabalho abordará especificamente a resistência bacteriana, por ser a mais frequente, considerando a abrangência do uso de antibióticos no contexto de saúde única (humana, animal e ambiental).

Diversos fatores favorecem a emergência da resistência antimicrobiana de forma mais rápida e acentuada que ocorreria na natureza, como o aumento da pressão de seleção pelo uso indiscriminado de agentes antimicrobianos, resultando no surgimento de superbactérias e dificultando o tratamento de doenças por vezes consideradas como simples, acarretando em sérios prejuízos para saúde pública, tanto humana quanto veterinária, culminando em diversas mortes. Assim, a RAM é um importante problema de saúde única, sendo considerada pela OMS como uma das três maiores ameaças à saúde pública do século XXI (2).

Paralelamente, alguns autores definem a resistência bacteriana como a capacidade da bactéria de sobreviver a concentrações de antibiótico suficientes para inibir ou matar outras bactérias semelhantes (10), o que está relacionado com o aumento da Concentração Inibitória Mínima (CIM) de antimicrobiano necessária, *in vitro*, para combater o agente, de forma que ocasionalmente ainda responde ao tratamento, sendo necessário considerar a distinção entre a “resistência clínica” que considera as falhas de tratamento frente ao indivíduo (11). Assim, é importante considerar que a resistência antimicrobiana na prática clínica possui muitas particularidades, de forma que a interpretação dos padrões de suscetibilidade oscila conforme o cenário clínico e as opções de tratamento

disponíveis (9).

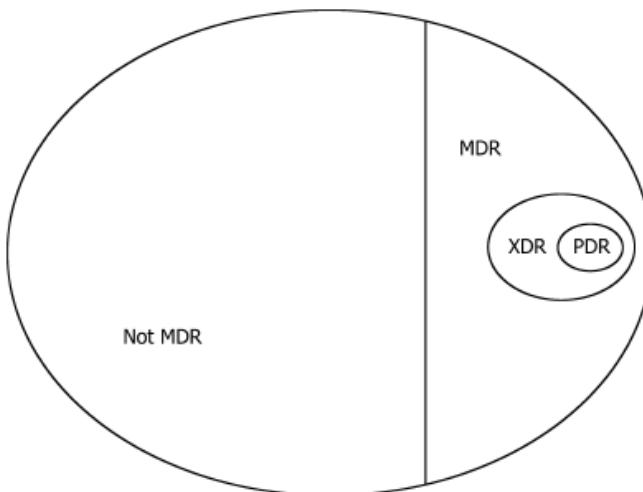
O processo de resistência bacteriana pode ser classificado como resistência intrínseca ou adquirida (12). A resistência intrínseca, ou natural é a que ocorre na natureza como previamente citado, ou associado a um fator estrutural, quando a bactéria é inherentemente refratária ao medicamento por estar fora do espectro de ação do mesmo ou por não possuir o alvo de ação da droga, e/ou ainda quando a bactéria se torna transitoriamente resistente mesmo sem alguma alteração genética, devido a um estado momentâneo de dormência que cursa com uma redução do metabolismo (11). Já a resistência considerada como adquirida é responsável por grande preocupação em escala global, correspondendo ao processo onde bactérias anteriormente suscetíveis aos agentes antimicrobianos ou desenvolvem mutações genéticas ou pela transferência horizontal de genes (THG) de resistência entre microrganismos, tornando-se refratárias aos medicamentos (13). Em contrapartida, alguns autores ressaltam ainda outro tipo de resistência, chamada de adaptativa, relacionada a alterações ambientais específicas para a multiplicação da bactéria associada à exposição a concentrações sub inibitórias de antibiótico, na maioria dos casos envolvendo a produção de biofilme e ao contrário das demais, geralmente se desenvolve de forma transitória, retornando ao estado original após a remoção dos agentes indutores (5).

Considerando a resistência adquirida, há ainda a classificação quanto ao grau de resistência que a bactéria apresenta, sendo: multidroga resistente (MDR), extensamente resistente (XDR) e pandroga resistente (PDR). A bactéria MDR ocorre quando a mesma é resistente a pelo menos um agente antimicrobiano em três ou mais categorias de antibióticos; já a XDR é quando a bactéria ainda é sensível a pelo menos uma ou duas categorias, sendo resistente às demais. Por outro lado, na PDR não há suscetibilidade a nenhum dos agentes em todas as categorias antimicrobianas, também sendo consideradas como “superbactérias” (14) (Figura 1).

É importante considerar que a RAM não é uma característica exclusiva de patógenos, estando presente em bactérias ambientais e comensais da microbiota humana e de animais, que por vezes são importantes na transmissão de genes de resistência (13,15). Paralelamente, vale ressaltar que a resistência apresentada pelos microrganismos pode ou não ser reversível e, em alguns

casos, talvez possa não ser reversível apenas suspendendo o uso dos antimicrobianos (11), reiterando a multicausalidade do processo.

Figura 1 - Diagrama demonstrando a relação entre MDR, XDR e PDR entre si.



MDR: multidrogaresistente; XDR: extensamente resistente; PDR: pandroga resistente.

Fonte: Magiorakos, AP et al., 2011.

2.2 RESISTÊNCIA BACTERIANA - SAÚDE ÚNICA

A descoberta dos antibióticos foi uma das maiores revoluções do século passado no âmbito da saúde pública, permitindo o tratamento de infecções que anteriormente acarretavam na morte de pessoas e animais, causando uma redução expressiva das taxas de morbidade e mortalidade (16). Pouco após a descoberta da penicilina, notou-se o surgimento da resistência bacteriana, que se alastrou nas décadas seguintes (17). Com isso, doenças infecciosas mantém-se no ranking de principais fatalidades no mundo todo (18), em crescente ascensão.

Não há controvérsias de que a RAM é uma questão de saúde única, não apenas considerando a etiologia multifatorial, mas também as consequências do problema, causando impactos ambientais tanto quanto nas medicinas humana e veterinária. Estudos prospectivos estimam que até 2050 ocorrerão cerca de 300 milhões de mortes prematuras associadas à resistência antimicrobiana no mundo todo, atreladas a um prejuízo de até 100 bilhões de dólares à economia global, se o problema não for controlado (17). Além das assustadoras taxas de

mortalidade e morbidade associadas a essas infecções, ressalta-se os custos expressivos, relacionados às múltiplas tentativas terapêuticas e ao período prolongado de internação (5).

De acordo com o relatório sobre resistência bacteriana publicado pela OMS, trata-se não mais de uma ameaça global à saúde pública, mas sim de uma realidade alarmante, presente em todos os países, numa “era pós-antibiótica” onde infecções comuns e pequenos ferimentos, anteriormente tratáveis com facilidade, podem voltar a matar (2). A resistência antimicrobiana acontece em todos os países, podendo afetar qualquer um, independente de gênero ou idade (5). Porém, além de um problema global, a RAM está associada à pobreza, com maiores taxas de mortalidade em países subdesenvolvidos, o que pode ser atrelado a piores condições de saneamento, higiene e acesso à saúde, cursando em maior frequência com doenças infecciosas, juntamente com dificuldade no diagnóstico e tratamento pela escassez de recursos (1).

Atualmente, é comum encontrar em diversos ambientes, bactérias com diferentes níveis de resistência (17), visto que muitas atividades humanas e veterinárias criam poluentes químicos e biológicos que podem predispor a RAM, de forma que torna-se um ciclo repetitivo, onde esses fatores no ambiente podem predispor a doenças animais e vegetais, o que leva a maior utilização de antimicrobianos, retroalimentando o ciclo (19). A contaminação ambiental vai muito além do descarte inadequado de medicamentos e embalagens, envolvendo também os resíduos hospitalares e industriais, contaminação de água e alimentos, esgoto e efluentes, juntamente com os resíduos de atividades de produção agrícola e animal. Nesse contexto, acredita-se que no cenário da recente pandemia do Coronavírus causador da COVID-19, considerando o aumento do uso indiscriminado de antibióticos, numa tentativa terapêutica e profilática, atrelado ao descarte inadequado de resíduos desses medicamentos, houve um acréscimo significativo na pressão seletiva de agentes resistentes (19), porém em uma dimensão ainda desconhecida.

Segundo dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), houve aumento global de 36% no uso de antimicrobianos entre 2000 e 2010 em 71 países, dos quais Brasil, Rússia, Índia, África do Sul e China responderam por três quartos (75%) desse crescimento, sendo que em 2015, mais de 73 milhões de embalagens de antimicrobianos foram comercializadas (21). O fato

dos dados públicos estarem desatualizados indica uma fragilidade do sistema de vigilância sanitária brasileiro, que vem criando alternativas para intensificar a escrituração dessas informações, como a criação do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) em 2014 (22).

Considerando a escassez de informações sobre o consumo de antimicrobianos no país, temos o paralelo da medicina veterinária, onde a comercialização de antimicrobianos destinados ao uso em animais ainda é livre, não necessitando da prescrição veterinária (23) de forma que a estimativa de venda e utilização desses medicamentos se torna ainda mais laboriosa. A título de comparação, estudos indicam que 80% dos antibióticos vendidos nos Estados Unidos são destinados à administração em animais (24), uma vez que ao extrapolar essas taxas para o Brasil, evidencia-se a magnitude do problema.

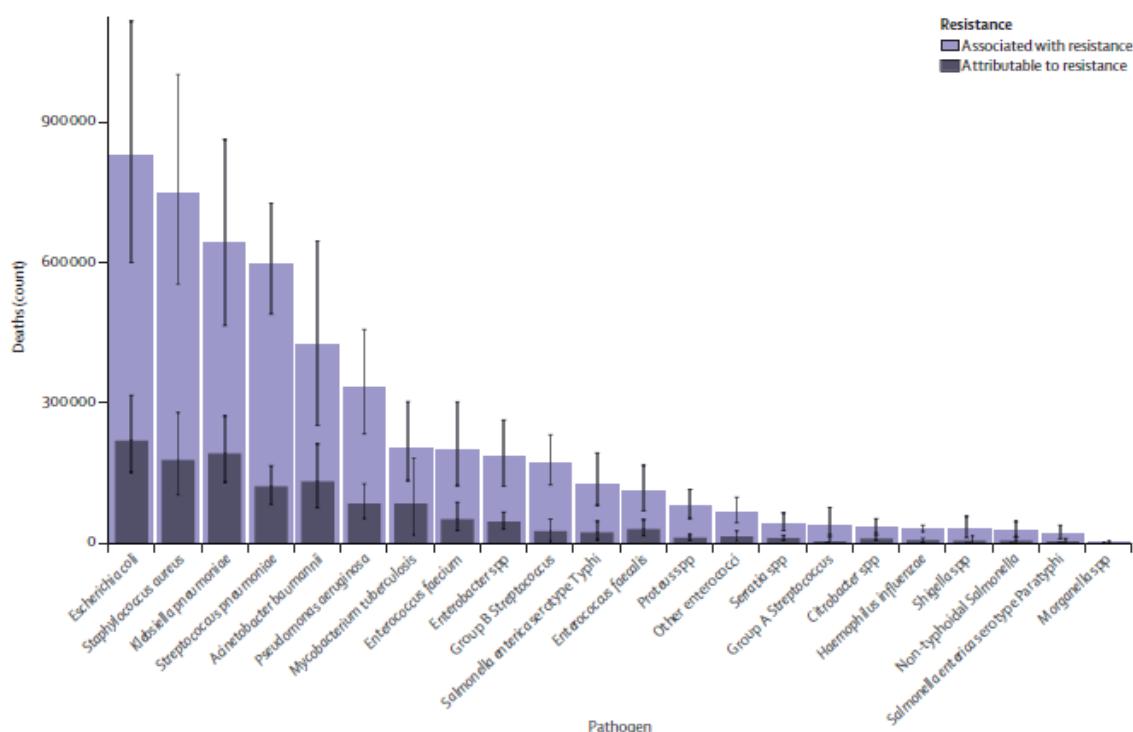
Na medicina veterinária, o uso de antimicrobianos pode ocorrer de forma terapêutica, metafilática, profilática e como promotores de crescimento (23), o que tem sido alvo de muitos debates, principalmente considerando que muitos dos antibióticos veterinários são os mesmos ou estruturalmente semelhantes aos utilizados na medicina humana (15). Assim, ressalta-se que o uso desses medicamentos, tanto em humanos quanto animais, predispõem a seleção de microrganismos resistentes em seus respectivos microbiomas (25), facilitando a transmissão de genes de resistência.

Quanto as principais bactérias multirresistentes, destacam-se *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, e estima-se que em 2019 esses seis patógenos foram responsáveis por mais de 250.000 mortes associadas à RAM, em âmbito global (1) (

Figura 2). Muitos desses patógenos também são associados à infecções em animais (26), o que ressalta o fator de saúde única da resistência bacteriana, em uma série de correlações entre múltiplos setores.

Embora a resistência possa ser reversível, costumeiramente se mantém em níveis elevados mesmo após interromper o uso do antimicrobiano, e nota-se que uma exposição única pode estimular a resistência em populações bacterianas comensais (11).

Figura 2 - Mortes globais (contagens) atribuíveis e associadas à resistência antimicrobiana bacteriana por agente patogênico em 2019



Fonte: Murray, CJL et al., 2022.

2.3 MECANISMOS DE FORMAÇÃO

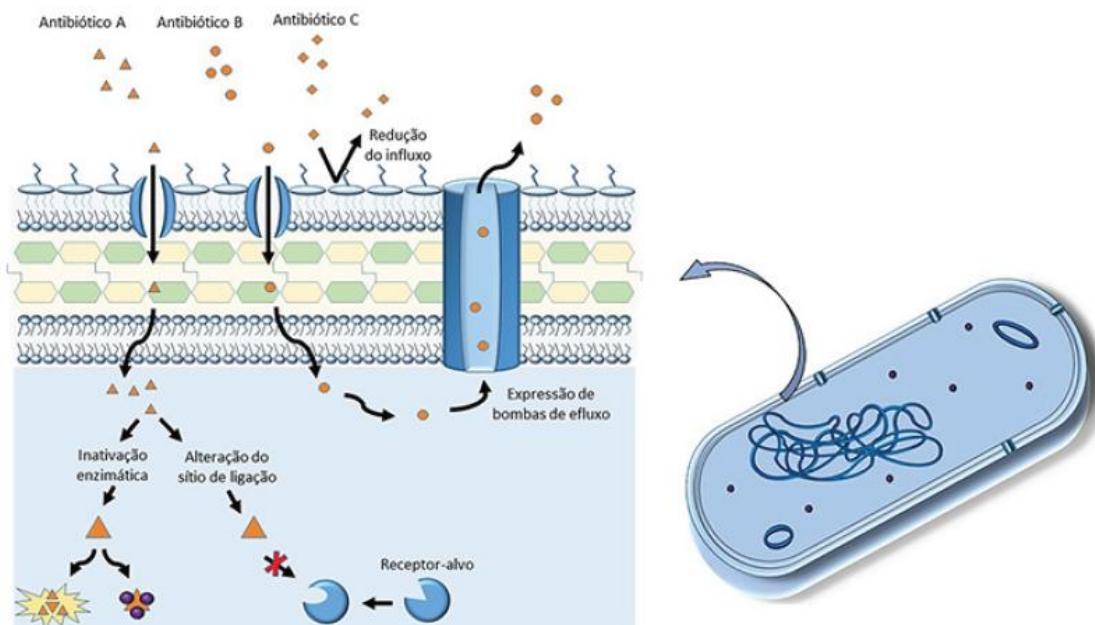
A resistência ocorre quando uma bactéria não é eliminada ou não tem seu crescimento inibido pelo medicamento, como deveria ocorrer, permitindo que estas cepas resistentes se multipliquem, colonizando um determinado ambiente (27). As bactérias podem escapar da ação dos antibióticos pela criação de uma série de mecanismos de resistência através de mutações genéticas, de forma que esses mecanismos continuem a surgir, se espalhar e ameaçar a capacidade de tratar doenças infecciosas comuns (28).

Sob um aspecto evolutivo, as bactérias utilizam de duas estratégias principais para desenvolverem mecanismos de resistência: mutações genéticas ou aquisição de DNA de outros microrganismos pela transferência horizontal de genes (THG)(5). Além disso, acredita-se que múltiplos fatores estão associados ao surgimento da resistência, ressaltando-se a pressão de seleção exercida pelas condições do meio, como também a proliferação e disseminação de clones multirresistentes (4). Vale ressaltar que por vezes há sobreposição de mecanismos, ocorrendo de forma conjunta, onde geralmente a THG ocorre como

meio de transmissão e propagação da resistência antimicrobiana (9,29).

Quanto as mutações, diversos são os mecanismos para a adaptação das bactérias, sendo classificados em três grupos principais: 1) Das que minimizam as concentrações intracelulares do antibiótico, por dificultarem a penetração da molécula, ou por promoverem o efluxo da mesma; 2) Das que modificam o alvo do antibiótico, por uma mutação genética ou por uma modificação estrutural; 3) Das que inativam o antibiótico, por hidrólise ou modificação (30) (Figura 3).

Figura 3 - Mecanismos de Resistência aos Antimicrobianos



Fonte: Nogueira, HS et al., 2016.

Primeiramente, a prevenção do acesso ao alvo, ocorre através da redução da permeabilidade das membranas da célula bacteriana ou reduzindo a entrada do antibiótico ou através de bombas de efluxo que transportam o agente antimicrobiano para fora da célula (4). As mudanças quanto ao alvo de ação do medicamento podem estar associadas às mutações, de forma que ainda permitam o desempenho da sua função normal, porém ou impeçam a ligação do antimicrobiano; ou ainda estejam associadas a mudanças estruturais de paredes e membranas da bactéria, alterando o local de ligação do medicamento (30,31). Além disso, a destruição ou inativação do antibiótico ocorre pela ação de

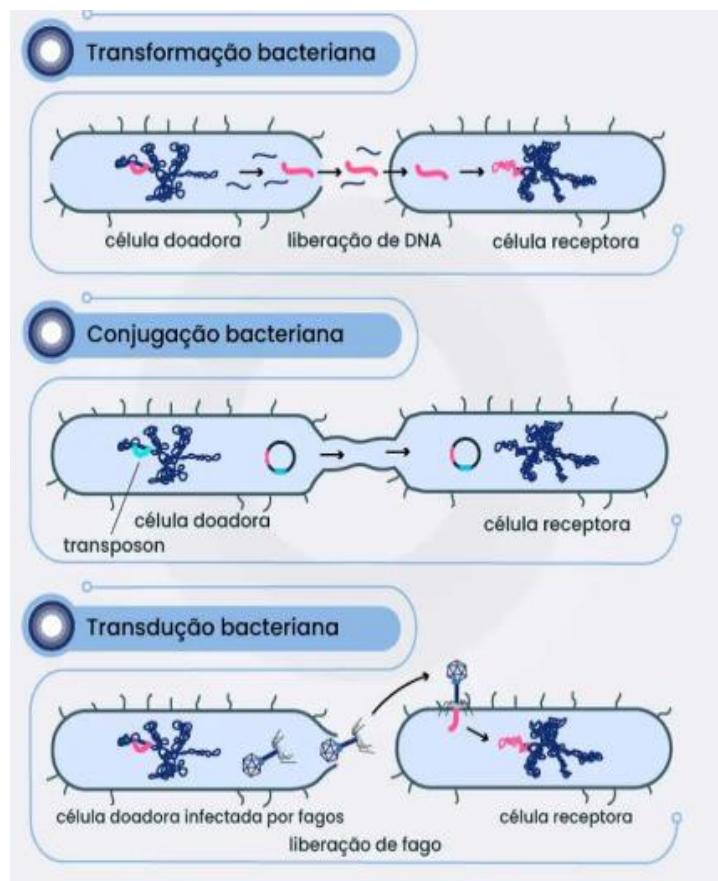
enzimas que podem causar ou a hidrólise do medicamento, inativando-o, ou até mesmo provocando alterações na estrutura química da molécula impedindo-a de ligar-se ao sítio de ação (30,32).

Já a aquisição da resistência a antibióticos atrelada à dinâmica de troca de material genético entre bactérias, caracterizada como transferência horizontal de genes, pode ocorrer independente de espécies e até mesmo entre bactérias vivas e mortas (32). Ademais, pode ocorrer transferência de determinantes genéticos intrínsecos de resistência para bactérias ambientais criando um “resistoma ambiental”, que se torna uma fonte de aquisição de genes de resistência para outras bactérias, inclusive patogênicas (10). A THG consiste em uma recombinação gênica, que ocorre quando um microrganismo recebe material genético de outro, de forma que passará a apresentar características desse novo gene adquirido (32). Ocorre por meio de três mecanismos: conjugação, transdução e transformação (Figura 4).

- Conjugação: células bacterianas entram em contato direto e trocam fragmentos de material genético usualmente através de elementos genéticos móveis, como plasmídeos e transposons, que servem como carreadores da informação genética (9,33).
- Transdução: ocorre através da disseminação por bacteriófagos (vírus que infectam bactérias), onde o material genético da bactéria doadora fica armazenado e posteriormente é transferido para outra bactéria durante a nova infecção do vírus (29,33).
- Transformação: é o tipo mais simples de THG, no qual as bactérias absorvem plasmídeos ou DNA livre no ambiente, liberados após a lise de um organismo, e os incorporam ao próprio material genético (9,34).

Destaca-se que a aquisição de resistência pela bactéria geralmente está associada a custo biológico, expresso em menor taxa de crescimento, virulência, capacidade competitiva e menor aptidão que anteriormente, de forma que a magnitude do custo biológico irá determinar a estabilidade e reversibilidade da resistência (10,35). Ou seja, se os custos de aptidão associados à resistência foram pequenos, pode ser necessário um longo período de tempo para se observar alterações biologicamente significativas no padrão de resistência (36).

Figura 4 - Mecanismos de transferência horizontal de genes



Fonte: Hospital Israelita Albert Einstein, 2022.

Ressalta-se ainda o mecanismo de formação de biofilme, uma comunidade de microrganismos fortemente aderidos a uma superfície por uma combinação de compostos como polissacarídeos, proteínas e DNA, de forma que dificulta a erradicação dos agentes em questão (37). Geralmente, infecções onde há a produção de biofilme tendem a se tornarem crônicas, por gerar tolerância aos antimicrobianos, na qual os microrganismos suportam concentrações de antimicrobianos até mil vezes maiores do que a Concentração Inibitória Mínima (CIM), o que pode estar atrelado a resistência antimicrobiana (38).

A rapidez com que a resistência se manifesta depende de fatores tais como o microrganismo, o fármaco e o mecanismo de resistência (11). Além disso, destaca-se a possibilidade da resistência cruzada, na qual a exposição ao fármaco pode selecionar a resistência de outro fármaco relacionado (um gene

confere resistência a mais de um agente antimicrobiano), culminando no fenômeno de co-seleção, no qual há a seleção de um gene resistente mesmo na ausência do composto a qual se confere a resistência (13).

2.4 FATORES PREDISPONENTES

A resistência antimicrobiana é um problema com múltiplas etiologias, considerando os diversos empregos dos antimicrobianos em diferentes áreas. Porém não há dúvidas que o uso excessivo e equivocado desses medicamentos, de forma geral, é um dos fatores mais significativos atrelados à resistência bacteriana (39). Assim, estudos comprovam que o consumo total de antibióticos está diretamente correlacionado com a ocorrência da resistência (40), da mesma forma que períodos prolongados de exposição e contato prévio ao antibiótico estão associados a maiores riscos de resistência em detrimento de períodos de exposição mais curtos (11).

Apesar do uso dos antimicrobianos, por si, aumentar a pressão de seleção em um ambiente predispondo à resistência, esse fenômeno se amplia expressivamente quando os mesmos são utilizados de forma incorreta. Com base nisso, a forma que estes medicamentos são utilizados na medicina humana e veterinária, considerando objetivos, doses, duração da terapia e combinações impróprias de antibióticos, pode ter um impacto significativo no surgimento e disseminação da resistência bacteriana (23,27).

Ainda atrelado ao uso indiscriminado dos antimicrobianos temos a automedicação e excesso de prescrições, onde há uso abusivo destes medicamentos até mesmo para infecções virais e febre idiopática, expondo a microbiota a essas substâncias que posteriormente também serão eliminadas no ambiente, predispondo à resistência (41). Assim, nota-se a deficiência nos métodos de diagnóstico disponíveis e/ou utilizados, de forma que o diagnóstico clínico inadequado está intimamente relacionado à resistência, por culminar no uso de antimicrobianos quando estes não são realmente necessários (42), falha essa que pode ser observada também na medicina veterinária.

Há ainda certo grau de desconhecimento da população em geral sobre as complicações provocadas pelo uso inadequado dos antimicrobianos, incluindo a automedicação (43). Em paralelo, nota-se certa desinformação sobre

o descarte adequado de resíduos de antibióticos, havendo comumente o descarte inadequado no lixo doméstico e esgotos, com poucos estudos sobre o impacto deste sobre a pressão seletiva a genes resistentes (20). A falta de educação e conscientização da população e dos profissionais da saúde, assim como a falta de medicamentos eficazes para o tratamento de infecções por bactérias multirresistentes, contribuem para a emergência e disseminação da RAM entre o meio ambiente, os animais e seres humanos (44).

Na medicina veterinária, de forma semelhante, os antimicrobianos também são amplamente utilizados, muitas vezes de forma incorreta ou até mesmo desnecessária (45) o que ressalta a necessidade de aprimoramento no diagnóstico clínico. Estudos indicam que a medicação de animais por proprietários é muito comum, a qual, segundo Zilke et. al (2018), dos 180 responsáveis entrevistados, mais da metade declarou medicar os animais sem orientação, onde 11% (21 animais) dos 198 cães avaliados e 23% (15 animais) dos 69 gatos avaliados, estavam sob tratamento com antibióticos no momento da consulta, sem que houvesse a prescrição por médico veterinário (46). Esses dados reiteram a preocupação intrínseca à comercialização de antimicrobianos veterinários como medicamentos de venda livre, o que possibilita a aquisição e aplicação pela população leiga, sem orientação profissional. Dessa forma, o uso inadequado de antimicrobianos na veterinária, atrelado à coabitacão e interação entre donos e animais pode facilitar o desenvolvimento e transmissão de microrganismos multirresistentes a antibióticos (20).

No que tange à produção animal, os antimicrobianos não são usados apenas para tratar doenças, mas também para prevenir infecções e estimular o crescimento dos animais (42). O uso excessivo principalmente de antibióticos de amplo espectro, assim como o uso de antimicrobianos em subdoses como promotores de crescimento, tem sido assiduamente correlacionadas ao surgimento da resistência bacteriana (27), sendo foco de pesquisas e discussões, de forma que serão tratados mais profundamente adiante.

Além disso, a contaminação biológica do ambiente por múltiplas atividades, assim como o uso de certos desinfetantes (como cloro, amônia quaternária, etc), biocidas e metais pesados, podem estimular o surgimento da resistência por aumentar a pressão de seleção (19). Há indícios que a contaminação do solo por alguns metais como cobre e zinco, usados para tratar

doenças em plantas e presentes em resíduos animais e humanos, podem promover o processo de co-seleção por apresentarem propriedades antimicrobianas, resultando na resistência aos íons em questão e a antibióticos (47).

2.5 IMPACTOS DA PRODUÇÃO ANIMAL

O crescimento da população mundial tem impactado na demanda por alimento, de modo que para atender essa procura, os sistemas de produção animal têm se intensificado constantemente, o que pode resultar em ambientes favoráveis para o surgimento e propagação de doenças infecciosas entre os animais. Isto tem acarretado na maior utilização de antimicrobianos, para tratar e prevenir doenças, assim como para acelerar o crescimento dos animais (48). Enquanto a produção de animais sem a utilização desses produtos ainda é utópica, o consumo de antimicrobianos pela cadeia tem se mostrado alarmante, pois estima-se que cerca de 73% de todos os antimicrobianos produzidos em escala global são utilizados na rede de produtos de origem animal (49). Assim, o uso de antibióticos nas explorações agrícolas tem sido associado como o principal fator de risco para a RAM (50).

Dentre os usos destes medicamentos na produção, mais especificamente na bovinocultura, temos o uso terapêutico, metafilático, profilático e como promotores de crescimento. O uso terapêutico está associado ao tratamento, usualmente individual, de animais apresentando infecções bacterianas. A metafilaxia consiste no tratamento de rebanho de animais com alto risco para desenvolver determinada doença, muito empregada quando há o desafio do complexo doença respiratória bovina (DRB), utilizando um antimicrobiano injetável de amplo espectro e ação prolongada, preferencialmente em dose única, com o objetivo de reduzir a carga de patógenos, reduzindo as taxas de morbidade e mortalidade (51). Já na profilaxia, se utiliza os antimicrobianos com o intuito de prevenir doenças bacterianas, como após procedimentos cirúrgicos. Independente da forma de utilização, podem ser relacionados à RAM por haver a exposição da microbiota animal a esses componentes, assim como liberação de resíduos no ambiente, de forma que o uso deve ser avaliado com cautela (23).

Já o uso de antimicrobianos como promotores de crescimento, assunto

polêmico e foco de constantes avaliações, consiste na utilização destes medicamentos em doses subterapêuticas como suplemento na dieta dos animais, com o objetivo de aumentar as taxas de crescimento e conversão alimentar (11). Essa técnica tem sido amplamente utilizada na produção animal, não apenas na cadeia bovina, mas também suína e avícola, considerando que propicia incremento na eficiência produtiva por permitir produzir maior quantidade de carne com menor número de animais, representando assim uma vantagem econômica (52). Dentre os aditivos antimicrobianos utilizados na nutrição animal, há os ionóforos e antibióticos não ionóforos (como virginamicina), onde estima-se que 80% destes aditivos são ionofóros (como monensina, lasalocida etc.) que por sua vez não são utilizados na medicina humana (15). Ainda há controvérsias sobre a relação do uso destes medicamentos com o desenvolvimento da RAM, pois se questiona quanto há de resíduos antibióticos nos produtos de origem animal e nos dejetos, considerando o nível de administração. Porém, baseado no princípio da precaução, a utilização de antimicrobianos como promotores de crescimento, incluindo classes não utilizadas na medicina humana, é fortemente contraindicada pelos órgãos de saúde internacionais e foi proibida na Europa em 2006 (53). No Brasil, o Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA) ao longo dos anos vem restringindo a utilização de alguns antimicrobianos como aditivos melhoradores de desempenho, dentre eles as tetraciclinas, penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, sulfonamidas, eritromicina, espiramicina, colistina, tilosina, lincomicina e tiamulina, por serem medicamentos importantes na medicina humana, atendendo as recomendações da OMS (54).

Visando a maior produtividade, os bovinos tem sido expostos a novos tipos de ambientes, por vezes com maior concentração de animais, dietas altamente energéticas, manejos frequentes, transportes e diversos outros fatores que comprometem a homeostase, gerando estresse e afetando a saúde e desempenho dos rebanhos, observando menor capacidade de ação do sistema imune e por conseguinte, causando o adoecimento dos animais (55). Assim, por vezes os antibióticos são usados como substitutos baratos à implementação de medidas de higiene e prevenção, que poderiam evitar infecções nos animais (49).

Tal qual ocorre na medicina humana, na veterinária a utilização de

antimicrobianos também ocorre devido a uma deficiência diagnóstica, onde principalmente à campo, exames laboratoriais e complementares costumam ser escassos e pouco acessíveis, resultando no uso desses medicamentos mesmo sem real necessidade (23). Nesse sentido, a utilização de antibióticos de amplo espectro acaba sendo alternativa comum na ânsia de debelar a infecção, considerando que a identificação do agente e do perfil de sensibilidade é uma prática rotineiramente negligenciada (56).

Paralelamente, o uso terapêutico de antimicrobianos na bovinocultura usualmente ocorre de forma inadequada, sem a prescrição médica veterinária, resultando na utilização de dosagem e posologia indevidas, culminando no acúmulo de resíduos nos produtos destinados ao consumo humano, fatos que contribuem com o desenvolvimento da RAM (57). Como citado previamente, a comercialização desses medicamentos no Brasil ocorre de forma livre, dessa forma, é frequente encontrar antibióticos nas propriedades, o que propicia o uso indiscriminado destes fármacos. Uma pesquisa realizadas com base na aplicação de questionários a 22 produtores rurais na região Noroeste do Rio Grande do Sul reitera essa questão, onde 90,91% (20) dos entrevistados relataram possuir antibióticos de uso veterinário em casa; 13,64% (3) afirmaram que aplicam a medicação com base no próprio conhecimento; e 86,36% (19) declararam que solicitam indicação, sendo que destes 4,55% (1) solicita orientações do atendente da loja agropecuária e 27,27% (6) questiona a um “prático”, e apenas 9,09% (2) procuram um Médico Veterinário (23).

Estudos indicam que a via de administração de antimicrobianos pode estar correlacionada com o desenvolvimento da RAM, onde nota-se maior número de bactérias e genes resistentes no trato intestinal quando há administração oral em detrimento às medicações injetáveis (58). Isso comprova que a pressão de seleção exercida sobre a terapia no microbioma é influenciada pela farmacocinética de cada medicamento, como suas taxas de absorção e metabolização, meia vida de eliminação, distribuição tecidual e via de excreção (40).

Ainda que sob a orientação veterinária e realizado adequadamente, o uso de medicamentos tende a gerar resíduos nos alimentos de origem animal, como leite e carne, onde a exposição a esses pode gerar efeitos agudos e crônicos para a saúde humana, dos quais a RAM é o mais preocupante (59). Ao

consumir esses produtos, a exposição constante ao fármaco residual pode provocar uma seleção de bactérias da microbiota humana, acelerando o desenvolvimento da resistência (60). Assim, ao utilizar antibióticos em animais destinados a produção de alimentos de origem animal, deve atentar-se e respeitar adequadamente o período de carência de cada medicamento, que pode oscilar conforme a formulação, via de administração e espécie animal tratada, para que os resíduos presentes estejam abaixo do limite máximo preconizado pela ANVISA, de forma a minimizar os riscos à saúde pública (55,60).

Nesse sentido, o descarte de frascos de antimicrobianos, assim como perfurocortantes utilizados para administração, também deve ser uma preocupação sob o aspecto da RAM. Ao considerar pequenas propriedades, a realidade é que a maioria dos produtores realiza o descarte destes materiais no lixo comum ou fazem aterro na propriedade (23), o que pode levar a contaminação ambiental, de solo e recursos hídricos, aumentando a pressão de seleção para resistência. Segundo o protocolo de Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde preconizado pela Anvisa, estas embalagens devem ser descartadas como lixo hospitalar, seguindo a classificação de risco preconizada para destinação adequada (61).

Quanto as doenças que acometem os rebanhos bovinos, a mastite é um dos principais problemas em gado leiteiro, sendo responsável por significativos prejuízos econômicas no setor produtivo (62). Dentre as diversas causas de mastite, a infecção bacteriana é a mais frequente (63), de forma que as principais estratégias terapêuticas são baseadas na antibioticoterapia, predispondo assim a resistência bacteriana e portanto, sendo alvo de numerosas pesquisas. As recomendações atuais para o tratamento da mastite são baseadas nos resultados dos isolamentos microbiológicos, permitindo identificar quais são os patógenos prevalentes e a origem dos mesmos, orientando uma terapia mais assertiva, ainda mais quando associado à avaliação do perfil de resistência antimicrobiana dos agentes isolados (64), considerando que além de ser uma questão de saúde pública, a presença da resistência dificulta o tratamento das enfermidades nos animais.

Além disso, é importante reiterar que nem toda mastite precisa de tratamento antibiótico, a depender da presença ou não de bactérias e do agente

isolado (65). Considerando que alguns casos são autolimitantes, nos quais o sistema imune consegue debelar a infecção, sem a necessidade da terapia antimicrobiana, sendo essas as premissas do tratamento seletivo, reduzindo os custos e o nível de resíduos medicamentosos, importante sob a ótica da saúde pública (66).

Porém, avaliando o cenário de pequenas propriedades leiteiras, nota-se que a maioria dos produtores costuma tratar os animais sem a realização prévia de culturas microbiológicas (23), utilizando antimicrobianos de amplo espectro, baseando-se em suas experiências prévias e optando por medicamentos de baixo custo, que podem não ser eficientes para eliminar a infecção (65), além de muitas vezes não haver um controle de antimicrobianos empregados nas propriedades (64), sendo situação crítica na conjuntura da RAM. Com base nisso, foram desenvolvidos programas de cultura microbiológica de leite para serem realizados em fazendas, que consistem em técnicas laboratoriais simplificadas, utilizando placas cromogênicas, para identificar agentes causadores de mastite, com resultados obtidos em torno de 24h após a inoculação, possibilitando o tratamento seletivo e consequentemente o uso racional de antimicrobianos (67). Estudos indicam que a implantação deste sistema reduziu o uso de antimicrobianos em cerca de 28%, diminuindo também o custo dos casos clínicos em cerca de 10,4% através da identificação de casos que não necessitam de terapia antibiótica e pelo leite que deixou de ser descartado (68). Porém, pouco se comenta sobre o descarte das placas cromogênicas utilizadas, sendo uma grande preocupação no que tange a resistência antimicrobiana, visto que apresentam meios que propiciam o crescimento de bactérias, de forma que podem ser carreadoras de microrganismos, com potencial transmissão de genes de resistência.

Em contrapartida temos o leite de descarte, que consiste no leite não comercializável, devido a doenças como mastite, problemas sanitários, tratamentos com antibióticos e/ou outros medicamentos, colostro ou leite de transição, sendo um importante problema de resíduo nas fazendas (69). Estudos realizados em 286 propriedades leiteiras no estado de Goiás indicam que mesmo em pequenos sistemas de produção sem assistência veterinária, em 95,8% das propriedades há o descarte do leite após o uso de medicamentos, demonstrando um conhecimento geral dos produtores sobre a questão, porém observaram que

o descarte por vezes era realizado por menor tempo do que o recomendado e/ou de forma incorreta, ressaltando que o descarte deste leite é um desafio em todas as propriedades pois não há métodos adequados para reduzir o risco de seleção de bactérias resistentes (70).

É comum observar o uso de leite de descarte na alimentação de bezerros, principalmente em pequenas propriedades, numa tentativa de reduzir os prejuízos econômicos. Porém, estudos indicam que essa prática pode contribuir para a seleção de microrganismos resistentes na microbiota intestinal, culminando com a presença de estirpes resistentes nas fezes destes animais, promovendo e disseminando a resistência antimicrobiana (71). Diante disso, acredita-se que uma alternativa seria a pasteurização do leite antes de ser ofertado aos animais, por ser eficaz na eliminação de agentes patogênicos, e portanto a RAM (13). Porém essa prática tem sido controversa, pois pesquisas indicam que este processamento pode não ser tão eficiente, observando-se que ainda pode haver presença de cepas resistentes nas fezes de animais que recebem leite de descarte pasteurizado (72).

É importante salientar que a utilização do leite de descarte *in natura*, para produção de derivados lácteos, como queijos artesanais, pode ser importante veículo de transmissão de resistência antimicrobiana para a cadeia alimentar, de forma que não deve ser incentivada (73). Paralelamente, a utilização de leite com resíduos antimicrobianos pode afetar as culturas lácticas utilizadas na cadeia de processamento do leite e produção de derivados lácteos, causando prejuízos econômicos (74).

Além disso, o descarte de resíduos da cadeia produtiva, como água, leite, dejetos e matéria orgânica em geral, quando contaminados com resíduos de medicamentos, também é uma questão a ser avaliada com cautela, pois o descarte inadequado de leite e dejetos com resíduos de medicamentos juntamente com águas residuais, pode causar contaminação do solo e lençóis freáticos (70). Estudos identificaram a presença de cepas de *E. coli* resistentes no material utilizado como cama de vacas leiteiras estabuladas, o que reforça a potencial relevância ambiental na manutenção e difusão da resistência antimicrobiana (75) e também ressalta a importância do destino adequado para esses dejetos, visto que muitas vezes são utilizados como adubo orgânicos em pastagens e culturas, com potencial transmissão fatores de resistência. Contudo,

pesquisas indicam que genes resistentes podem permanecer no solo mesmo após um ano de terem sido adubados com estrume (76).

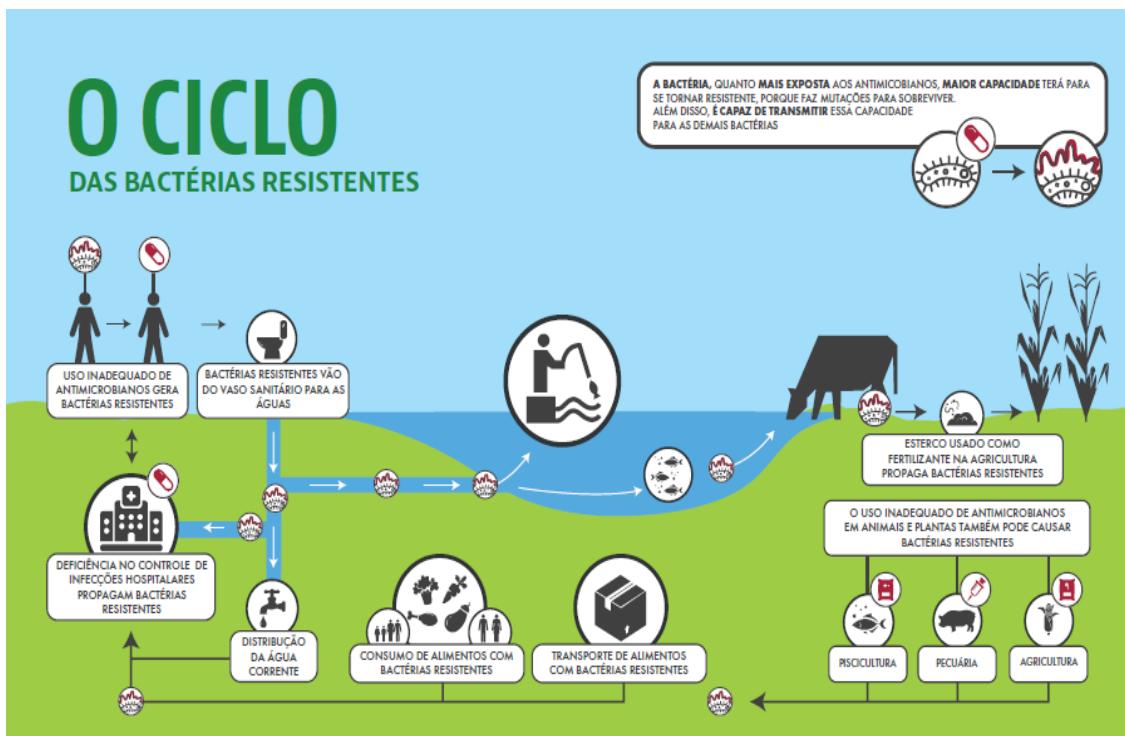
O tipo de ambiente de produção, assim como a proximidade com outros sistemas de produções de alimento e cursos de água, também impactarão na disseminação da RAM, como por exemplo sistemas de criação extensivas, que tendem a ter diferentes variáveis ambientais em relação aos sistemas de produção intensiva (13). Assim, a pressão de seleção no ambiente vai depender, dentre outros fatores, das concentrações de resíduos antimicrobianos nos dejetos e o tempo que estes permanecem no ambiente.

2.6 TRANSMISSÃO

A cadeia de transmissão e disseminação da RAM é complexa, devido à sua multicausalidade (Figura 15). A transmissão para humanos inclui vias diferentes, por contato direto entre seres humanos ou com animais, sejam eles de produção ou estimação, e contato indireto através da propagação por alimentos e no ambiente (13,48). Porém, é importante ressaltar que seres humanos, animais, água e ambiente são considerados reservatórios para a RAM, onde pode haver a transmissão de genes de resistência antimicrobiana entre e dentro destes reservatórios (5), evidenciando a complexidade da problemática.

Com base nisso, considera-se que viver em ambientes rurais e o contato com animais de produção como fatores de risco para a RAM (11), indicando um caráter ocupacional da resistência onde trabalhadores rurais estão mais propensos a contrair bactérias resistentes. Estudos recentes com trabalhadores da suinocultura indicaram que mesmo de forma transitória, a microbiota das mãos destes trabalhadores pode carrear bactérias multirresistentes presentes na granja (77), de forma que podem disseminá-las para outros ambientes. O mesmo pode ser extrapolado para outras áreas da produção animal e até mesmo para a classe médica veterinária, que por terem contato direto e constante a pacientes doentes e drogas antimicrobianas, acabam sendo expostos a uma maior pressão de seleção, predispondo o surgimento de resistência em bactérias da microbiota humana, como *Staphylococcus aureus* (78) e, por vezes, servindo como veiculadores de agentes de resistência.

Figura 5 - O ciclo das bactérias resistentes



Fonte: Organização Pan-Americana de Saúde, 2020.

Quanto a contaminação dos ambientes de produção alimentar, pode ocorrer de diferentes formas, como através dos efluentes dos ambientes de produção de animais (chorume, estrume), efluentes e resíduos de instalações de processamento de produtos (como abatedouros), efluentes de estações de tratamento de águas urbanas e hospitalares, e ainda, resíduos orgânicos de origem humana (13). Os efluentes de estações de tratamento de águas urbanas estão entre as principais fontes antropogênicas (aqueles produzidas pelo homem) de antibióticos disseminados ao ambiente, onde o processamento destes dejetos cria um ambiente que predispõem a disseminação da resistência por possibilitar o contato de bactérias com resíduos de antimicrobianos em concentrações subinibitórias (79). Assim, o fato de que a seleção de bactérias resistentes pode ocorrer sob concentrações de antibiótico inferiores do que as inibitórias, reforça a ideia de que a resistência pode surgir em múltiplos ambientes e não apenas em ambientes hospitalares (10).

Nesse contexto, produção de alimentos de origem vegetal também pode ser fonte de disseminação da RAM, considerando que pode haver a contaminação de frutas, legumes e outros alimentos vegetais com bactérias resistentes em qualquer fase da cadeia alimentar, da produção ao consumo.

Ainda previamente a colheita destes alimentos, pode haver a contaminação através do solo, fertilizantes orgânicos e biocidas, e pelas águas utilizadas para irrigação (80).

Há indícios de que materiais contaminados, presença de animais selvagens, roedores e artrópodes podem contribuir para a transmissão da resistência antimicrobiana (13), em um patamar ainda pouco descrito, considerando que atuariam como fômites e vetores, veiculando agentes resistentes.

Embora existam múltiplas vias de transmissão de RAM, pouco se sabe sobre a relevância destas numa escala populacional, devido a falta de conexão dos conhecimentos sobre a probabilidade de aquisição e frequência de exposição (81). Considerando o contato direto, nota-se possível bidirecionalidade da transmissão, onde bactérias resistentes podem ser transmitidas dos seres humanos aos animais, porém, de forma geral ainda é incerto predizer a frequência com que ocorre a transferência de fatores de resistência em condições reais e quais seriam os fatores determinantes para tal (11).

2.7 PLANOS DE CONTINGÊNCIA

Considerando a magnitude desta problemática, órgãos governamentais em âmbito mundial vêm discutindo o tema constantemente, propondo medidas para conter a resistência antimicrobiana. Em nível internacional, estados membros da OMS adotaram em 2015 o Plano de Ação Mundial Sobre a Resistência aos Antimicrobianos, baseado no conceito de Saúde Única, propondo uma força tarefa mundial através da colaboração entre a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO), Organização Mundial da Saúde Animal (OIE) e Organização Mundial da Saúde (OMS) (48). O plano estipula metas e preconiza que os Estados Membros, considerando suas realidades, particularidades e prioridades, tomem as medidas necessárias para assegurar a capacidade de tratar e prevenir doenças infecciosas. O documento foi revisto em 2021, avaliando o progresso no cumprimento das metas e propondo novas ações para melhoria, considerando a questão como crise global que além do impacto econômico, põe em perigo o desenvolvimento sustentável

(82).

Diante da proposta de 2015, em nível nacional foi proposto em 2016 o PAN-BR, Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única, com vigência prevista para cinco anos, com objetivos a serem implementados no período de 2018 a 2022. Este plano é baseado na colaboração entre o Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA); Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC); Ministério das Cidades; Ministério da Educação e Cultura (MEC) e Ministério do Meio Ambiente (MMA) (83). Nele já definição dos objetivos, intervenções estratégicas e atividades a serem realizadas em caráter multidisciplinar, com o objetivo de conter a RAM no país (55).

Em convergência, o MAPA criou em 2016 uma Comissão responsável sobre Prevenção da Resistência aos Antimicrobianos em Animais (CPRA), sendo uma comissão multissetorial que visa planejar, acompanhar e avaliar a implementação das atividades estabelecidas. Posteriormente, em 2018 o MAPA publicou o Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no âmbito da Agropecuária (PAN-BR Agro), que foi integrado ao PAN-BR, tendo sua segunda edição lançada em junho de 2023. O plano possui ações específicas a serem desenvolvidas pelo setor agropecuário no combate a RAM, visa a educação sanitária, estudos epidemiológicos, vigilância e monitoração de agentes antimicrobianos e padrão de resistência, reforço quanto a prevenção de moléstias infecciosas e aplicação de medidas de controle e promoção do uso racional destes agentes antimicrobianos (27).

Paralelamente, como forma de garantir a sustentabilidade das ações de enfrentamento à RAM na esfera do MAPA, foi instituído o Programa Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos na Agropecuária (AgroPrevine) (55). Este programa tem como objetivo avaliar riscos, tendências e padrões de ocorrência na disseminação da resistência aos antimicrobianos através dos alimentos de origem animal da cadeia produtiva brasileira, provendo dados para análise de risco quanto a saúde humana e animal, embasando decisões de políticas públicas e ações para prevenção e contenção da RAM nesta cadeia (84). Em anuência, em 2021 foi instituído o AgroMonitora, um serviço atrelado ao AgroPrevine, criado diante do compromisso assumido com a

implementação de um programa de vigilância e monitoramento da resistência aos antimicrobianos no âmbito da agropecuária, presente no PAN-BR-Agro. O AgroMonitora busca reunir informações sobre a venda de antimicrobianos de uso veterinário, com dados fornecidos pelas empresas detentoras dos registros desses medicamentos, com o intuito de monitorar o uso de antimicrobianos em animais (85).

Além disso, desde 2005 a OMS atualiza a lista de antibióticos de importância crítica e de alta prioridade na medicina humana, reiterando que o uso desses também ocorre na medicina veterinária. Os medicamentos são classificados em três categorias de acordo com sua importância na medicina humana, sendo: criticamente importantes, muito importantes e importantes. Esta lista visa facilitar o gerenciamento da RAM, preconizando que os antimicrobianos, principalmente aqueles de importância crítica, sejam usados com cautela na medicina humana e veterinária (55). A última revisão desta lista foi publicada em 2019, para ser utilizada como referência para priorizar estratégias de uso racional e gestão de riscos para conter a RAM, de forma que a categorização é baseada em mecanismos de resistência e não na classe farmacológica do medicamento (86). De acordo com a OMS, o antimicrobiano é considerado como criticamente importante quando é a única terapia disponível para tratar infecções graves em humanos ou quando é utilizado para tratamento de infecções humanas causadas por bactérias transmitidas por fontes não humanas (como alimentos ou animais) ou bactérias que podem adquirir genes de resistência de fontes não humanas (87).

Similarmente, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) publicou em 2019 uma lista de categorização de antibióticos para uso em animais, como uma resposta ao pedido da Comissão Europeia de atualizações do conhecimento científico sobre o impacto do uso dos antibióticos em animais sobre a saúde pública. Este documento é baseado na lista de antimicrobianos criticamente importantes reportada pela OMS, sendo que a sua versão mais recente publicada em 2019 encoraja que veterinários utilizem estas informações no momento de considerar a terapia antibiótica a ser prescrita, avaliando as quatro categorias descritas (88):

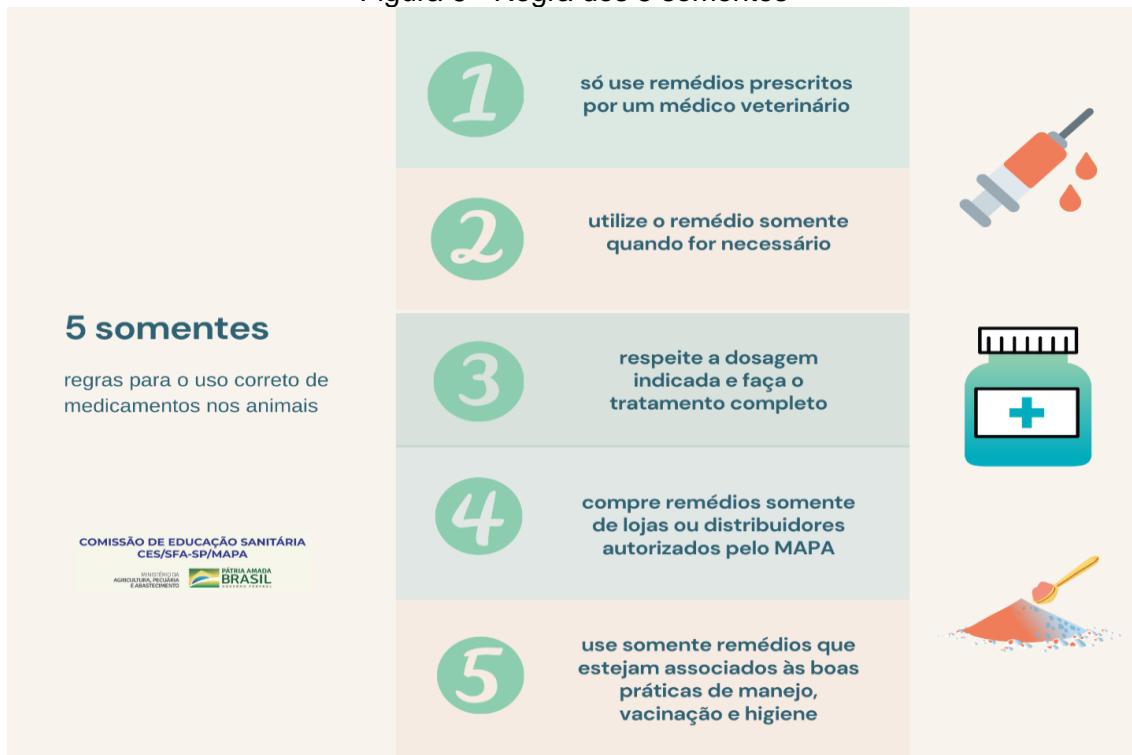
- Categoria A – Evitar: essa categoria inclui classes de antimicrobianos não autorizadas na medicina veterinária, mas

utilizados na medicina humana, além de substâncias que não podem ser utilizadas em animais destinados a produção de alimentos enquanto não houver limites máximos de resíduos estabelecidos.

- Categoría B – Restringir: essa categoria inclui substâncias consideradas pela OMS como substâncias de ação clínica prioritária. Alocados nessa categoria estão as quinolonas, cefalosporinas de terceira e quarta geração e polimixinas. Devem ser utilizados apenas para o tratamento de condições clínicas específicas quanto não houverem antibióticos de uma categoria inferior que possam ser eficazes, baseando-se idealmente em testes de antibiograma.
- Categoría C – Atenção: categoria que inclui substâncias que existem moléculas alternativas na medicina humana, mas poucas alternativas na medicina veterinária; além de classes de antibióticos que podem selecionar resistência à alguma substância da categoria A. Devem ser utilizados apenas quando não houver nenhuma molécula da categoria D que seja clinicamente efetiva.
- Categoría D – Prudência: é a categoria de menor risco, embora se reconheça que estes antibióticos também impactem o desenvolvimento e propagação da resistência, principalmente pela co-seleção. Assim, a recomendação para uso destes é baseada nos princípios de utilização prudente e responsável.

Ações educativas também vêm sendo utilizadas como estratégias no combate a RAM, como por exemplo a campanha mundial de conscientização sobre o uso racional de antibióticos para o tratamento de infecções em animais, promovida pela Organização Mundial de Saúde Animal, chamada de Regra dos cinco “somentes” (Figura 6), voltada não apenas para médicos veterinários, mas para a sociedade como um todo, reforçando regras que devem ser seguidas para o uso prudente e consciente dos antimicrobianos (55).

Figura 6 - Regra dos 5 somentes



Fonte: Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA), 2021.

2.8 MEDIDAS DE CONTROLE

A RAM é a maior problemática multicausal que necessita de soluções numa abordagem de Saúde Única, necessitando de ações sob diferentes níveis (humanos, animais e ambientais), mas que ainda precisa de investimentos sob a ótica da promoção global da saúde, em investigação, desenvolvimento e epidemiologia, para melhor compreensão da questão, propondo medidas de controle mais eficazes (27). Embora os planos de ação oscilem muito conforme o país e região, considerando as particularidades locais, o objetivo principal é comum: combater a RAM através da utilização racional dos antimicrobianos, do aumento de protocolos para prevenir doenças e do desenvolvimento de novas alternativas aos antibióticos (28). Porém, nenhum governo ou organização de qualquer país pode resolver a questão de forma independente, necessitando de ações coordenadas entre diversos setores numa colaboração orquestrada (5), envolvendo perspectivas clínico-biológicas, socioeconômicas e políticas (20).

Considerando que os antimicrobianos são cruciais para tratar doenças infecciosas, é primordial que a eficácia dos antibióticos disponíveis seja preservada, considerando que o desenvolvimento de novas drogas seguras e

eficientes não acompanha a velocidade de evolução da resistência bacteriana (39). Incentivos ao mercado farmacêutico não têm sido suficientes para preencher essa lacuna na inovação, que se deve principalmente às exigências regulatórias impostas pelo poder público, evidenciando esforços cada vez menores na descoberta de novas moléculas antimicrobianas (48). Porém, é notório que pesquisas para o desenvolvimento de novos fármacos são complexas, necessitando de muito tempo e recursos financeiros, de forma que por vezes é mais lucrativo para indústrias farmacêuticas investirem em fármacos para o tratamento de doenças crônicas do que em antimicrobianos, que normalmente são utilizados por um menor período de tempo (39). Assim, investimentos públicos em pesquisas para desenvolvimento e busca de moléculas antimicrobianas devem ser continuamente implementados como estratégia de combate à RAM.

Em contrapartida, fontes naturais como plantas com atividade antimicrobiana ainda permanecem pouco exploradas, sendo um nicho em potencial para futuras pesquisas (41). O uso de plantas medicinais tem se mostrado como opção para tratamento e prevenção de doenças, com destaque para o baixo custo e fácil acesso (89). Semelhantemente, o sinergismo entre princípios ativos tem demonstrado efeito benéfico no combate a infecções, embora ainda necessite de conhecimentos mais aprofundados (39).

Na produção animal, diversas alternativas têm sido propostas visando reduzir o uso de antimicrobianos, como por exemplo a utilização de prebióticos e probióticos (que modulam a microbiota intestinal competindo com agentes patogênicos), utilização de sais orgânicos (alteram o pH do meio, dificultando a sobrevida dos microrganismos), a fagoterapia (vírus que invadem bactérias específicas, eliminando-as), a terapia fotodinâmica e ozoniterapia (90). Similarmente, estudos indicam a eficácia de óleos essenciais como antibacterianos naturais para conservação de alimentos, (91) o que pode ser mais uma estratégia em potencial para o combate da RAM.

Porém, medidas simples a serem implantadas no âmbito da produção animal também podem impactar no controle da RAM, como ações que estejam pautadas na prevenção de doenças, incluindo melhores condições de higiene, limpeza e desinfecção, implantações de programas de biosseguridade, protocolos de vacinações, controle de efluentes e pragas (13,87). Além disso,

minimizar fatores estressantes como altas taxas de lotação, fornecer condições ambientais adequadas, melhores instalações físicas, fornecimento de água e dieta de qualidade, além de práticas de bem estar animal, corroboram com a qualidade de vida dos animais, reduzindo a frequência de doenças (90).

Quanto ao fator ambiental, ainda são necessárias mais pesquisas para nortear o descarte adequado da matéria orgânica produzida nos sistemas de produção animal, quanto a inativação dos resíduos de antimicrobianos presentes. Uma alternativa parece ser a utilização de biodigestores, possibilitando a codigestão do leite de descarte com estrume, resultando na produção de biogás, tendo um benefício econômico a longo prazo (13).

Aos médicos veterinários, compete o uso e prescrição dos antimicrobianos de forma criteriosa e sensata conforme recomendado pelos órgãos de saúde, o incentivo à prevenção das doenças, buscar conhecimento técnico e ferramentas diagnósticas que permitam maior acuidade no tratamento de doenças, além de propagar a informação sobre a problemática e orientar quanto as medidas de controle e prevenção (5,28). Além disso, é importante compreender o papel do veterinário como profissional da saúde, seu impacto na atual conjuntura da RAM e sua responsabilidade para o controle da situação, disseminando conhecimento e atuando de forma idônea e responsável.

Campanhas de conscientização sobre a ameaça a qual a resistência antimicrobiana representa são necessárias em diferentes esferas, na classe de trabalhadores da saúde, sociedades científicas, esferas públicas, mas principalmente para os cidadão em geral, orientando sobre o consumo de antibióticos e buscando o compromisso da sociedade (10). Outrossim, ao considerar a produção animal como potencial disseminador da RAM, é importante assegurar que proprietários e funcionários de sistemas de produção em geral tenham acesso a essas informações (70), que recebam treinamentos e capacitações sobre a temática e sejam orientados sobre o papel que devem exercer para o controle da mesma.

Nesse contexto, deve-se buscar motivar proprietários e trabalhadores de explorações agrícolas para que as ações de combate a RAM sejam de fato aplicadas (13). Assim, uma estratégia poderia ser a associação de campanhas de conscientização a bonificações por resultados de ações implementadas, como descarte adequado de frascos de medicamentos. Além da restrição da

venda de antibióticos de uso veterinário, há quem defenda a aplicação de uma taxa/imposto sobre esses medicamentos, visando reduzir o consumo e gerar receitas que seriam implementadas num fundo global para estimular descoberta de novos agentes antimicrobianos e apoiar esforços de preservação dos medicamentos existentes (49).

Ao passo que todo cidadão pode ser sofrer consequências da resistência bacteriana, combater este problema é um dever de todos, onde a utilização racional destes medicamentos contribui para o controle da resistência.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência bacteriana é uma problemática atual e de extrema importância no contexto da saúde única, diante de sua complexidade e multicausalidade. Embora a temática esteja presente em debates a níveis políticos globais, propondo planos de ação diante da realidade de cada país e região, é necessário que as informações sejam levadas à população como um todo, ressaltando a relevância da colaboração de cada indivíduo para o controle da mesma.

Da mesma forma, ao considerar a produção animal como importante fator de risco para surgimento e disseminação da resistência, cabe aos veterinários assumirem seu papel como profissionais da saúde, preconizando o uso racional destes medicamentos. Além disso, por estarem na linha de frente, devem atuar como educadores em saúde, garantindo que produtores e funcionários dos sistemas de produção tenham acesso a informações sobre a temática e recebam orientações sobre seu papel no controle e contenção da resistência.

Assim, embora sejam necessárias ações coordenadas em diversas frentes, que haja investimentos públicos em pesquisas para o desenvolvimento de novos medicamentos antimicrobianos, é importante reiterar que, assim como todos podem ser impactados por suas consequências, o combate à resistência antimicrobiana é um dever de cada cidadão.

REFERÊNCIAS

1. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis [Internet]. Lancet. 2022 [cited 2023 Jul 17];399(10325):629–55. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
2. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization Library Cataloguing [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 31];1–256. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564748>
3. Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance. No time to wait: securing the future from drug-resistant infections [Internet]. Artforum Int. 2019 [cited 2023 Jul 15];54(10):113–4. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections>
4. Nogueira HS, Xavier AR, Xavier MA, Carvalho AA, Monção GA, Barreto NA. Antibacterianos: principais classes, mecanismos de ação e resistência [Internet]. Unimontes científica [Internet]. 2016 [cited 2023 Aug 11];18(2):96–108. Available from: <https://www.periodicos.unimontes.br/index.php/unicientifica/article/view/1811>.
5. Salam MA, Al-Amin MY, Salam MT, Pawar JS, Akhter N, Rabaan AA, et al. Antimicrobial resistance: a growing serious threat for global public health. Healthcare [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 1];11(1946):1–20. Available from: <https://doi.org/10.3390/healthcare11131946>.
6. O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations [Internet]. 2014 [cited 2023 Aug 5]. Available from: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
7. Silva, RA, Oliveira BN, Silva LP, Oliveira MA, Chaves GC. Antimicrobial resistance: formulation of the response in the global health context. Saúde Debate [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 15];44(126):607–23. Available from: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/8sybmgm7ZxDmzF8stXfY9KS/?format=pdf&lang=en>
8. Cortez AL, Carvalho AC, Ikuno AA, Bürger KP, Vidal-Martins AM. Resistência antimicrobiana de cepas de *Salmonella* spp. isoladas de abatedouros de aves [Internet]. Arq Inst Biol (São Paulo). 2006 [cited 2023 Jul 16];73(2):157–63. Available from: <https://doi.org/10.1590/1808-1657v73p1572006>
9. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance [Internet]. Microbiol Spectrum. 2016 [cited 2023 Jul 31];4(2):481–511. Available from: <https://doi:10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>.
10. Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global

- [Internet]. Enferm Infect Microbiol Clin. 2015 [cited 2023 Jul 31];33(10):692–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.004>.
11. Hoelzer K, Wong N, Thomas J, Talkington K, Jungman E, Coukell A. Antimicrobial drug use in food-producing animals and associated human health risks: what, and how strong, is the evidence? [Internet]. BMC Vet Res. 2017 [cited 2023 Jul 23];13(1):1–38. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1131-3>
 12. Lee JH. Perspectives towards antibiotic resistance: from molecules to population [Internet]. Journal of Microbiol. 2019 [cited 2023 Aug 2];57(3):181–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30806975/>
 13. Koutsoumanis K, Allende A, Álvarez-Ordóñez A, Bolton D, Bover-Cid S, Chemaly M, et al. Role played by the environment in the emergence and spread of antimicrobial resistance (AMR) through the food chain [Internet]. EFSA Journal. 2021 [cited 2023 Jul 28];19(6):6651. Available from: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6651>
 14. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pan drug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance [Internet]. Clin Microbiol Infect Dis. 2012 [cited 2023 Aug 1];18:268–81. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
 15. Cameron A, McAllister TA. Antimicrobial usage and resistance in beef production. Journal of Anim Sci Biotechnol [Internet]. 2016 [cited 2023 Jul 24];7(1):68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40104-016-0127-3>
 16. Oliveira M, Pereira KDS, Zamberlam CR. Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado de antibióticos: uma questão de saúde pública. Rev Ibero-Americana Humanidades, Ciências e Educ [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 26];6(11):183–201. Available from: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/279>
 17. Rocha C, Reynolds ND, Simons MP. Resistencia emergente a los antibióticos : una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud [Internet]. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2015 [cited 2023 Aug 05];32(1):39–45. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v32n1/a20v32n1.pdf>
 18. World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. 2020 [cited 2023 Aug 5]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
 19. United Nations Environment Programme. Environmental Dimensions of Antimicrobial Resistance [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 6]; Available from: https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/38373/antimicrobial_R.pdf
 20. Corrêa JS, Zago LF, Silva-brandão RR, Oliveira SM, Fracolli LA, Padoveze MC, et al. Resistência antimicrobiana no Brasil: uma agenda integrada de

- pesquisa. Rev Esc Enferm USP [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 6];56. Available from: <https://doi.org/10.1590/1980-220X-REEUSP-2021-0589>
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Antibióticos: uso indiscriminado deve ser controlado [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 7]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/antiboticos-uso-indiscriminado-deve-ser-controlado>
 22. Ministério da Saúde - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 22, de 29 de abril de 2014 [Internet]. 2014 [cited 2023 Aug 7];p. 1–11. Available from: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3676841/RDC_22_2014_.pdf/abab3671-0a04-44bb-8a0b-2f91851bedf1
 23. Gottardo A, Teichmann CE, Almeida RS, Ribeiro LF. Uso indiscriminado de antimicrobianos na medicina veterinária e o risco para saúde pública. Gestão, Tecnol e Ciências [Internet]. 2021 [cited 2023 Aug 6];10(26):110–8. Available from: <https://revistas.fucamp.edu.br/index.php/getec/article/view/2374>
 24. Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2013 [cited 2023 Aug 7];56:1445–50. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cit070>
 25. Koutsoumanis K, Allende A, Álvarez-Ordóñez A, Bolton D, Bover-Cid S, Chemaly M, et al. Transmission of antimicrobial resistance (AMR) during animal transport. EFSA Journal [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 29];20(10). Available from: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7586>
 26. Sfaciotte RAP, Parussolo L, Melo FD, Bordignon G, Israel ND, Salbego FZ, et al. Detection of the main multiresistant microorganisms in the environment of a teaching veterinary hospital in Brazil. Pesqui Vet Bras [Internet]. 2021 [cited 2023 Aug 8];41:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6706>
 27. Saraiva MMS, Lim K, do Monte DFM, Givisiez PEN, Alves LBR, de Freitas Neto OC, et al. Antimicrobial resistance in the globalized food chain: a One Health perspective applied to the poultry industry. Brazilian J Microbiology [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 24];53(1):465–86. Available from: <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00635-8>
 28. Kasimanickam V, Kasimanickam M, Kasimanickam R. Antibiotics use in food animal production: escalation of antimicrobial resistance: where are we now in combating AMR? [Internet]. Med Sciences. 2021 [cited 2023 Jul 15];9(14). Available from: <https://doi.org/10.3390/medsci9010014>
 29. Holmes AH, Moore LSP, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. The Lancet [Internet]. 2015 [cited 2023 Aug 01];6736(15). Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0)
 30. Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Nat Rev. 2015 [cited 2023 Aug 11];13:42–51. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>
 31. Santos DVA, Oliveira GA, Pacheco LG, Faria LMO, Cunha JC, Mello TM.

- Antibióticos através da abordagem do mecanismo de resistência bacteriana. Ciência Atual [Internet]. 2018 [cited 2023 Aug 11];11(1):02–14. Available from: <https://revista.saojose.br/index.php/cafsj/article/view/240>
- 32. Lima CC, Benjamim SCC, dos Santos RFS. Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. CuidArte Enfermagem [Internet]. 2017 [cited 2023 Aug 11];11(1):105–13. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/bde-31632>
 - 33. Zagonel J, Ogliari NF. Resistência bacteriana a antibióticos: uma breve revisão [Internet]. Research Gate. 2021 [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/353527255>
 - 34. Canduri F. A transferência de genes entre as bactérias. In: O solo: estrutura e composição [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://repositorio.usp.br/directbitstream/3fc1ebfe-d9cb-4679-adef-28b41ea3f779/P20400.pdf>
 - 35. Melnyk AH, Wong A, Kassen R. The fitness costs of antibiotic resistance mutations. Evolutionary Applications [Internet]. 2015 [cited 2023 Aug 12];273-283. Available from: <https://doi.org/10.1111/eva.12196>
 - 36. Deb LC, Jara M, Lanzas C. Early evaluation of the Food and Drug Administration (FDA) guidance on antimicrobial use in food animals on antimicrobial resistance trends reported by the National Antimicrobial Resistance Monitoring System (2012–2019). One Heal [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 17];17(January):100580. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2023.100580>
 - 37. Abrantes JA, Nogueira JMR. Biofilme e células persisters: da persistência à resistência microbiana. Rev Bras Análises Clínicas [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 20];54(3):228–34. Available from: <https://www.rbac.org.br/artigos/biofilme-e-celulas-persisters-da-persistencia-a-resistencia-microbiana/>
 - 38. Azevedo MM, Lisboa C, Cobrado L, Pina-Vaz C, Rodrigues A. Hard-to-heal wounds, biofilm, and wound healing: an intricate interrelationship. British J Nurs [Internet]. 2020 [cited 2023 Aug 20];29(5):6–13. Available from: <https://doi.org/10.12968/bjon.2020.29.5.S6>
 - 39. da Silva MO, Aquino S. Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento. Rev Epidemiol e Control Infecção [Internet]. 2018 [cited 2023 Jul 18];8(4):472–82. Available from: <https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11580>
 - 40. Catry B, Dewulf J, Maes D, Pardon B, Callens B, Vanrobæys M, et al. Effect of antimicrobial consumption and production type on antibacterial resistance in the bovine respiratory and digestive tract. PLoS One [Internet]. 2016 [cited 2023 Jul 23];11(1):1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0146488>
 - 41. Mendes FLR, Carvalho EM, Abrantes JA, Nogueira JMR. Buscando novos antimicrobianos: avaliação da atividade antibacteriana de extratos de *Eugenia brasiliensis*. Rev Bacteriol [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 31];52(3):228–34. Available from: <https://www.rbac.org.br/artigos/buscando-novos-antimicrobianos->

- avaliacao-da-atividade-antibacteriana-de-extratos-de-eugenia-brasiliensis/
42. Chokshi A, Sifri Z, Cennimo D, Horng H. Global contributors to antibiotic resistance. *J Glob Infect Dis* [Internet]. 2019 [cited 2023 Aug 05];11:36–42. Available from: https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_110_18
 43. Braoios A, Pereira ACS, Bizerra AA, Policarpo OF, Soares NC, Barbosa AS. Uso de antimicrobianos pela população da cidade de Jataí (GO), Brasil. *Ciência e saúde coletiva* [Internet]. 2013 [cited 2023 Aug 15];3055–60. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013001000030>
 44. Ministério de Agricultura Pecuária e Abastecimento. Guia de uso racional de antimicrobianos para cães e gatos [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 15]. Available from: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aos-antimicrobianos/publicacoes/livroantimicrobianosv22.pdf>
 45. Kohl T, Pontarolo GH, Pedrassani D. Resistência antimicrobiana de bactérias isoladas de amostras de animais atendidos no hospital veterinário. *Saúde e Meio Ambiente Rev Interdiscip* [Internet]. 2016 [cited 2023 Aug 15];5(2):115–27. Available from: <https://doi.org/10.24302/sma.v5i2.1197>
 46. Zielke M, Carvalho LF, Salame JP, Barboza DV, Gaspar LFJ, Sampaio LCL. Avaliação do uso de fármacos em animais de companhia sem orientação profissional. *Sci Anim Heal* [Internet]. 2018 [cited 2023 Aug 15];29–46. Available from: <https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/veterinaria/article/view/13184/8890>
 47. Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Health Organization. Expert meeting in collaboration with OIE on foodborne antimicrobial resistance: role of the environment, crops, and biocides [Internet]. 2019 [cited 2023 Aug 17];62. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241516907>
 48. Silva RA, Oliveira BNL, Silva LPA, Oliveira MA, Chaves GC. Resistência a antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global. *Saúde em Debate* [Internet]. 2020 [cited 2023 Aug 15];44(126):607–23. Available from: <https://doi.org/10.1590/0103-1104202012602>
 49. Boeckel TPV, Glennon EE, Chen D, Gilbert M, Robinson TP, Grenfell BT, et al. Reducing antimicrobial use in food animals [Internet]. *Science*. 2017 [cited 2023 Aug 14];357(6358):1350-52. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/357/6358/1350>
 50. Murphy D, Ricci A, Auce Z, Beechinor JG, Bergendahl H, Breathnach R, et al. EMA and EFSA joint scientific opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA). *EFSA J* [Internet]. 2017 [cited 2023 Aug 20];15(1):4666. Available from: <http://doi:10.2903/j.efsa.2017.4666>
 51. Cunha PHJ, Borges NC, Miguel MP, Sant'Ana FJF, Cerqueira AB, Silva JA, et al. Doença respiratória em bovinos confinados. *Rev Bras Buiat*

- [Internet]. 2021 [cited 2023 Aug 20];1(9): 234-257.
52. Durso LM, Cook KL. Impacts of antibiotic use in agriculture: What are the benefits and risks? *Curr Opin Microbiol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Aug 21];19(1):37–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2014.05.019>
53. European Commission. Ban on antibiotics as growth promoters in animal feed enters into effect—2006 p.1.
54. Ministério da Agricultura e Pecuária. Mapa proíbe o uso de tilosina, lincomicina e tiamulina como aditivo para melhorar o desempenho de animais [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 21]. Available from: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/noticias/mapa-proibe-o-uso-de-tilosina-lincomicina-e-tiamulina-como-aditivo-para-melhorar-o-desempenho-de-animal>
55. Lentz SAM. Atualização sobre uso racional de antimicrobianos e boas práticas de produção [Internet]. Ministério da Agric e Pecuária. 2022 [cited 2023 Aug 23].
56. Mariotini AB, Carvalho EV. Perfil de resistência aos antibióticos de bactérias isoladas de infecções de animais atendidos no UNIFAA. *Rev Saber Digit* [Internet]. 2020 [cited 2023 Aug 23];13(1):176–87. Available from: <https://revistas.faa.edu.br/SaberDigital/article/view/870>
57. Primo CS, Costa NTS, Oliveira GVS, Bonfim IF, Saraiva AS, Boa Sorte AA, et al. Importância da sanidade animal na bovinocultura desempenhada por agricultores familiares. *Rev Sertão Sustentável* [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 23];4:75–80. Available from: <https://sertaosustentavel.com.br/index.php/home/article/view/79>
58. Zhang L, Huang Y, Zhou Y, Buckley T, Wang HH. Antibiotic administration routes significantly influence the levels of antibiotic resistance in gut microbiota. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. 2013 [cited 2023 Aug 31];57(15):3659–66. Available from: <https://doi.org/10.1128/AAC.00670-13>
59. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Limites máximos de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal [Internet]. 2018 [cited 2023 Aug 23].
60. Santos TOV, Borges HHG. A importância da pesquisa clínica veterinária em bovinos de corte e sua relação com saúde única. *Agrar Acad Cent Científico Conhecer* [Internet]. 2021 [cited 2023 Aug 29];8(16):1–21. Available from: <https://conhecer.org.br/ojs/index.php/agrarian/article/view/5409>
61. Ministério da Saúde - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada - RDC Nº 222, de 28 de março de 2018.
62. Lopes TS, Fussieger C, Rizzo FA, Silveira S, Lunge VR, Streck AF. Species identification and antimicrobial susceptibility profile of bacteria associated with cow mastitis in southern Brazil [Internet]. *Pesqui Vet Bras*. 2022 [cited 2023 Aug 24];42. Available from: <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6958>

63. Haubert L, Kroning IS, Iglesias MA, da Silva WP. First report of the *Staphylococcus aureus* isolates from subclinical bovine mastitis in the South of Brazil harboring resistance gene dfrG and transposon family Tn916-1545 [Internet]. *Microb Pathog*. 2017 [cited 2023 Aug 24];10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.10.022>
64. Langoni H, Salina A, Oliveira GC, Junqueira NB, Menozzi BD, Joaquim SF. Considerações sobre o tratamento das mastites [Internet]. *Pesqui Vet Bras*. 2017 [cited 2023 Aug 24];37(11):1261–9. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2017001100011>
65. Auer C, Begnini AF, Cardozo LL, Griebeler E, Dezen D, Knob DA, et al. Training, development, and evaluation of on-farm culturing as a technical resource to reduce the use of antimicrobials in dairy herds in the Midwest Region of Santa Catarina State, Brazil [Internet]. *Ciência Rural*. 2022 [cited 2023 Aug 29];52(1):1–7. Available from: <http://doi.org/10.1590/0103-8478cr20200893>
66. Vasquez AK, Nydam DV, Capel MB, Eicker S, Virkler PD. Clinical outcome comparison of immediate blanket treatment versus a delayed pathogen-based treatment protocol for clinical mastitis in a New York dairy herd. *J Dairy Sci* [Internet]. 2017 [cited 2023 Aug 25];110(4):1–12. Available from: <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11614>
67. Bicalho RC, Tomazi T, Siqueira LC, Wolkmer P, Batista CP. Cultura microbiológica na fazenda para tratamento de mastite clínica reduz o uso de antibióticos sem afetar os índices produtivos. *Circ técnica do Mestr Prof em Desenvolv Rural* [Internet]. 2020 [cited 2023 Aug 25];2(11):1–11.
68. Reis NFF, Ferreira FC, Neto HCD, Sá HCM de, Coelho SG. Farm microbiological milk culture: study case on cow performance, financial and economic aspects [Internet]. *Ciência Rural*. 2022 [cited 2023 Aug 28];52(11). Available from: <http://doi.org/10.1590/0103-8478cr20210505>
69. Alves RC, dos Reis CSM, Andreazzi MA, dos Santos JMG, Mendes AR. Estudo sobre a destinação do leite de descarte. In: *Anais Encontro Internacional de Produção Científica - UNICESUMAR* [Internet]. 2017 [cited 2023 Aug 26]; Available from: <https://proceedings.science/epcc/trabalhos/estudo-sobre-a-destinacao-do-leite-de-descarte?lang=pt-br>
70. Silva DBC, dos Santos DR, de Freitas SLR, Filho ADFN, Borges NC, Queiroz PJB, et al. Antibacterianos e condutas adotadas por produtores de leite em Goiás, Brasil [Internet]. *Ciência Anim Bras*. 2023 [cited 2023 Aug 26];24(5). Available from: <https://revistas.ufg.br/vet/article/view/73715>.
71. Springer HR, Denagamage TN, Fenton GD, Haley BJ, Vankessel JAS, Hovingh EP. Antimicrobial resistance in fecal *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* from dairy calves: a systematic review. *Foodborne Pathog Disease* [Internet]. 2018 [cited 2023 Aug 26];16(1). Available from: <https://doi.org/10.1089/fpd.2018.2529>
72. Maynou G, Migura-Garcia L, Chester-Jones H, Ziegler D, Bach A, Terré M. Effects of feeding pasteurized waste milk to dairy calves on phenotypes and genotypes of antimicrobial resistance in fecal *Escherichia coli* isolates

- before and after weaning. *J Dairy Sci* [Internet]. 2017 [cited 2023 Aug 26];100:1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2017-13040>
73. Oniciuc EAA, Walsh CJ, Coughlan LM, Awad A, Simon CA, Ruiz L, et al. Dairy Products and Dairy-Processing Environments as a Reservoir of Antibiotic Resistance and Quorum-Quenching Determinants as Revealed through Functional Metagenomics. *mSystems* [Internet]. 2020 [cited 2023 Aug 26];5(1). Available from: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00723-19>
74. Vieira VA, de Oliveira NJF, de Almeida AC, Pereira AA, Félix TM. Práticas de uso de antimicrobianos em rebanhos bovinos em 15 unidades de agricultura familiar no norte de Minas Gerais. *Ciência Agrária* [Internet]. 2016 [cited 2023 Aug 23];8(1):8–15. Available from: <https://periodicos.ufmg.br/index.php/ccaufmg/article/view/2806>
75. Astorga F, Navarrete-Talloni MJ, Miró MP, Bravo V, Toro M, Blondel CJ, et al. Antimicrobial resistance in *E. coli* isolated from dairy calves and bedding material. *Heliyon* [Internet]. 2019 [cited 2023 Aug 29];5:0–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02773>
76. Hartmann A, Locatelli A, Amoureaux L, Depret G, Jolivet C, Gueneau E, et al. Occurrence of CTX-M producing *Escherichia coli* in soils, cattle, and farm environment in France (Burgundy region). *Front Microbiol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Aug 29];3:1–7. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00083>
77. de Lima AMDL. Perfil de susceptibilidade de bacilos gram-negativos isolados das mãos de trabalhadores de fazendas de suinocultura no estado do Rio Grande do Sul, Brasil. Porto Alegre; Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2020 [cited 2023 Aug 31]. Available from: <http://hdl.handle.net/10183/220350>
78. Fracarolli IFL, Oliveira SA, Marziale MHP. Colonização bacteriana e resistência antimicrobiana em trabalhadores de saúde: revisão integrativa. *Acta Paul Enferm* [Internet]. 2017 [cited 2023 Aug 31];30(6):651–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201700086>
79. Rizzo L, Manaia C, Merlin C, Schwartz T, Dagot C, Ploy MC, et al. Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic-resistant bacteria and genes spread into the environment: A review. *Sci Total Environ* [Internet]. 2013 [cited 2023 Aug 31];447:345–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.01.032>
80. Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Health Organization. FAO/WHO expert meeting on foodborne antimicrobial resistance: Role of environment, crops, and biocides [Internet], 2018 [cited 2023 Aug 31]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516907>
81. Godijk NG, Bootsma MCJ, Bonten MJM. Transmission routes of antibiotic-resistant bacteria: a systematic review. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 31];22:1–15. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07360-z>
82. Organização Pan-Americana da Saúde. Plano de ação para a resistência antimicrobiana: relatório final [Internet]. 2021. Available from:

- <https://www.paho.org/pt/documentos/cd59inf10-plano-acao-para-resistencia-antimicrobiana-relatorio-final>
83. Ministério da Saúde. Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única [Internet]. 2018. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_prevencao_resistencia_antimicrobianos.pdf
84. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (Brasil). Programa de vigilância e monitoramento da resistência aos antimicrobianos no âmbito da agropecuária [Internet]. 2021 p. 18 p. Available from: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/noticias/mapa-aprova-programa-de-vigilancia-da-resistencia-aos-antimicrobianos>
85. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (Brasil). Manual de utilização do agromonitora – serviço para informar dados de venda de antimicrobianos de uso veterinário. 2021 p. 1–13.
86. World Health Organization. Critically important antimicrobials for human medicine [Internet]. 2019 [cited 2023 Sep 5];p. 5–24. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241515528>
87. World Health Organization. WHO guidelines on the use of medically important antimicrobials in food-producing animals [Internet]. 2017 [cited 2023 Sep 5]; 1–88 p. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0294-9>
88. European Medicines Agency. Categorization of antibiotics in the European Union [Internet]. 2019 [cited 2023 Sep 7] p. 1–73. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/categorisation-antibiotics-used-animals-promotes-responsible-use-protect-public-animal-health>
89. Silva LOP, Nogueira JMR. Resistência bacteriana: potencial de plantas medicinais como alternativa para antimicrobianos. Rev Bras Análises Clínicas [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 8];53(1):21–7. Available from: <https://www.rbac.org.br/artigos/resistencia-bacteriana-potencial-de-plantas-medicinais-como-alternativa-para-antimicrobianos/>
90. Lasch AVF, Prestes RS, Casalini CEC, Pustay AP. Resistência antimicrobiana, a saúde pública e sua relação com a produção de carne [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 8];8(8). Available from: <https://publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/salaconhecimento/article/view/22188>
91. Yasir M, Nawaz A, Ghazanfar S, Okla MK, Chaudhary A, Al WH, et al. Antibacterial activity of essential oils against multidrug-resistant foodborne pathogens isolated from raw milk. Brazilian J Biol [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 8];84:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1590/1519-6984.259449>