

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM POPULAÇÕES ANIMAIS E SEU
IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Autora: Mariana Costa Torres

Porto Alegre

2019/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM POPULAÇÕES ANIMAIS E SEU
IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Autora: Mariana Costa Torres

**Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para
a obtenção de graduação em Medicina
Veterinária.**

Orientador: Mauro Riegert Borba

Porto Alegre

2019/1

RESUMO

Ao longo dos anos, os antimicrobianos (ATM) têm sido utilizados pela população humana e animal como uma ferramenta contra infecções. Entretanto, com o passar do tempo, percebeu-se que os microrganismos possuem mecanismos de adaptação aos fármacos e, a partir disso, conseguem adquirir resistência aos medicamentos usados. Ao adquirir resistência, a gama de ATM que são eficazes acaba diminuindo e causando uma série de prejuízos, como por exemplo, o aumento no número de morte em humanos, além do aumento dos recursos investidos nos sistemas de saúde para contornar essa situação. Estudos afirmam que ATM usados na produção animal, especialmente os promotores de crescimento, podem estar relacionados com o desenvolvimento de microrganismos resistentes que afetam os seres humanos. A transmissão de bactérias resistentes, patogênicas ou não patogênicas, mas que têm a capacidade de transferir genes de resistência para outras bactérias, pode ocorrer através da alimentação, contato direto com os animais ou pelo meio ambiente. Entretanto, esse problema é muito complexo, envolve vários fatores e a questão não foi, ainda, completamente esclarecida. Visando diminuir o avanço da resistência antimicrobiana (RAM), algumas medidas de prevenção e controle adotadas por vários países e estimuladas por organizações internacionais abrangem o desenvolvimento de sistemas de vigilância, a utilização consciente de ATM e o fim da utilização desses fármacos como promotores de crescimento. Assim, este trabalho tem como objetivo revisar, com base em dados publicados na literatura científica, os principais pontos referentes à resistência antimicrobiana na população humana e animal. Para isso, serão abordados os mecanismos biológicos envolvidos no processo de resistência antimicrobiana, seu impacto na saúde pública e as medidas propostas para a prevenção e controle adotadas por alguns países e organismos internacionais. O aumento da resistência antimicrobiana é um assunto muito preocupante e esforços estão sendo realizados com o objetivo de buscar alternativas para combater este problema.

Palavras chaves: resistência, antimicrobianos, animais, saúde pública.

ABSTRACT

Over the years, antimicrobials (ATM) have been used by the human and animal population as a tool against infections. Over time, however, it has been observed that microorganisms have mechanisms of adaptation to the drugs and they are able to acquire resistance to the drugs used. By acquiring resistance, the range of ATM that are effective decreases and causes a number of losses, such as an increase in the number of deaths in humans, as well as increased resources invested in health systems to circumvent this situation. Studies indicate that ATM used in animal production, especially growth promoters, may be related to the development of resistant microorganisms that affect humans. Transmission of resistant bacteria, pathogenic or non-pathogenic, but which have the ability to transfer resistance genes to other bacteria, may occur through feeding, direct contact with animals or through the environment. However, this problem is very complex, involves several factors and the question has not yet been fully clarified. In order to reduce antimicrobial resistance, several prevention and control measures adopted by several countries and stimulated by international organizations cover the development of surveillance systems, the conscious use of ATM and the end of the use of these drugs as growth promoters . Thus, this work aims to review, based on data published in the scientific literature, the main points regarding antimicrobial resistance in the human and animal population. To this end, the biological mechanisms involved in the antimicrobial resistance process, its impact on public health and the proposed measures for prevention and control adopted by some countries and international organisms will be addressed. The increase in antimicrobial resistance is a very worrying subject and efforts are being made to find alternatives to combat this problem.

Keywords: *resistance, antimicrobials, animals, public health.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Mecanismos de ação dos antimicrobianos, conforme suas distintas classes.	12
Figura 2 – Mecanismos adquiridos de resistência bacteriana.....	14
Figura 3 – Vias para transferência de resistência antimicrobiana em humanos e animais.....	27
Figura 4 – Distribuição de MIC para uma espécie bacteriana hipotética direcionada a programas de vigilância de resistência antimicrobiana.	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Exemplos de estudos recentes, nos quais foram identificados microrganismos resistentes a ATM, considerados de mais alta prioridade para a população humana, em populações animais.....	20
Tabela 2 – Exemplos de estudos recentes em humanos, nos quais foram identificados microrganismos resistentes a ATM, considerados de mais alta prioridade para a população humana.	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATM	Antimicrobianos
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDC	<i>Centers of Disease Control and Prevention</i>
CIPARS	<i>Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance</i>
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
DANMAP	<i>Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EASSA	<i>European Antimicrobial Susceptibility Surveillance in Animals</i>
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
ECOFF	<i>Epidemiological Cutoff Value</i>
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
EUA	Estados Unidos da América
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
FAO	<i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
MAPA	Mistério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MIC	<i>Minimum Inhibitory Concentration</i>
NARMS	<i>National Antimicrobial Resistance Monitoring System</i>
OIE	<i>World Organization for Animal Health</i>
PAN-BR	Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos do Brasil
RAM	Resistência antimicrobiana
RNA	Ácido ribonucleico
UE	União Europeia
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
USDA	<i>United States Department of Agriculture</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 MATERIAL E MÉTODOS	11
3 PROCESSOS BIOLÓGICOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA.....	12
3.1 Mecanismos intrínsecos.....	13
3.2 Mecanismos adquiridos.....	13
3.2.1 Aspectos bioquímicos.....	13
3.2.2 Aspectos genéticos	15
4 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM ANIMAIS.....	19
5 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM SERES HUMANOS	23
6 IMPACTO DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA NA SAÚDE PÚBLICA	26
7 MEDIDAS PARA A PREVENÇÃO E O CONTROLE DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA	30
8 CONCLUSÕES.....	37
REFERÊNCIAS.....	38

1 INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos são fármacos que possuem ação contra uma variedade de doenças, como as causadas por bactérias, vírus, fungos e parasitas (GUMBO, 2012a). A categoria mais comumente usada de agentes antimicrobianos e, atualmente, de maior interesse para a saúde pública é a classe antibacteriana (PAGE; GAUTIER, 2012). Assim, este trabalho adotará o termo antimicrobiano num contexto mais restrito, ou seja, abordando exclusivamente o subconjunto antibacteriano de agentes antimicrobianos (ATM).

Com o advento da utilização desta classe de medicamentos, que possuem a capacidade de cura para várias doenças tidas anteriormente como incuráveis, a expectativa e qualidade de vida aumentaram drasticamente. Entretanto, com o passar do tempo, percebeu-se que alguns microrganismos desenvolveram a capacidade de resistir a determinados tratamentos terapêuticos empregados (SAGA; YAMAGUCHI, 2009; GUMBO, 2012a).

O termo resistência está relacionado ao momento em que um microrganismo, causador de infecção, sobrevive à exposição a um medicamento que normalmente o mataria ou impediria o seu crescimento (ACAR; ROSTEL, 2001). Esse acontecimento permite que as cepas sobreviventes cresçam e se multipliquem. Um exemplo pode ser observado com o *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA), bactéria que possui tratamento difícil considerando os medicamentos existentes (O'NEILL, 2016).

Para identificar a existência de resistência ou suscetibilidade de um microrganismo frente a um antimicrobiano, são realizadas diversas técnicas. As mais comumente empregadas são as técnicas de concentração inibitória mínima (MIC, do inglês, *Minimum Inhibitory Concentration*) e difusão em disco. A primeira técnica se refere a menor quantidade de ATM necessária para inibir o crescimento de um organismo e é realizada através de diluição em tubos, na qual cada tubo contém um meio com concentrações diferentes do ATM (MADIGAN *et al.*, 2010b). Há a geração de um resultado semi-quantitativo, entretanto, as desvantagens do método de macrodiluição envolvem a realização manual da preparação das soluções antimicrobianas para cada teste, a possibilidade de erros durante o preparo e a quantidade relativamente grande de reagentes e espaço necessário. Com o avanço da técnica ocorreu a miniaturização e a mecanização, através da utilização de pequenas placas de “microdiluição” descartáveis de plástico que tornaram os testes mais práticos e populares (JORGENSEN; FERRARO, 2009).

A segunda forma de avaliar o crescimento bacteriano, através da técnica de difusão em disco, leva em consideração a cultura do microrganismo teste em placa de Petri e,

posterior, adição de discos de papel de filtro com concentrações conhecidas de ATM. A zona de inibição criada ao redor dos discos, medida através do seu diâmetro, indica a inibição do crescimento do microrganismo, demonstrando a sua suscetibilidade aos fármacos testados após a incubação (MADIGAN *et al.*, 2010b).

Nos últimos anos, o aumento do número de bactérias resistentes está causando sérias preocupações na área da saúde. Aliado a este fato, está o não desenvolvimento de novos medicamentos para desafiar tais bactérias (O'NEILL, 2016). Organismos resistentes podem surgir através do uso indevido de ATM por seres humanos, assim como, pelo uso profilático e como promotor de crescimento em animais de criação. Há estudos que sugerem que as bactérias resistentes em ambientes de produção animal podem ser transmitidas aos seres humanos (KHACHATOURIANS, 1998; WEGENER, 2003). Entretanto, o papel do uso agropecuário de ATM para a ocorrência de bactérias resistentes no ser humano, ainda não está completamente esclarecido (OKEKE *et al.*, 2005).

Levando em consideração os problemas relacionados à resistência antimicrobiana (RAM) e para auxiliar no seu controle, a Organização Mundial da Saúde (WHO, do inglês, *World Health Organization*) iniciou, em 2005, a elaboração de listas contendo informações sobre os ATM utilizados na medicina humana. A organização destes fármacos é realizada através de uma classificação, que ocorre de acordo com o grau de importância para a saúde humana. A divisão inclui fármacos importantes, altamente importantes e criticamente importantes. Dentro desta última categoria, estão incluídos os medicamentos considerados de alta prioridade e de mais alta prioridade (compostos pelas cefalosporinas de terceira, quarta e quinta geração, glicopeptídeos, cetolídeos e macrolídeos, polimixinas e quinolonas). O objetivo principal é que os antimicrobianos, principalmente os de importância crítica, sejam usados com prudência tanto em medicina humana quanto veterinária, para preservar a sua eficácia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Além disso, desde 2010, a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE, do inglês, *World Organization For Animal Health*), juntamente com a Organização Mundial da Saúde e a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO, do inglês, *Food and Agriculture Organization of the United Nations*), estabeleceram uma cooperação que determina as responsabilidades das três organizações na luta contra doenças com um elevado impacto na saúde e na economia. Este grupo reconhece que o tema da RAM deve ser abordado a partir do contexto de saúde unificada (tradução do inglês *one health*). Ou seja, prevê o trabalho conjunto de atores e instituições relacionados à saúde humana e animal, além das necessidades ambientais. Os documentos publicados por essas organizações possuem o

objetivo de apoiar e incentivar os países membros a se apropriarem e implementarem medidas para combater a RAM (WORLD ORGANIZATION FOR ANIMAL HEALTH, 2016).

Estima-se que cerca de 700.000 pessoas morrem a cada ano por cepas resistentes causadoras de infecções bacterianas comuns, e possivelmente, este número é subestimado devido a relatórios e ações de vigilância menos eficientes (O'NEILL, 2014). O impacto econômico também deve ser considerado, visto que, só nos Estados Unidos da América (EUA), custa ao sistema de saúde U\$\$ 20 bilhões em excedentes a cada ano (SMITH; COAST, 2013). Além disso, a perspectiva não é favorável, visto que, entre 2010 e 2030, estima-se que o consumo global de antimicrobianos utilizados para bovinos, frangos e suínos aumentará em 67% e, para os países como Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul, o aumento poderá ser de até 99% (VAN BOECKEL *et al.*, 2015).

O gerenciamento do problema deve incluir a adoção de medidas para preservar a eficácia dos ATM existentes, com a tentativa de eliminar seu uso inadequado e o espalhamento de bactérias resistentes pelo ambiente (COLLIGNON; MCEWEN, 2019). Entretanto, para que medidas de prevenção e controle sejam adotadas, é importante o conhecimento sobre a situação em que se encontra o cenário atual, através, por exemplo, de sistemas de vigilância, que, segundo Okeke *et al.* (2005, p. 489, tradução nossa),

a vigilância inadequada significa que a prevalência e as tendências de resistência são pouco estudadas e que os dados de base para avaliar possíveis intervenções provavelmente não serão suficientes. Decisões políticas nacionais e internacionais apoiadas por vontade política e social são necessárias para fornecer uma avaliação mais precisa do problema e interromper as tendências inaceitáveis.

Assim, este trabalho tem como objetivo revisar, com base em dados publicados na literatura científica, os principais pontos referentes à resistência antimicrobiana na população humana e animal, considerando principalmente, bovinos, suínos e aves. Para isso, serão abordados os mecanismos biológicos envolvidos no processo de resistência antimicrobiana, seu impacto na saúde pública e as medidas propostas para a prevenção e controle da RAM adotadas por alguns países e organismos internacionais.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho a seguir foi composto a partir de uma revisão da literatura. A revisão de literatura é um método de pesquisa que pode ser categorizado como revisão narrativa, sistemática ou integrativa (FERENHOF; FERNANDES, 2016). A revisão narrativa, forma que será utilizada neste trabalho, não se vale de critérios explícitos e sistemáticos para a busca e análise crítica da literatura, ou seja, a seleção dos estudos e a interpretação das informações estão sujeitos à certa subjetividade por parte do autor. Entretanto, é comumente adotada para a fundamentação teórica de artigos, dissertações, teses e trabalhos de conclusão de cursos (CORDEIRO *et al.*, 2007; VOSGERAU; ROMANOWSKI, 2014).

As informações citadas no texto foram obtidas a partir da busca nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, ScienceDirect, Scielo, Web of Science, Scopus e Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Além disso, buscou-se materiais no acervo de livros presentes na biblioteca da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

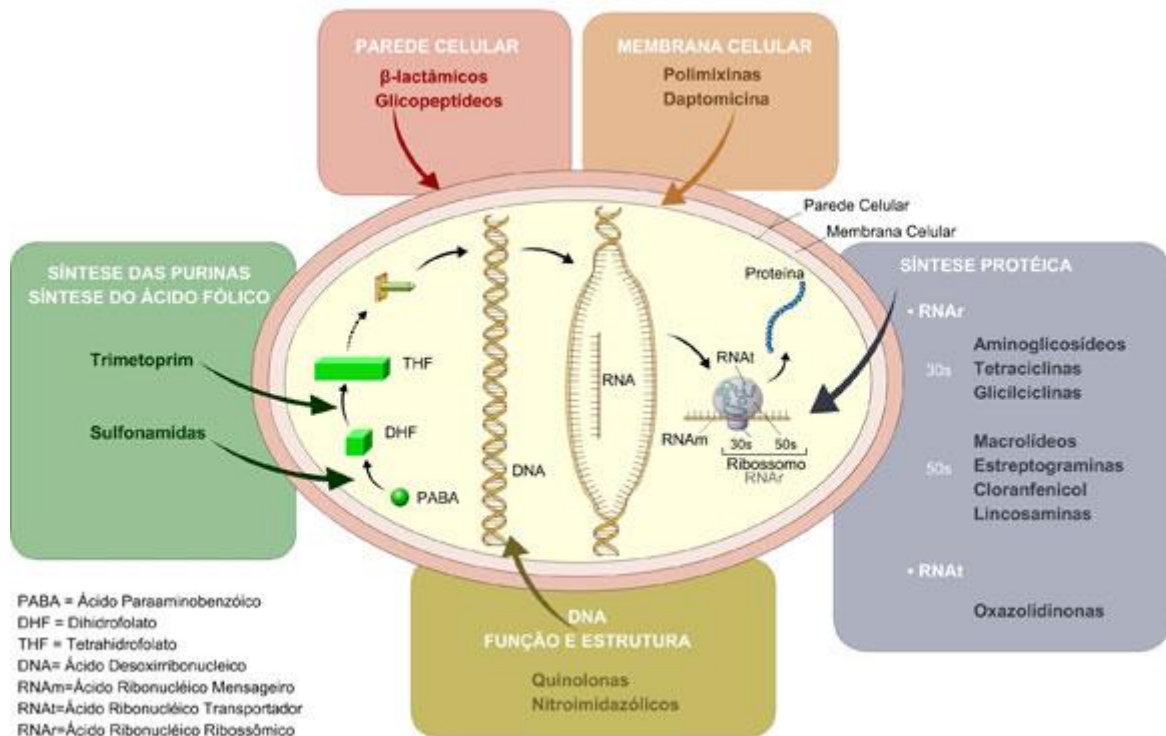
Os idiomas utilizados para a realização das buscas nas bases eletrônicas de dados foram o inglês e o português. O período estipulado para a seleção dos trabalhos que compuseram as tabelas compreendeu os anos de 2010 a 2019. Já para a escrita do texto foram utilizados trabalhos publicados entre 1990 e 2019. As populações animais que receberam destaque durante as buscas foram aves, suínos e bovinos. As principais palavras chaves empregadas foram “antimicrobial OR antibiotic”, “resistance”, “chicken OR poultry OR cattle OR swine OR pork OR human”, “resistência”, “antimicrobiana”.

3 PROCESSOS BIOLÓGICOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Quando um microrganismo sofre estresse que ameaça a sua sobrevivência, geralmente, mecanismos são desenvolvidos ou ativados para evitar sua extinção. As bactérias, ao sofrerem pressão química, desenvolveram ao longo dos anos formas que preservassem a sua existência frente às adversidades do ambiente (GUMBO, 2012a). Portanto, entender os processos biológicos envolvidos na RAM se torna uma importante etapa para que posteriormente a discussão sobre como a resistência afeta animais e humanos seja realizada.

Sabe-se que as diferentes classes de ATM são capazes de inibir a replicação do ácido desoxirribonucleico (DNA), a transcrição e tradução do ácido ribonucleico (RNA), a síntese proteica, o metabolismo do ácido fólico ou a síntese de membrana e parede celular de microrganismos responsáveis pela disseminação de infecções (Figura 1) (GUMBO, 2012b; MACDOUGALL; CHAMBERS, 2012a; MACDOUGALL; CHAMBERS, 2012b; PETRI, 2012a; PETRI, 2012b).

Figura 1 – Mecanismos de ação dos antimicrobianos, conforme suas distintas classes.



Fonte: Mecanismos... (2007a).

Entretanto, para que um ATM seja efetivo, três condições devem ser satisfeitas: um alvo suscetível ao ATM deve existir na célula, o mesmo deve atingir o alvo em quantidade

suficiente e não deve ser inativado ou modificado (GUMBO, 2012a). Sendo assim, a seguir, serão abordados os aspectos que envolvem a biologia dos mecanismos de resistência, divididos em intrínsecos e adquiridos, desenvolvidos pelas bactérias contra a ação destes fármacos.

3.1 Mecanismos intrínsecos

Os microrganismos possuem mecanismos inatos que possibilitam a resistência ao antimicrobiano sem que tenha ocorrido o seu contato prévio com o medicamento. A resistência intrínseca, também chamada de resistência natural, envolve a capacidade da bactéria de se defender por meio de suas características estruturais ou funcionais inerentes (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

A falta de afinidade da droga para o alvo bacteriano, a inacessibilidade da droga na célula bacteriana, a extrusão do fármaco por exportadores ativos e a produção inata de enzimas que inativam a droga são exemplos de mecanismos intrínsecos. Desta forma, por exemplo, bactérias estritamente anaeróbias são naturalmente resistentes a aminoglicosídeos, pois há falta de metabolismo oxidativo para dirigir a captação do fármaco (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

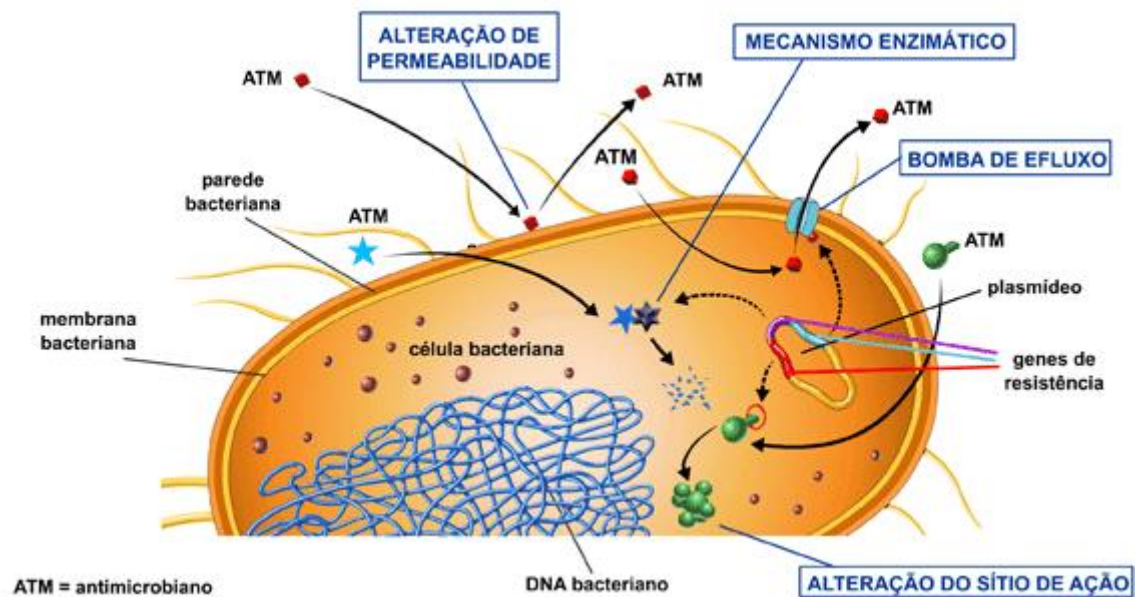
3.2 Mecanismos adquiridos

A resistência adquirida ocorrer quando um microrganismo obtém a capacidade de resistir à atividade de um agente antimicrobiano ao qual era anteriormente suscetível. Isso pode resultar de mutações genéticas, da aquisição de genes de resistência externos ou de uma combinação desses dois mecanismos. Os processos envolvidos na resistência adquirida podem ser divididos entre bioquímicos e genéticos (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

3.2.1 Aspectos bioquímicos

Em relação aos mecanismos bioquímicos, embora o modo de aquisição de resistência possa variar entre as espécies bacterianas, caracterizam-se pela inativação do ATM, modificação do alvo, bomba de efluxo e permeabilidade da membrana externa (Figura 2) (GUMBO, 2012a).

Figura 2 – Mecanismos adquiridos de resistência bacteriana.



Fonte: Mecanismos... (2007b).

A inativação direta da molécula de ATM leva em consideração a produção de enzimas que a degradam ou a modificam. As propriedades bioquímicas utilizadas incluem a hidrólise, transferência de grupo e mecanismos redox. Muitos antibióticos têm ligações químicas hidroliticamente suscetíveis e enzimas excretadas pelas bactérias têm a capacidade de clivar essas ligações, inativando os antibióticos antes que atinjam seu alvo. Um exemplo clássico são as β -lactamases que clivam o anel β -lactâmico da penicilina e cefalosporina. Outras enzimas produzidas pelas bactérias são capazes de, por substituição química (adição de grupos adenilil, fosforil ou acetil à periferia da molécula antibiótica), inativar os antibióticos modificando e afetando a sua ligação a um sítio específico (DZIDIC; SUSKOVIC; KOS, 2008; GUMBO, 2012a).

A modificação do alvo, outro possível mecanismo de resistência, gera alteração da sensibilidade ao ATM, de modo que ele se torna incapaz de realizar adequadamente a ligação ao microorganismo (GUMBO, 2012a; MADIGAN *et al.*, 2010a). Além disso, as modificações podem diminuir a afinidade de um pró-fármaco pela enzima que o converte em um fármaco ativo (GUMBO, 2012a).

As bombas de efluxo e a permeabilidade da membrana externa estão relacionadas com a redução da concentração do fármaco dentro da célula sem modificação do próprio composto. As bombas de efluxo são proteínas de membrana que exportam os antibióticos para fora da célula e mantêm suas concentrações intracelulares em níveis baixos. Muitos sistemas

de efluxo são transportadores de múltiplos fármacos, contribuindo, assim, significativamente para a resistência bacteriana a múltiplas drogas. Além disso, a mutação dos elementos que controlam a produção de bombas de efluxo pode levar a um aumento na resistência a antibióticos devido ao aumento do número de bombas (GUMBO, 2012a).

Por outro lado, a permeabilidade reduzida da membrana externa resulta na redução da absorção de antibióticos. A membrana externa de bactérias gram-negativas permite a passagem de alguns antibióticos através de canais proteicos chamados de porinas. A inexistência, mutação ou perda de uma porina pode resultar na aquisição de resistência, pois reduz ou impede a entrada do fármaco na célula (GUMBO, 2012a).

3.2.2 Aspectos genéticos

Os aspectos genéticos relacionados à resistência bacteriana acontecem por mutação genética ou transmissão horizontal de material genético. Estudos identificaram numerosos *loci* genéticos associados à resistência a antimicrobianos (DZIDIC; SUSKOVIC; KOS, 2008; GUMBO, 2012a).

A mutação pode ocorrer aleatoriamente devido a erros de replicação ou de reparo incorreto do DNA danificado em células ativamente divididas e possibilitam a sobrevivência do microrganismo na presença do fármaco. Uma variedade de genes pode estar envolvida na determinação da resistência e múltiplos mecanismos bioquímicos de resistência a antibióticos podem ser influenciados por eventos mutacionais, como as mutações das sequências de genes que codificam o alvo de certos ATM ou a variação na expressão das bombas de efluxo (GUMBO, 2012a).

Em outros casos pode ocorrer a hipermutação, ou seja, durante pressão seletiva antibiótica prolongada e não letal, uma pequena população bacteriana tem a possibilidade de entrar em um estado transitório de alta taxa de mutação. Se uma célula nesse estado hipermutável consegue uma mutação útil, aliviando, assim, a pressão seletiva, a célula começa a multiplicar e, ao mesmo tempo, sai desse estado (HALL, 1990). Ao aumentar a possibilidade de mutações, as bactérias podem acelerar a evolução de mutações favoráveis para certas condições. Assim, a aquisição de um fenótipo mutador pode aumentar a chance de adquirir resistência aos antibióticos por eventos mutacionais (DZIDIC; SUSKOVIC; KOS, 2008; GUMBO, 2012a).

Por outro lado, a transferência horizontal de genes é um processo de aquisição de material genético entre bactérias da mesma espécie ou espécies diferentes. Genes de

resistência a ATM podem ser transferidos por mecanismos de conjugação, transformação ou transdução e os genes de resistência podem ser incorporados ao cromossomo receptor por recombinação. Os genes envolvidos no processo de transferência são geralmente associados à plasmídeos e/ou transposons (GUMBO, 2012a, TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

Os plasmídeos são elementos genéticos, a grande maioria constituída por DNA de fita dupla, encontrados nas células procarióticas, que se replicam independentemente do cromossomo hospedeiro. Não exibem uma forma extracelular, sendo encontrados no interior das células na forma de DNA livre, normalmente circular. Embora os plasmídeos não possuam genes essenciais às células hospedeiras, eles carregam genes que exercem influência no fenótipo da célula. Dentre as possíveis influências, os plasmídeos, denominados plasmídeos R, são capazes de conferir resistência a ATM e outros inibidores de crescimento. Vários genes de resistência podem ser carregados por um plasmídeo R ou uma célula pode conter vários plasmídeos R e, nestes casos ocorre a resistência múltipla (MADIGAN *et al.*, 2010a).

Já os transposons são um tipo de elemento de transposição, compostos por segmentos de DNA, capazes de se mover de um sítio de uma molécula de DNA a outro sítio na mesma molécula ou em uma molécula distinta. Não são encontrados como moléculas de DNA independentes, estando inseridos em outras moléculas como cromossomos e plasmídeos. São replicados quando a molécula do DNA hospedeiro onde estão inseridos realiza a sua replicação. Possuem os elementos necessários para a transposição, ou seja, possuem as repetições invertidas em ambas as extremidades e o gene que codifica a transposase. Os transposons podem conter genes de resistência aos antimicrobianos no seu interior (MADIGAN *et al.*, 2010a).

Em relação aos mecanismos de transferência horizontal, a conjugação ocorre quando há contato direto entre duas bactérias e há transferência de plasmídeos. A célula doadora transporta o plasmídeo e a célula receptora normalmente não. Durante o processo, uma cópia simples do filamento do DNA do plasmídeo é transportada e o filamento complementar é sintetizado no receptor. Genes presentes no plasmídeo de bactérias gram-negativas codificam para a produção de *pili* sexuais e, em bactérias gram-positivas, codificam para a produção de moléculas aderente, sendo que esses mecanismos auxiliam para a fixação das células envolvidas no processo (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

A transformação é um processo em que partes do DNA são absorvidas pelas bactérias do ambiente externo, sendo que esse DNA está normalmente presente no ambiente externo devido à morte e lise de outra bactéria. A célula receptora deve estar em estado de

competência, ou seja, com alterações na parede celular que permitam a entrada de moléculas grandes de DNA (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

Na transdução ocorre a transferência de material genético mediada pela presença de um vírus. Assim, o vírus, chamado de bacteriófago ou fago, transfere o DNA entre duas bactérias intimamente relacionadas e ocorre a recombinação do material genético. Essa recombinação gera uma célula recombinante com genótipo diferente da célula doadora e da célula receptora (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

A transferência horizontal pode beneficiar a perpetuação de genes de resistência múltipla, o que é possibilitado pela existência de estruturas específicas de DNA chamadas integrons. Estes são elementos de DNA com a capacidade de capturar genes, gerando uma recombinação específica (BOUCHER *et al.*, 2007). Eles codificam uma integrase e oferecem um ponto específico ao qual os cassetes de genes móveis, que codificam determinantes de resistência, podem ser integrados. Estão localizados dentro de transposons, plasmídeos ou cromossomo (GUMBO, 2012a).

Além da seleção direta para RAM, que pode ocorrer quando bactérias são expostas a um único composto e resulta no aumento do número de bactérias portadoras de resistência a esse composto, existe a possibilidade da co-seleção. A co-seleção é uma seleção indireta para um fenótipo resistente. Esse fenômeno pode ocorrer por dois mecanismos: resistência cruzada ou co-resistência (BAKER-AUSTIN *et al.*, 2006; MURRAY *et al.*, 2019).

A resistência cruzada ocorre quando um gene de resistência pode conferir resistência a muitos antimicrobianos. Por exemplo, há genes de resistência que codificam bombas de efluxo de múltiplos fármacos; portanto, a exposição a um desses compostos resultaria na seleção de efluxo a todos os fármacos alvos. Já a co-resistência ocorre quando um gene de resistência será selecionado se estiver geneticamente ligado a outro gene (não necessariamente um gene de resistência) que esteja sob seleção positiva (BAKER-AUSTIN *et al.*, 2006; MURRAY *et al.*, 2019).

A resistência aos ATM se desenvolveu antes da introdução dos agentes antimicrobianos na medicina humana e animal. Acredita-se que o surgimento dos genes de resistência aconteceu a milhões de anos atrás em bactérias que viviam próximas a organismos produtores de antibióticos, o que possibilitou a sua sobrevivência e multiplicação em ambientes hostis (AARESTRUP, 2006). Um exemplo foi encontrado em uma linhagem de *Escherichia coli* congelada e desidratada em 1946, a qual continha plasmídeo com genes de resistência para tetraciclina e estreptomicina. Entretanto, nenhum desses antimicrobianos tinha sido usado clinicamente anteriormente a esse período (MADIGAN *et al.*, 2010b).

O uso excessivo de antimicrobianos está causando aumento na velocidade em que a seleção de resistência acontece e, conseqüentemente, aumentando o número de bactérias resistentes. Aliado a este fato, está o não desenvolvimento de novos medicamentos para desafiar tais bactérias, o que aumenta a preocupação referente a como a RAM será enfrentada futuramente (O'NEILL, 2016).

4 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM ANIMAIS

O uso de ATM em animais iniciou a mais de 50 anos e, desde então, mudanças nos sistemas produtivos, além do aumento no número de animais de companhia e produção, levaram à disseminação da sua utilização na medicina veterinária. Estima-se que, em 2010, mais da metade de todos os antimicrobianos produzidos mundialmente foi utilizada em animais (GUARDABASSI; KRUSE, 2010).

A administração destes fármacos pode ser realizada individualmente, objetivando-se o tratamento de doenças (uso terapêutico), que envolve doses superiores à concentração inibidora mínima do patógeno conhecido ou suspeito, ou para a prevenção de enfermidades (uso profilático). Um tipo de profilaxia, chamado de metafilaxia, envolve a utilização de ATM na presença da doença, mas antes do aparecimento do quadro clínico nos animais, ou seja, a presença de doença clínica em um animal desencadeia o tratamento medicamentoso de todo o rebanho (GUARDABASSI; KRUSE, 2010).

Assim, na produção animal, os antimicrobianos podem ser usados em animais clinicamente saudáveis, animais com manifestações clínicas ou para melhorar o seu crescimento (promotor de crescimento). ATM usados como promotores de crescimento tendem a ser administrados como suplemento alimentar em rações a níveis subterapêuticos durante longos períodos de tempo (BARTON, 2000; GUARDABASSI; KRUSE, 2010). Entretanto, o mecanismo subjacente à promoção do crescimento permanece incerto (CHO *et al.*, 2012).

O tratamento antimicrobiano sistêmico pode ser administrado via oral, através da água ou alimento medicado, ou pela aplicação de medicamentos intramusculares ou subcutâneos. Em sistemas de produção de aves, a medicação do lote inteiro é a única forma viável para se realizar o tratamento dos animais, enquanto que para suínos e bovinos, pode ser realizado individualmente ou em grupos. Já o tratamento local, inclui infusão intramamária, tratamento intrauterino e tópico na pele, nos ouvidos e no tratamento ocular (GUARDABASSI; KRUSE, 2010).

O uso de ATM em populações de animais de produção como promotores de crescimento é o mais questionado, pois o objetivo principal é alcançar ganhos econômicos maiores. Como acontece com qualquer uso de antibióticos, isso aumenta as chances de seleção de bactérias resistentes (O'NEILL, 2015).

Estudos realizados em diferentes países, como ilustrado na Tabela 1, demonstraram a ocorrência de microrganismos resistentes a ATM, considerados, segundo a WHO, como de

mais alta prioridade para a população humana, em animais de produção como aves, suínos e bovinos.

Tabela 1 – Exemplos de estudos recentes, nos quais foram identificados microrganismos resistentes a ATM, considerados de mais alta prioridade para a população humana, em populações animais.

Microrganismos resistentes	Antimicrobianos	População animal	País	Autor
<i>Escherichia coli</i>	Quinolona (ácido nalidixico)	Aves	Dinamarca	BORTOLAIA; BISGAARD; BOJESSEN (2010)
<i>Escherichia coli</i>	Quinolona (ciprofloxacina, ácido nalidixico) Cefalosporina (cefotaxima, ceftazidima)	Aves	Alemanha	KAESBOHRER <i>et al.</i> (2012)
<i>Escherichia coli</i>	Fluorquinolona	Aves	Polônia	WASYL <i>et al.</i> (2013)
<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	Fluoroquinolona	Aves	Vietnã, Indonésia Tailândia	USUI <i>et al.</i> (2014)
<i>Escherichia coli</i>	Cefalosporinas Fluoroquinolona	Bovinos, suínos	Austrália	ABRAHAM <i>et al.</i> (2015)
<i>Escherichia coli</i>	Polimixina (colistina)	Aves, suínos	Brasil	FERNANDES <i>et al.</i> (2016)
<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Campylobacter coli</i>	Quinolona (ácido nalidíxico e ciprofloxacina) Macrolídeo (eritromicina)	Aves, suínos	Coréia do Sul	LIM <i>et al.</i> (2016)
<i>Escherichia coli</i>	Quinolona (ciprofloxacina) Polimixina (colistina)	Aves, suínos	Vietnam	NGUYEN <i>et al.</i> (2016)
<i>Campylobacter</i> spp.	Quinolona (ciprofloxacina)	Aves	Canadá	AGUNOS <i>et al.</i> (2018)
<i>Staphylococcus</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	Quinolona (ácido nalidíxico) Macrolídeo (eritromicina) Cefalosporina (ceftiofur) Macrolídeo (eritromicina)	Aves, bovinos, suínos Aves, suínos, bovinos	Brasil EASSA	BORBA (2018) JONG <i>et al.</i> (2018)
<i>Escherichia coli</i>	Quinolona (ciprofloxacina)	Suínos	Austrália	KIDSLEY <i>et al.</i> (2018)
<i>Escherichia coli</i>	Quinolona (ciprofloxacina) Cefalosporina (cefotaxima)	Aves	Bélgica	LAMBRECHT <i>et al.</i> (2018)
<i>Salmonella</i> spp.	Quinolona (ácido nalidixico, ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina)	Aves, suínos	Vietnam	NGUYEN <i>et al.</i> (2018)
<i>Escherichia coli</i>	Cefalosporina (ceftiofur) Quinolona	Aves	Itália	NIERO <i>et al.</i> (2018)

Fonte: a própria autora.

Aves, suínos e bovinos (principalmente leiteiros), são criados, muitas vezes, de maneira intensiva, na qual existe alta densidade populacional. Esta forma de criação proporciona a possibilidade de rápida disseminação de agentes infecciosos. Assim, estratégias de manejo de infecções são necessárias, as quais incluem o uso de terapia antimicrobiana (LANDERS, 2012). Além disso, sugere-se a possibilidade de existência de resistência sem a utilização de antimicrobianos em lotes de frango de corte, ou seja, transmissão vertical através de matrizes contaminadas que podem transferir bactérias resistentes por meio da infecção da casca do ovo durante a postura (PETERSEN *et al.*, 2006; BORTOLAIA; BISGAARD; BOJESSEN, 2010).

Em relação às espécies bacterianas envolvidas, *Salmonella* e *Campylobacter* são consideradas como principais organismos zoonóticos de interesse para a avaliação da RAM, enquanto que *E. coli* e *Enterococcus* são tidas como espécies comensais indicadoras para bactérias gram-negativas e gram-positivas, respectivamente (JONG *et al.*, 2012). Além disso, *E. coli* é um indicador muito utilizado em sistemas de vigilância. Esse microrganismo se encontra em grande quantidade no trato intestinal de humanos e animais (JONG *et al.*, 2012; DORADO-GARCÍA *et al.*, 2016), o que sugere o abate como o momento mais provável para a contaminação de carcaças e, conseqüentemente, de produtos cárneos com bactérias intestinais. Portanto, pode ser um momento importante para a obtenção de isolados para testes de suscetibilidade a antibióticos (JONG *et al.*, 2012).

As análises podem ser realizadas através da aquisição de amostras de animais em fazendas, abatedouros e varejo (KAESBOHRER *et al.*, 2012), em fazendas e abatedouros (USUI *et al.*, 2014; LAMBRECHT *et al.*, 2018), somente em fazendas (BORTOLAIA; BISGAARD; BOJESSEN, 2010; NGUYEN *et al.*, 2016; AGUNOS *et al.*, 2018; NIERO *et al.*, 2018), somente em abatedouros (WASYL *et al.*, 2013; LIM *et al.*, 2016; JONG, *et al.*, 2018; KIDSLEY *et al.*, 2018) ou em supermercados (NGUYEN *et al.*, 2018). *E. coli* comensais originadas de animais de produção podem ser um reservatório e vetor para resistência a antimicrobianos (LAMBRECHT *et al.*, 2018).

A preocupação com a resistência adquirida por espécies de *Campylobacter* e *Salmonella* às fluoroquinolonas se materializou na convocação pela WHO para uma reunião em Genebra, em 1998, que colocou em foco a discussão sobre a utilização de quinolonas em animais de produção e o impacto para a saúde humana. *Campylobacter jejuni* é um microrganismo frequentemente comensal de aves e bovinos, assim como o *C. coli* pode ser encontrado como comensal em suínos e aves. Esses microrganismos são naturalmente menos suscetíveis às fluoroquinolonas do que outras bactérias gram-negativas e, ainda, há

possibilidade de co-resistência com outros antibióticos, como os macrolídeos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

5 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM SERES HUMANOS

O primeiro agente antimicrobiano do mundo, sintetizado por Ehrlich em 1910, foi gerado para combater a sífilis. Em 1928, Fleming descobriu a penicilina e, em 1935, as sulfonamidas foram desenvolvidas por Domagk e colaboradores. Foi observado que o crescimento de *Staphylococcus aureus* em placas de cultura era inibido em uma zona ao redor de um fungo do gênero *Penicillium*. Essa observação levou ao entendimento de que substâncias poderiam inibir o crescimento de outros microrganismos. O antibiótico foi nomeado penicilina, seu uso clínico iniciou em 1940 e foi uma ferramenta muito importante utilizada durante a Segunda Guerra Mundial (SAGA; YAMAGUCHI, 2009).

Atualmente, os antimicrobianos são usados em grandes quantidades na população humana. Todavia, o uso indevido e/ou excessivo de ATM, muitas vezes sem supervisão profissional, acaba possibilitando o surgimento de resistência. Um exemplo de uso indevido pode ser citado quando ATM são utilizados inadvertidamente por indivíduos com infecções virais, como gripes e resfriados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Além disso, as bactérias que transportam genes de resistência podem se espalhar diretamente ou indiretamente através da contaminação dos esgotos, dos alimentos, da água e do meio ambiente (WOOLHOUSE; WARD, 2013).

Estudos recentes demonstram, como apresentado na Tabela 2, que a RAM em seres humanos está presente em vários países e também envolvem fármacos considerados de mais alta prioridade. Em hospitais, as espécies de *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp. estão entre as principais causadoras da maioria das infecções nosocomiais (RICE, 2008).

Tabela 2 – Exemplos de estudos recentes em humanos, nos quais foram identificados microrganismos resistentes a ATM, considerados de mais alta prioridade para a população humana. (continua)

Microrganismos resistentes	Antimicrobianos	País	Autor
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefalosporina (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidime)	França	COLOMB-COTINAT <i>et al.</i> (2016)
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Citrobacter</i> spp.	Cefalosporina	Alemanha	HAMPRECHT <i>et al.</i> (2016)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Fluorquinolonas	Irlanda	ANES <i>et al.</i> (2017)

(conclusão)

Microrganismos resistentes	Antimicrobianos	País	Autor
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Macrolídeo (eritromicina)	China	ZHAO <i>et al.</i> (2017)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Fluorquinolona (levofloxaxina)	Taiwan	WU <i>et al.</i> (2017)
<i>Enterococcus faecium</i>	Glicopeptídeo (vancomicina)	Austrália	COOMBS <i>et al.</i> (2018)
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefalosporina (cefotaxima, Ceftazidima)	Noruega	ESPENHAIN <i>et al.</i> (2018)
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefalosporina Quinolona (ciprofloxacina)	Coreia do Sul	KIM <i>et al.</i> (2018)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Cefalosporina (ceftriaxona, ceftazidima)	Brasil	SILVA <i>et al.</i> (2018)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Polimixina (colistina)	Espanha	BARRAGÁN-PRADA <i>et al.</i> (2019)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Quinolona Polimixina	Índia	BEAN <i>et al.</i> (2019)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Fluorquinolonas Macrolídeos	Brasil	FRANCISCO <i>et al.</i> (2019)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Macrolídeo	Taiwan	YANG <i>et al.</i> (2019)
<i>Salmonella</i> spp.	Cefalosporina (cefotaxime, ceftazidima) Quinolona (ciprofloxacina)	China	LIANG <i>et al.</i> (2019)
<i>Enterococcus</i> spp.	Cefalosporina (ceftriaxona)	Sérvia	MILOVANOVIC <i>et al.</i> (2019)

Fonte: a própria autora.

Vários estudos referentes à resistência antimicrobiana em humanos são realizados através de amostras obtidas de hospitais (COLOMB-COTINAT *et al.*, 2016; HAMPRECHT *et al.*, 2016; ANES *et al.*, 2017; ZHAO *et al.*, 2017; WU *et al.*, 2017; ESPENHAIN *et al.*, 2018; KIM *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2018; BARRAGÁN-PRADA *et al.*, 2019; BEAN *et al.*, 2019; LIANG *et al.*, 2019; MILOVANOVIC *et al.*, 2019; YANG *et al.*, 2019) e laboratórios (COOMBS *et al.*, 2018). Desta forma, as medidas de prevenção e controle são direcionadas aos locais estudados, como: reforçar estratégias horizontais de prevenção, tais como higiene das mãos e programas de gestão antimicrobiana (HAMPRECHT *et al.*, 2016).

Klebsiella pneumoniae é uma das principais causas de infecções hospitalares, como pneumonia, septicemia, infecções em recém-nascidos e pacientes de unidades de terapia intensiva. Em alguns países, devido à resistência, os antibióticos carbapenêmicos não

funcionam em mais da metade das pessoas tratadas para infecções causadas por essa bactéria. Outra bactéria muito importante é a *E. coli*, cuja resistência a medicamentos utilizados para o tratamento de infecções do trato urinário (fluoroquinolonas) é muito difundida. Também é relevante salientar o fracasso do tratamento da gonorreia (a partir de cefalosporinas de terceira geração) devido à RAM (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Microorganismos como o *Streptococcus pneumoniae*, que levam a infecções em bebês e idosos, sendo responsável por doenças pneumocócicas com morbidade e mortalidade altas (ZHAO *et al.*, 2017); *Streptococcus agalactiae*, que está associado à sepse neonatal e infecções invasivas em adultos com algum tipo de imunodepressão ou idosos (WU *et al.*, 2017); e o *Mycoplasma pneumoniae*, que causa pneumonia em crianças (YANG *et al.*, 2019); quando apresentam cepas resistentes aos medicamentos utilizados para o tratamento trazem muita preocupação e desafios em relação a prevenção e busca de novos tratamentos (ZHAO *et al.*, 2017; WU *et al.*, 2017; YANG *et al.*, 2019).

Em relação a medicamentos, colistina é o último recurso no tratamento de infecções potencialmente fatais causadas por bactérias da família *Enterobacteriaceae* que são resistentes aos carbapenêmicos. Entretanto, já foi identificada em distintos países resistência à colistina, dificultando muito ou até mesmo extinguindo a possibilidade de tratamento de algumas infecções (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Os dados apresentados reforçam a hipótese que a resistência aos antibióticos está presente em muitos países. Pacientes com infecções causadas por bactérias resistentes a esses medicamentos apresentam um risco aumentado de piores desfechos clínicos e morte, consumindo mais recursos em cuidados de saúde do que pacientes infectados com cepas não resistentes de uma mesma bactéria (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

6 IMPACTO DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA NA SAÚDE PÚBLICA

A mortalidade global e o alto custo econômico gerados pela RAM são fatores preocupantes e têm a tendência de aumento para os próximos anos. Mesmo considerando o número subestimado devido a relatórios e ações de vigilância menos eficientes, estima-se que cerca de 700.000 pessoas morrem a cada ano por cepas resistentes causando infecções bacterianas comuns (O'NEILL, 2014), e, segundo O'Neill (2014), este número poderá aumentar para 10 milhões em 2050.

Outro estudo estima que, aproximadamente, 672.000 casos de infecções por bactérias resistentes a antibióticos ocorreram em 2015 na União Europeia (UE), sendo que estas infecções foram responsáveis por mais de 33.000 mortes (CASSINI *et al.*, 2019). Além disso, nos EUA, anualmente, pelo menos 2 milhões de pessoas adquirem infecções graves com bactérias resistentes a um ou mais antimicrobianos que eram as escolhas adequadas para o tratamento das infecções. Destas, 23.000 pessoas morrem como resultado direto de infecções por microrganismos resistentes aos antibióticos. Ainda, muitos morrem por complicações devido a infecções secundárias causadas por microrganismos resistentes (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013). Sem antimicrobianos eficazes para prevenção e tratamento de infecções, procedimentos médicos como transplante de órgãos, quimioterapia para câncer, controle do diabetes e cirurgias de grande porte se tornam cada vez mais arriscados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

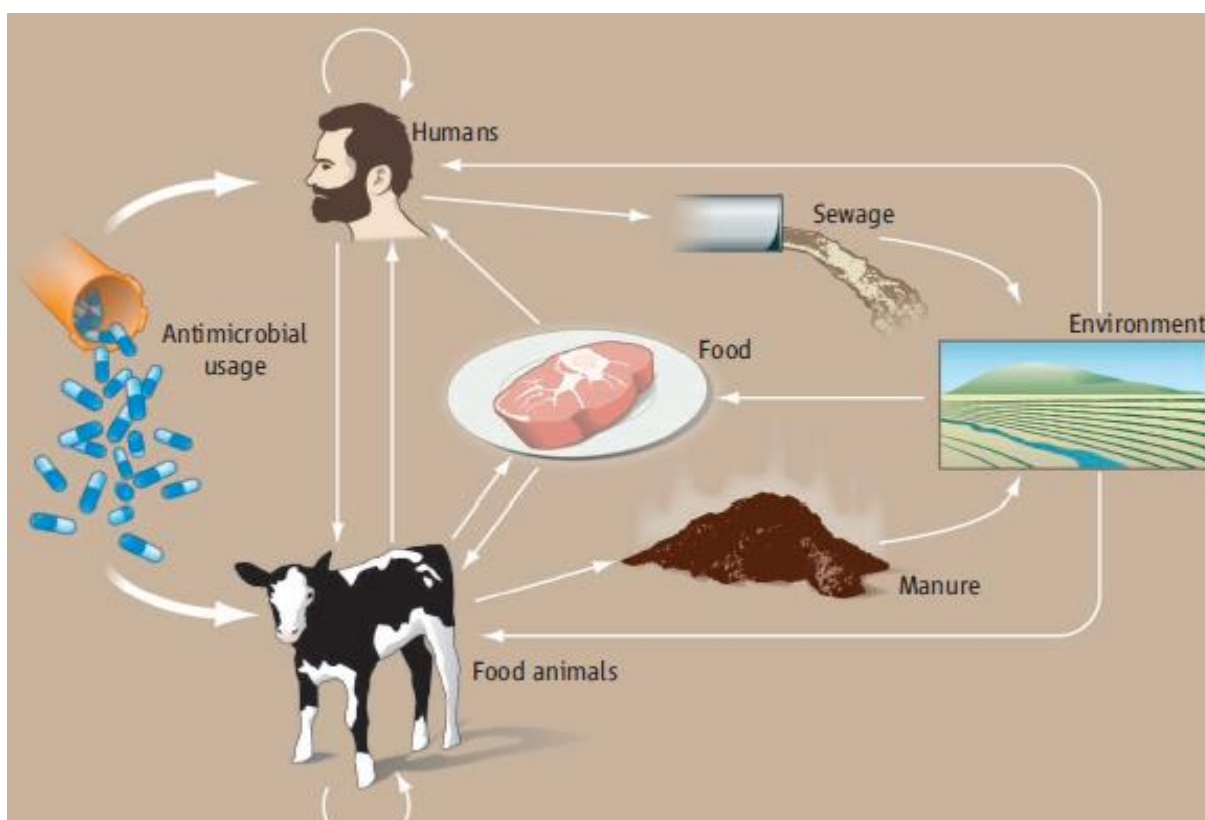
Além disso, a resistência antimicrobiana aumenta os custos envolvidos com os cuidados de saúde como, por exemplo, o aumento do período de estadias nos hospitais e a exigência de maiores cuidados intensivos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018), tornando, assim, o impacto econômico uma variável muito relevante. Como exemplo, só nos EUA, custa ao sistema de saúde U\$ 20 bilhões em excedentes a cada ano (SMITH; COAST, 2013).

A resistência a antimicrobianos pode ocorrer naturalmente como uma estratégia de adaptação dos microrganismos ao ambiente. No entanto, o uso excessivo e indevido de agentes antimicrobianos nos setores humanos, animais e ambientes agrícolas acelerou drasticamente a seleção e propagação de bactérias resistentes (JENSEN *et al.*, 2010; WORLD ORGANIZATION FOR ANIMAL HEALTH, 2016).

Um grande problema que envolve a RAM está centrado na probabilidade de que bactérias resistentes existentes em animais sejam transferidas para seres humanos. Esta transferência, como mostra a Figura 3, poderia acontecer através do contato direto com um

animal, consumo de produtos de origem animal contaminados ou através da disseminação de bactérias resistentes em reservatórios ambientais, que podem, então, transmitir genes de resistência a bactérias humanas (patogênicas ou não) ou entrar em contato direto com seres humanos (KHACHATOURIANS *et al.*, 1998; SMITH, *et al.*, 2013; PACHECO-SILVA; SOUZA; CALDAS, 2014; O'NEILL, 2015).

Figura 3 – Vias para transferência de resistência antimicrobiana em humanos e animais.



Fonte: Woolhouse; Ward (2013, p. 1460).

A produção de alimentos de origem animal envolve a possibilidade de que o produto final esteja contaminado com bactérias resistentes a antimicrobianos e/ou carreadoras de genes de RAM. Os fatores que contribuem para a ocorrência deste fato envolvem a utilização de antimicrobianos na produção dos animais, o que possibilita a seleção de bactérias resistentes a antibióticos; genes de resistência que podem estar presentes em bactérias introduzidas intencionalmente no processo de produção de alimentos, como culturas “starters”, probióticos, microrganismos de bioconservação e bacteriófagos; ou a ocorrência de contaminação cruzada por bactérias resistentes durante o processamento do alimento (VERRAES *et al.*, 2013).

Os problemas que envolvem a saúde pública podem estar relacionados com o aumento do número de hospitalizações (VERRAES *et al.*, 2013). Uma série de bactérias patogênicas aos seres humanos são encontradas em reservatórios animais, além da possibilidade de bactérias que não são patogênicas servirem como doadoras de genes de resistência à patógenos humanos. A maior parte dos genes de resistência antimicrobiana está situada em elementos genéticos móveis, como plasmídeos, transposons e integrons, que podem ser transferidos com maior ou menor frequência entre gêneros e espécies bacterianas. Além disso, bactérias comensais e ambientais podem representar um grande reservatório de genes de resistência (JENSEN *et al.*, 2010).

Há autores que questionam a relação entre a utilização de antimicrobianos em animais e a prevalência de isolados resistentes em seres humanos (MATHER *et al.*, 2012). Entretanto, a Organização Mundial da Saúde trata a resistência a antimicrobianos como “uma ameaça cada vez mais séria à saúde pública global e requer ações em distintos setores do governo e na sociedade” (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018, tradução nossa).

Nesta linha, o estudo realizado por Mulvey *et al.* (2009) tinha como objetivo determinar a epidemiologia molecular da *E. coli* resistentes à cefoxitina identificada em bovinos confinados e se haveria similaridades com *E. coli* causadora de infecções humanas em hospitais canadenses. Depois da análise de *E. coli* isoladas de 2.483 bovinos, ocorreu a identificação de plasmídeos semelhantes que circulam em cepas de *E. coli* isoladas de fontes humanas e animais. Não se sabe se a transmissão zoonótica ocorreu, mas claramente plasmídeos resistentes a múltiplos fármacos estão circulando em animais produtores de alimentos, bem como em *E. coli* patogênica, causando infecções nosocomiais humanas.

Além disso, também há sugestão de associação entre o uso de quinolonas em animais de produção e o surgimento de isolados de *Campylobacter* resistentes em humanos (ENGBERG *et al.*, 2001). Espécies de *Campylobacter* são causas comuns de gastroenterites bacterianas em humanos. As contaminações envolvem o consumo de alimento contaminado, particularmente carne de frango (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

Outro estudo, realizado em Taiwan, utilizando 110 amostras de *Salmonella* obtidas de suínos infectados e comparando-as a amostras de *Salmonella* humanas coletadas de 51 hospitais, identificou que 44% dos isolados de suínos compartilhavam um padrão semelhante de eletroforese em gel de campo pulsado com os de seres humanos. Além disso, 96% dos 110 isolados de *Salmonella* de suínos eram resistentes a múltiplos antimicrobianos e 47% deles eram resistentes a 8 ou mais dos 12 antimicrobianos testados. Os resultados sugerem que os

suínos têm a possibilidade de servir como um dos reservatórios para a salmonelose humana em Taiwan (HUNG-CHIH *et al.*, 2014).

Animais silvestres também podem ser afetados por microrganismos resistentes a antimicrobianos e há a possibilidade de serem considerados indicadores de poluição ambiental por bactérias resistentes em um determinado local. Essa situação demonstra que a utilização de antibióticos no tratamento de humanos e animais teve um impacto significativo no ambiente e nos animais selvagens que vivem e se alimentam em habitats com alguma interferência humana (DOLEJSKA; PAPAGIANNITSIS, 2018).

Por outro lado, os hospitais são uma fonte de bactérias resistentes e genes de resistência a antibióticos, pois seus efluentes, quando são descartados nos sistemas de esgotos, rios, lagos e mares sem tratamento prévio contaminam todo o meio ambiente. Escoamentos urbanos, industriais e de produções agropecuárias também representam uma fonte significativa desses contaminantes (HOCQUET; MULLER; BERTRAND, 2016).

O uso de antibióticos em humanos, animais e na agricultura está aumentando globalmente, com estimativas de que entre 2010 e 2030, o consumo para bovinos, frangos e suínos aumentará em 67% (VAN BOECKEL *et al.*, 2015). O aumento projetado na demanda para alimentos de origem animal pode levar a novos aumentos em uso de antibióticos o que gera uma preocupação muito grande em relação à disseminação da resistência a antimicrobianos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Esforços, através de organismos internacionais e do estabelecimento de legislações em níveis nacionais e locais, estão sendo realizados para que ocorra a diminuição do avanço deste problema. Busca-se, a partir disso, alcançar a preservação da eficácia dos medicamentos existentes e a diminuição do número de mortes associadas à microrganismos resistentes, gerando, conseqüentemente, diminuição nos custos envolvidos com os cuidados de saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

7 MEDIDAS PARA A PREVENÇÃO E O CONTROLE DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

A resistência antimicrobiana, atualmente, é um dos problemas mais importantes que envolve a medicina humana e veterinária, adquirindo nos sistemas de monitoramento um dos principais componentes para a realização do seu controle (ZAWACK *et al.*, 2019). Este fato vai ao encontro do que a saúde pública moderna elenca como fatores centrais na área, que são a vigilância e os sistemas utilizados para a sua realização. A partir da aquisição de dados e informações é possível realizar a avaliação e caracterização da relevância e distribuição de eventos de saúde. Assim, as informações produzidas servem para orientar as decisões futuras (GROSECLOSE; BUCKERIDGE, 2017).

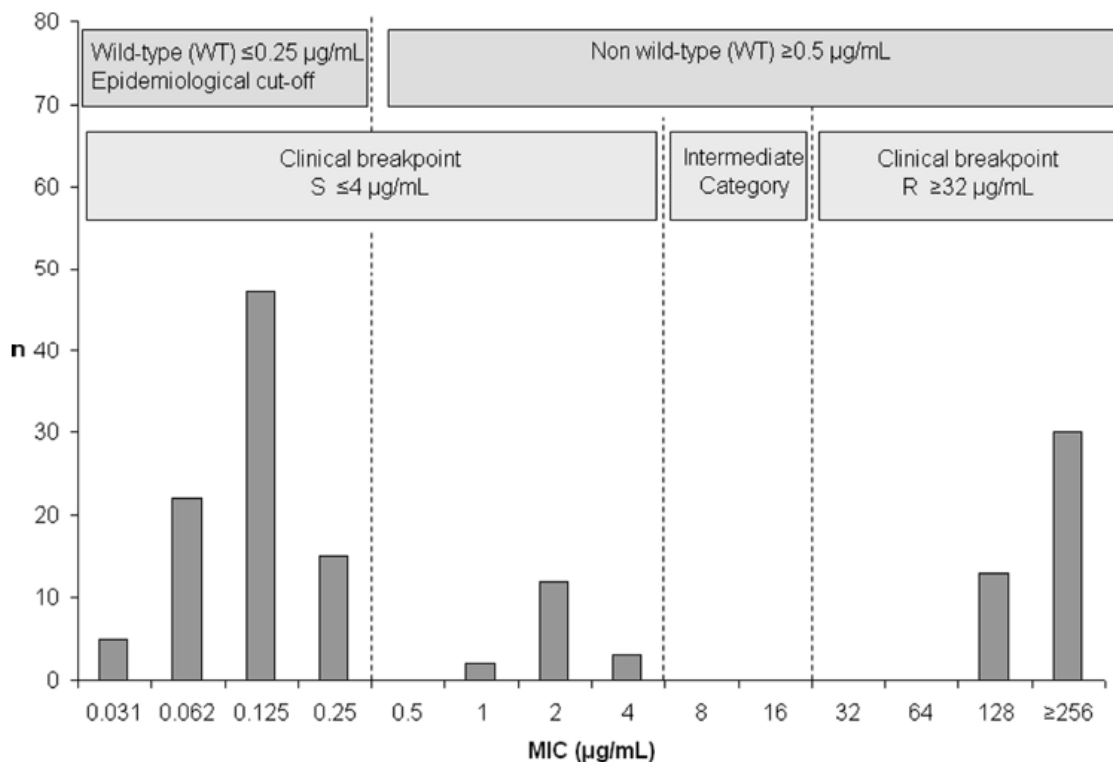
Os sistemas de vigilância para a RAM são importantes porque rastreiam a resistência em grandes áreas geográficas e em longos períodos de tempo (ZAWACK *et al.*, 2019). Desta forma, é possível determinar vários fatores relacionados com o problema em questão, como sua abrangência, se a resistência está aumentando, se tipos de resistência previamente desconhecidos estão surgindo e se um tipo particular de resistência está se espalhando. A vigilância fornece uma base para avaliar a RAM, além de permitir o desenvolvimento de estratégias eficientes e efetivas de controle e prevenção (SIMJEE *et al.*, 2018).

Para o monitoramento da resistência são levadas em consideração metodologias de testes laboratoriais. O Instituto de Padrões Clínico e Laboratório (CLSI, do inglês, *Clinical and Laboratory Standards Institute*) desenvolveu pontos de corte clínicos para agentes patogênicos humanos e veterinários para as técnicas de microdiluição e difusão em disco. Com base nos pontos de corte, os isolados são denominados suscetíveis (a infecção bacteriana pode ser adequadamente tratada), intermediários (a infecção bacteriana pode ser adequadamente tratada em locais onde o medicamento estiver concentrado ou quando uma alta dosagem pode ser usada) ou resistentes (as bactérias não são inibidas). Os pontos de corte são determinados utilizando uma combinação de dados *in vitro* e *in vivo* para prever a probabilidade de cura clínica com base nos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos (SIMJEE *et al.*, 2018).

No entanto, os pontos de corte não estão disponíveis para todos os antimicrobianos, nem para todas as espécies animais e estão sujeitos a alterações de acordo com novos dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos obtidos. No caso de não existir pontos de corte específicos para veterinária, se preconiza usar os pontos de corte clínicos humanos (SIMJEE *et al.*, 2018).

Já o Comitê Europeu de Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos (EUCAST, do inglês, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) desenvolveu um valor de corte epidemiológico (ECOFF, do inglês, *epidemiological cutoff value*) para combinações específicas de antimicrobianos e patógenos veterinários. Os organismos são classificados como tipo selvagem ou não selvagem, como mostra a Figura 4, com base na distribuição normal de MIC's para isolados totalmente suscetíveis que não contêm quaisquer mecanismos de resistência adquiridos detectáveis fenotipicamente (SIMJEE *et al.*, 2018).

Figura 4 – Distribuição de MIC para uma espécie bacteriana hipotética direcionada a programas de vigilância de resistência antimicrobiana.



As setas indicam o valor de corte epidemiológico (ECOFF) e o ponto de corte clínico. Colunas de valores suscetíveis (S), resistentes (R) e intermediárias são indicadas.

Fonte: Simjee *et al.* (2018, p. 12).

Tendo em vista a preocupação crescente referente à RAM, a Organização Mundial da Saúde publicou, em 2015, o Plano de Ação Global sobre a Resistência Antimicrobiana, no qual um dos objetivos estratégicos envolve a otimização do uso de medicamentos antimicrobianos na saúde humana e animal. Neste documento é questionado o alto uso de antibióticos, possível reflexo da prescrição excessiva e fácil acesso através de vendas, muitas vezes realizadas pela internet. Reforça que investimentos governamentais na promoção do uso

racional de medicamentos antimicrobianos ou no fornecimento de informações objetivas são necessários. Além disso, ferramentas diagnósticas efetivas, rápidas e de baixo custo são importantes para orientar o uso de antibióticos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Já em 2016, a Organização Mundial da Saúde Animal tornou pública as suas estratégias sobre a resistência antimicrobiana e o uso prudente de antimicrobianos, alinhando o discurso com o Plano de Ação Global sobre a Resistência Antimicrobiana. Tem como objetivos “melhorar a conscientização e compreensão; fortalecer o conhecimento através da vigilância e pesquisa; apoiar a boa governança e a construção de capacitação e incentivar a implementação de padrões internacionais” (WORLD ORGANIZATION FOR ANIMAL HEALTH, 2016, tradução nossa).

O efeito da redução no uso de todos os antimicrobianos é desconhecido. Há dificuldades em prever devido à complexidade da associação que envolve o uso de ATM e a resistência gerada a partir desta utilização. Somente o monitoramento por um período de vários anos pode revelar mudanças grandiosas nos padrões de resistência (SPEKSNIJDER *et al.*, 2015). Entretanto, muitos países têm adotado o uso veterinário restritivo de antimicrobianos para tentar reduzir a seleção e a disseminação de resistência em populações bacterianas de animais (BEST..., 2019).

Resultados que surgiram a partir da realização de políticas adotadas na Holanda, as quais tinham como objetivo a redução do uso de ATM pelos veterinários e a restrição no uso de antimicrobianos criticamente importantes, demonstraram possível redução nos níveis de resistência encontrados em *E. coli* oriunda de suínos abatidos. O impacto sobre bovinos de leite e frangos foi, no entanto, menor. Evidências destacaram a importância de um melhor entendimento sobre a co-seleção de resistência (DORADO-GARCÍA *et al.*, 2016).

Da mesma forma, políticas públicas belgas sobre o uso de antimicrobianos resultaram na diminuição da utilização desses fármacos para a produção animal. Em consequência, foi detectado a diminuição coincidente na resistência antimicrobiana para quase todos os antimicrobianos, com efeito mais notável para as cefalosporinas de 3ª e 4ª geração e fluoroquinolonas (CALLENIS *et al.*, 2018).

Como exemplo de programas de vigilância da RAM em animais, existe o Sistema Nacional de Monitoramento da Resistência Antimicrobiana (NARMS, do inglês, *National Antimicrobial Resistance Monitoring System*) presente nos Estados Unidos da América, criado em 1996. O NARMS é um programa colaborativo que conta com a participação do *Food and Drug Administration* (FDA), do centro de controle e prevenção de doenças (CDC,

do inglês, *Centers of Disease Control and Prevention*) e do departamento de agricultura dos EUA (USDA, do inglês, *United States Department of Agriculture*). Esse sistema nacional de vigilância em saúde pública rastreia mudanças na suscetibilidade antimicrobiana de bactérias encontradas em pessoas doentes (CDC), produtos cárneos (FDA) e animais de produção (USDA) (US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018a).

Neste programa, são coletados isolados de *E. coli*, *Enterococcus*, *Campylobacter* e *Salmonella* de carne bovina, frango, peru e suíno no abate, bem como instalações de varejo. Em seres humanos doentes são testados a resistência de *Campylobacter*, *Salmonella*, *E. coli* O157, *Vibrio* e *Shigella* (US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018b). A resistência é confirmada a partir de medições das concentrações inibitórias mínimas juntamente com diretrizes para estabelecer limites de resistência. A cada ano, o NARMS reporta tendências gerais de resistência a medicamentos (ZAWACK *et al.*, 2019).

Para avaliar a eficiência do NARMS, Zawack *et al.* (2019) realizaram um estudo que examinou a variabilidade no padrão de resistência à ampicilina, gentamicina, sulfisoxazol e tetraciclina em *E. coli* de frango no abate e no varejo entre 2004 e 2012, excluindo 2007, isolados pelo sistema. Foi constatado que, a quantidade de variabilidade no conjunto de dados do NARMS dificulta a detecção de padrões de resistência a múltiplas drogas nos níveis atuais de coleta de amostras (ZAWACK *et al.*, 2019).

Outro sistema de vigilância da RAM é o Programa Integrado Canadense de Vigilância da Resistência Antimicrobiana (CIPARS, do inglês, *Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance*). Neste programa são monitoradas as tendências no uso de antimicrobianos e resistência antimicrobiana em organismos bacterianos selecionados de fontes humanas, animais e alimentares no Canadá. As informações obtidas apoiam o desenvolvimento de políticas para controlar o uso de antimicrobianos em ambientes hospitalares, comunitários e agropecuários, contribuindo para prolongar a eficácia dos medicamentos. Além disso, procura-se utilizar medidas apropriadas para conter a emergência e disseminação de bactérias resistentes entre animais, alimentos e humanos (GOVERNMENT OF CANADA, 2018).

Entre 2013 e 2014, o CIPARS detectou a diminuição da resistência às cefalosporinas de terceira geração (ceftiofur) em *Salmonella* e *E. coli* de frangos em fazendas, abatedouros e em produtos de mercearias. Essa tendência está atrelada a mudanças realizadas pela indústria avícola canadense que eliminou o uso preventivo de cefalosporinas de terceira geração. Entretanto, constatou-se um aumento no uso de gentamicina, o que vai ao encontro do aumento observado da resistência à gentamicina em *Salmonella* e *E. coli* de frangos em

fazendas, abatedouros e em carne de frango comercializadas na venda a varejo. A indústria se comprometeu a reduzir a utilização dessa categoria de medicamento até o final de 2018 (AGUNOS *et al.*, 2018; GOVERNMENT OF CANADA, 2018).

Mas, como na maioria dos países, os dados de vigilância obtidos pelo CIPARS são fragmentados, focados em uma faixa estreita e variável de patógenos bacterianos, coletados de maneira não sistemática. Além disso, geralmente há incompatibilidade entre laboratórios e/ou países porque os métodos usados para os testes de resistência não seguem um padrão estipulado (GOVERNMENT OF CANADA, 2007).

Em relação à União Europeia (UE), em 2006, ocorreu o banimento da utilização de antibióticos como promotores de crescimento na alimentação de animais (EUROPEAN COMMISSION, 2005). Na Europa, existem programas de vigilância responsáveis pelo monitoramento da resistência antimicrobiana e genes de resistência em isolados bacterianos de animais de produção. São identificados três tipos de sistemas de vigilância, que são: programas da UE, programas supranacionais financiados pela indústria e sistemas nacionais de vigilância (SCHRIJVER *et al.*, 2018).

Nos programas obrigatórios de resistência a antibióticos da UE para animais produtores de alimentos (bovinos, suínos e aves), são testadas as bactérias *Salmonella* spp., *C. jejuni*, *C. coli*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* e *Salmonella* spp. e *E. coli* produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL) ou AmpC ou carbapenemase. As origens das amostras incluem fazendas, frigoríficos e varejo. Os resultados dos sistemas de vigilância da UE em animais destinados à produção de alimentos e carne são publicados em um relatório conjunto da Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA, do inglês, *European Food Safety Authority*) e do Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC, do inglês, *European Centre for Disease Prevention and Control*) baseado nos relatórios dos países membros (EFSA; ECDC, 2018).

Entretanto, as informações geradas e fornecidas por esses programas são limitadas. Muitos países, então, complementam a falta de dados com programas nacionais de vigilância da resistência aos ATM veterinários. No nível nacional, os sistemas de vigilância aplicam métodos heterogêneos de amostragem, testes e relatórios, gerando resultados que não podem ser comparados, além disso, muitos relatórios não estão disponíveis publicamente ou estão escritos em idioma local. A vigilância da RAM em animais nos países europeus é heterogênea. Além disso, não há fatores que confirmem se os antibióticos de relevância para os seres humanos são adequadamente vigiados devido à falta de dados (SCHRIJVER *et al.*, 2018).

Outro programa de vigilância da RAM, tido como o primeiro programa nacional de vigilância, é chamado de Programa Integrado Dinamarquês de Monitoramento e Pesquisa de Resistência Antimicrobiana (DANMAP, do inglês, *Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme*), foi estabelecido na Dinamarca pelo Ministério de Alimentos, Agricultura e Pesca e pelo Ministério da Saúde em 1995. Os objetivos incluem o monitoramento do consumo de agentes antimicrobianos em animais domésticos e seres humanos, o monitoramento da ocorrência de RAM em isolados bacterianos de animais de produção, alimentos de origem animal (por exemplo, carne) e seres humanos, o estudo de associações entre consumo de antimicrobianos e resistência antimicrobiana e a identificação de rotas de transmissão e áreas para estudos adicionais (HØG *et al.*, 2016).

O monitoramento da RAM nos setores humano e veterinário é realizado através do acompanhamento de patógenos que causam infecções em seres humanos e animais, bactérias zoonóticas e bactérias indicadoras (*Enterococcus* e *E. coli*). São adotadas estratégias de saúde unificada que abrangeram toda a cadeia alimentar e hospitais relacionando o consumo de antibióticos com a resistência (HØG *et al.*, 2016).

No Brasil, através da Instrução Normativa do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) nº 45, de 22 de novembro de 2016, foi proibida “a importação e a fabricação da substância antimicrobiana sulfato de colistina, com a finalidade de aditivo zootécnico melhorador de desempenho na alimentação animal” (BRASIL, 2016). A proibição vai ao encontro do que Fernandes *et al.*, 2016 propuseram, visto que as linhagens produtoras de genes de resistência à colistina estavam presentes no Brasil e sugeriram que este medicamento não deveria mais ser usado como promotor de crescimento.

Já no ano seguinte, através da publicação da Instrução Normativa do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) nº 41, de 23 de outubro de 2017, o governo federal instituiu o Programa Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos na Agropecuária - AgroPrevine. Enfatiza-se a prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos, considerando a interdependência entre a saúde humana, animal e ambiental, utilizando a educação sanitária, vigilância e defesa agropecuária como instrumentos (BRASIL, 2017). Entretanto, como se trata de um programa recente, ainda não foi possível constatar o seu desdobramento.

Também desenvolvido no Brasil, desta vez pelo Ministério da Saúde, é o Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos do Brasil (PAN-BR), que possui vigência de cinco anos, ou seja, de 2018 a 2022. Entre os objetivos

principais encontra-se a promoção de estratégias de comunicação e educação em saúde a fim de aumentar o alerta sobre a RAM para profissionais e gestores com atuação na área de saúde, sociedade e setor regulado, ao encontro da do que preconiza o conceito de saúde unificada; realização de estudos científicos para ampliação do conhecimento sobre a RAM; a construção de um sistema nacional de vigilância e monitoramento integrado para RAM; a promoção do uso racional de antimicrobianos no âmbito da saúde humana e agropecuária; o gerenciamento adequado de resíduos de medicamentos antimicrobianos e o reconhecimento da prevenção e controle da RAM como política de estado (BRASIL, 2018).

Assim, o uso de antimicrobianos deve ser consciente, visto que, pode promover a adaptação dos microrganismos através da pressão de seleção. No entanto, as práticas terapêuticas inadequadas dos profissionais da saúde, assim como o uso de forma equivocada na agricultura e na pecuária aumentam a velocidade com que os processos de seleção de microrganismos resistentes acontecem (CORRÊA; SILVA, 2008; GUMBO, 2012a). Conseqüentemente, minimizar o surgimento e a disseminação requer um esforço coordenado, focalizado, multisetorial e multinacional, utilizando o trabalho conjunto de atores e instituições relacionados à saúde humana, saúde animal e ao meio ambiente (WORLD ORGANIZATION FOR ANIMAL HEALTH, 2016).

Nesse contexto, o co-desenvolvimento de programas de vigilância da RAM em humanos e animais é essencial, mas ainda existem vários elementos-chave que dificultam a comparação de dados entre os programas de monitoramento existentes (SIMJEE *et al.*, 2018). Muitos esforços estão sendo realizados para diminuir a quantidade de microrganismos resistentes e manter a eficácia dos medicamentos existente, buscando a preservação da vida de várias pessoas ao redor do mundo. Entretanto, mais estudos são necessários para que a solução completa do problema seja atingida (WORLD ORGANIZATION FOR ANIMAL HEALTH, 2016).

8 CONCLUSÕES

A ciência fornece evidências contundentes de que o uso de antimicrobianos é um poderoso seletor de microrganismos resistentes, os quais estão relacionados com a morte de várias pessoas anualmente. Além disso, a possibilidade da transferência horizontal de genes realizada pelas bactérias torna o processo de RAM um problema muito complexo.

Aliado a esses fatos, está um conjunto de evidências que mostram que o uso de antimicrobianos em animais pode levar à propagação e disseminação de bactérias resistentes, tanto patogênicas, que podem infectar humanos diretamente, como não patogênicas, que podem transferir genes de resistência a outras bactérias e atingir os seres humanos por diferentes formas. As possíveis vias de transmissão podem incluir não apenas os alimentos, mas também o contato direto com os animais e através da contaminação do ambiente. A transmissão de resistência antimicrobiana de animais para o ser humano ainda não está totalmente elucidada, principalmente, a compreensão de como pode ocorrer a contaminação a partir do ambiente, e, portanto, mais estudos são necessários.

Visando diminuir o aumento de microrganismos resistentes, vários órgãos internacionais, além de países, iniciaram programas de uso consciente e adequado dos antimicrobianos, além do monitoramento da ocorrência de resistência tanto em animais de produção quanto em seres humanos, através de sistemas de vigilância. Entretanto, em muitos países a vigilância não começou a ser implementada e nos que já está ocorrendo, existem elementos que dificultam a comparação de dados entre os programas de monitoramento.

Há um caminho muito longo a ser percorrido para que a questão da resistência a antimicrobianos seja completamente elucidada. Portanto, é necessário que mais pesquisas sejam desenvolvidas e mais pessoas sejam conscientizadas para que mudanças substanciais aconteçam e a redução do avanço da resistência seja alcançada.

REFERÊNCIAS

- AARESTRUP, F. M. The origin, evolution, and local and global dissemination of antimicrobial resistance. *In*: AARESTRUP, F. M. **Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin**. Washington, DC: AMS, 2006. p. 339-360.
- ABRAHAM, S. *et al.* First detection of extended-spectrum cephalosporin- and fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in Australian food-producing animals. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, Amsterdam, v. 3, n. 4, p. 273-277, Dec. 2015.
- ACAR, J.; ROSTEL, B. Antimicrobial resistance: na overview. **Revue scientifique et technique (international office of epizootics)**, Paris, v. 20, n. 3, p. 797-810, Dec. 2001.
- AGUNOS, A. *et al.* Changes in antimicrobial resistance levels among *Escherichia coli*, *Salmonella*, and *Campylobacter* in Ontario broiler chickens between 2003 and 2015. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, Ottawa, v. 82, n.3, p. 163-177, July 2018.
- ANES, J. *et al.* Exploring the genome and phenotype of multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* of clinical origin. **Frontiers in microbiology**, Lausanne, v. 8, n. 1913, p. 1-15, Oct. 2017.
- BAKER-AUSTIN, C. *et al.* Co-selection of antibiotic and metal resistance. **Trends in Microbiology**, Cambridge, v. 14, n. 4, p. 176-182, Mar. 2006.
- BARRAGÁN-PRADA, H. *et al.* Emergence and dissemination of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates expressing OXA-48 plus CTX-M-15 in patients not previously treated with colistin in a Spanish university hospital. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, New York, v. 93, n. 2, p. 147-153, Feb. 2019.
- BARTON. M. D. Antibiotic use in animal feed and its impact on human health. **Nutrition Research Reviews**, Cambridge, v. 13, n. 2, p.279-299, Dec. 2000.
- BEAN, D. C. *et al.* Hypermucoviscous polymyxin-resistant *Klebsiella pneumoniae* from Kolkata, India: Genomic and phenotypic analysis. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, Amsterdam, v. 17, p. 1-2, Feb. 2019.
- BEST practice framework on the responsible use of vaccines. Brussels: EPRUMA, 2019. Disponível em: <https://www.epruma.eu/>. Acesso em: 4 jun. 2019.
- BORBA, M. R. **Resistência a antimicrobianos criticamente importantes à saúde humana em populações bacterianas de animais de produção criados no Brasil, 2008 – 2017**. 2018. 43 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Saúde Pública) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Porto Alegre, 2018.
- BORTOLAIA, V.; BISGAARD, M.; BOJESSEN, A. M. Distribution and possible transmission of ampicillin- and nalidixic acid-resistant *Escherichia coli* within the broiler industry. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v.142, n.3-4, p. 379-386, May 2010.
- BOUCHER, Y. *et al.* Integrons: mobilizable platforms that promote genetic diversity in bacteria. **Trends Microbiology**, Cambridge, v.15, n. 7, p. 301–309, July 2007.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa n° 45, de 22 de Novembro de 2016. Proibir, em todo o território nacional, a importação e a fabricação da substância antimicrobiana sulfato de colistina, com a finalidade de aditivo zootécnico melhorador de desempenho na alimentação animal, na forma desta Instrução Normativa.

Diário Oficial [da] União. Brasília, DF, 30 nov. 2016. Seção 1, p. 6. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/alimentacao-animal/arquivos-alimentacao-animal/legislacao/instrucao-normativa-no-45-de-22-de-novembro-de-2016.pdf/view>. Acesso em: 20 jul. 2019.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Ministério da Agricultura cria programa de prevenção e controle de antimicrobianos.** Brasília, DF: MAPA, 10 dez. 2017. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/noticias/ministerio-da-agricultura-cria-programa-de-prevencao-e-controle-de-antimicrobianos>. Acesso em: 27 fev. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única 2018-2022 (PAN-BR).** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/20/af-pan-br-17dez18-20x28-csa.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2019.

CALLENS, B. *et al.* Associations between a decreased veterinary antimicrobial use and resistance in commensal *Escherichia coli* from Belgian livestock species (2011–2015). **Preventive Veterinary Medicine**, Amsterdam, v. 157, p. 50-58, Sep. 2018.

CASSINI *et al.* Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. **The Lancet. Infectious diseases**, New York, v. 19, n. 1, p. 56-66, Jan. 2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Antibiotic resistance threats in the United States, 2013.** [Georgia]: Centers for Disease Control and Prevention, 23 Apr. 2013. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2019.

CHO, I. *et al.* Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. **Nature**, London, v. 488, n. 7413, p. 621-626, Aug. 2012.

COLLIGNON, P. J.; MCEWEN, S. A. One health—its importance in helping to better control antimicrobial resistance. **Tropical Medicine Infectious Disease**, Basel, v. 4, n. 1, Jan. 2019.

COLOMB-COTINAT, M. *et al.* Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, London, v. 5, n. 56, p. 1-11, Dec. 2016.

COOMBS, G. W. *et al.* Australian group on antimicrobial resistance (agar) australian Enterococcal sepsis outcome programme (AESOP) annual report 2016. **Communicable Diseases Intelligence**, Canberra, v. 42, p. 1-12, Dec. 2018.

CORDEIRO, A. M. *et al.* Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Comunicação Científica**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 6, p. 428-431, Nov./Dec. 2007.

CORRÊA, L.; SILVA, E. U. **Uso racional de antimicrobianos e a resistência microbiana**. Brasília, DF: ANVISA, 2008. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo1/objetivos.htm. Acesso em: 19 fev. 2019.

DOLEJSKA, M.; PAPAGIANNITSIS, C. C. Plasmid-mediated resistance is going wild. **Plasmid**, New York, v. 99, p. 99-111, Sep. 2018.

DORADO-GARCÍA *et al.* Quantitative assessment of antimicrobial resistance in livestock during the course of a nationwide antimicrobial use reduction in the Netherlands. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 71, n. 12, p. 3607-3619, Sep. 2016.

DZIDIC, S.; SUSKOVIC, J.; KOS, B. Antibiotic resistance Mechanisms in Bacteria: Biochemical and Genetic Aspects. **Food Technology Biotechnology Journal**. Croatia, v. 46, n. 11, p.11-21, Nov. 2008.

EFSA; ECDC. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2016. **EFSA Journal**, Parma, v. 16, n. 2, p. 1-270, Feb. 2018.

ESPENHAIN, L. *et al.* Travel to Asia is a strong predictor for carriage of cephalosporin resistant *E. coli* and *Klebsiella* spp. but does not explain everything; prevalence study at a Norwegian hospital 2014–2016. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, London, v. 7, p. 1-8, Nov. 2018.

ENGBERG, J. *et al.* Quinolone and Macrolide Resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: Resistance Mechanisms and Trends in Human Isolates. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 7, n. 1, p. 24-34, Jan. 2001.

EUROPEAN COMMISSION. **Ban on antibiotics as growth promoters in animal feed enters into effect**. Brussels: 22 dec. 2005. Disponível em: http://europa.eu/rapid/press-release_IP-05-1687_en.htm. Acesso em: 27 fev. 2019.

FERENHOF, H. A.; FERNANDES, R. F. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SSF. **REVISTA ACB**, Florianópolis, v. 21, n. 3, p. 550-563, ago. 2016.

FERNANDES, M. R. *et al.* Silent dissemination of colistin resistant *Escherichia coli* in South America could contribute to the global spread of the *mcr-1* gene. **European Centre for Disease Prevention and Control**, Saint-Maurice, v. 21, n. 17, p. 1-6, Apr. 2016.

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

GOVERNMENT OF CANADA. **About CIPARS**. Government of Canada, 23 July 2007. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/surveillance/canadian-integrated-program-antimicrobial-resistance-surveillance-cipars/background.html>. Acesso em: 20 jul. 2019.

GOVERNMENT OF CANADA. **Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (CIPARS). 2016 Annual Report**. Ontario: Dec. 2018. Disponível em: http://publications.gc.ca/collections/collection_2018/aspc-phac/HP2-4-2016-eng.pdf. Acesso em: 20 jul. 2019.

GROSECLOSE, S. L.; BUCKERIDGE, D. L. Public health surveillance systems: recent advances in their use and evaluation. **Annual Review of Public Health**, Palo Alto, v. 38, p. 57-79, Dec. 2017.

GUARDABASSI, L.; KRUSE, H. Princípios da utilização prudente e racional de antimicrobianos em animais. *In*: GUARDABASSI, L.; JENSEN, L. B.; KRUSE, H. **Guia de antimicrobianos em veterinária**. Porto Alegre: Artmed, 2010.

GUMBO, T. Princípios gerais do tratamento antimicrobiano. *In*: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012a. p. 1365-1381.

GUMBO, T. Quimioterapia da tuberculose, complexo *Mycobacterium avium* e hanseníase. *In*: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012b. p. 1549-1570.

HALL, B. G. Spontaneous point mutations that occur more often when advantageous than when neutral. **Genetics Society of America**, Austin, v. 126, n. 1, p. 5-16, Sep. 1990.

HAMPRECHT, A. *et al.* Colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae on hospital admission: prevalence and risk factors. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 71, n. 10, p. 2957-2963, Oct. 2016.

HOCQUET D.; MULLER, A.; BERTRAND, X. What happens in hospitals does not stay in hospitals: antibiotic-resistant bacteria in hospital wastewater systems. **Journal of Hospital Infection**, New York, v. 93, n. 4, p. 395-402, Aug. 2016.

HØG, B. B. *et al.* (ed.). **DANMAP 2016**: use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. [København]: Statens Serum Institut, 2016. Disponível em: http://orbit.dtu.dk/files/140535625/DANMAP_2016_LOW_241017.pdf. Acesso em: 1 jun. 2019.

HUNG-CHIH, K. *et al.* An Association of Genotypes and Antimicrobial Resistance Patterns among Salmonella Isolates from Pigs and Humans in Taiwan. **PLOS ONE**, San Francisco, v. 9, n. 4, p. 1-8, Apr. 2014.

JENSEN, L. B. *et al.* Riscos à saúde humana associados à utilização de antimicrobianos em animais. *In*: GUARDABASSI, L.; JENSEN, L. B.; KRUSE, H. **Guia de antimicrobianos em veterinária**. Porto Alegre: Artmed, 2010.

JONG, A. *et al.* Pan-European monitoring of susceptibility to human-use antimicrobial agents in enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 67, n. 3, p. 638-651, Mar. 2012.

JONG, A. *et al.* Antimicrobial susceptibility of enterococci recovered from healthy cattle, pigs and chickens in nine EU countries (EASSA Study) to critically important antibiotics. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 216, p. 168-175, Mar. 2018.

JORGENSEN, J. H.; FERRARO, M. J. Antimicrobial Susceptibility Testing: A Review of General Principles and Contemporary Practices. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, Chicago, v. 49, n. 11, p. 1749-1755, Dec. 2009.

KAESBOHRER, A. *et al.* Emerging antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* with public health relevance. **Zoonoses and Public Health**, Berlin, v. 58, n.2, p.158-165, Sep. 2012.

KIDSLEY, A. K. *et al.* Antimicrobial Susceptibility of *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. Isolates From Healthy Pigs in Australia: Results of a Pilot National Survey. **Frontiers in microbiology**, Lausanne, v. 9, n. 1207, p. 1-11, July 2018.

KIM, B. *et al.* Trends and correlation between antibiotic usage and resistance pattern among hospitalized patients at university hospitals in Korea, 2004 to 2012. **Medicine**, Hagerstown, v. 97, n. 51, p. 1-8, Dec. 2018.

KHACHATOURIANS, G. G. Agricultural use of antibiotics and the evolution and transfer of antibiotic-resistant bacteria. **Canadian Medical Association Journal**, Ottawa, v. 159, n. 9, p. 1129-1136, Nov. 1998.

LAMBRECHT, E. *et al.* Characterization of Cefotaxime- and Ciprofloxacin- Resistant Commensal *Escherichia coli* Originating from Belgian Farm Animals Indicates High Antibiotic Resistance Transfer Rates. **Microbial Drug Resistance**, Larchmont, v. 24, n. 6, p. 707-717, July 2018.

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

LIANG, B. *et al.* Prevalence, serotypes, and drug resistance of nontyphoidal *Salmonella* among paediatric patients in a tertiary hospital in Guangzhou, China, 2014–2016. **Journal of Infection and Public Health**, Oxford, v. 12, n. 2, p. 252-257, Mar. 2019.

LIM, S. K. *et al.* Macrolide resistance mechanisms and virulence factors in erythromycin-resistant *Campylobacter* species isolated from chicken and swine feces and carcasses. **The Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 78, n. 12, p. 1791-1795, Jan. 2016.

MACDOUGALL, C.; CHAMBERS, H. F. Aminoglicosídeos. *In*: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012a. p. 1505-1520.

MACDOUGALL, C.; CHAMBERS, H. F. Inibidores da síntese de proteínas e agentes antibacterianos diversos. *In: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012b. p. 1521-1547.

MADIGAN, M. T. *et al.* Princípios de genética bacteriana. *In: MADIGAN, M. T. et al. Microbiologia de Brock*. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010a. p. 278-312.

MADIGAN, M. T. *et al.* Controle do crescimento microbiano. *In: MADIGAN, M. T. et al. Microbiologia de Brock*. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010b. p. 779-810.

MATHER, A. T. *et al.* An ecological approach to assessing the epidemiology of antimicrobial resistance in animal and human populations. **Proceedings of the Royal Society B**, London, v. 279, n. 1733, p. 1630–1639, Apr. 2012.

MECANISMOS de ação. **Curso Programa de Educação para a Prevenção e Controle da Resistência Microbiana e o Uso Racional de Antimicrobianos**: módulo 1: Antimicrobianos: bases teóricas e uso clínico. [Brasília, DF: ANVISA], 2007a. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/pop_mecanismo.htm. Acesso em: 24 mar. 2019.

MECANISMOS de resistência bacteriana. **Curso Programa de Educação para a Prevenção e Controle da Resistência Microbiana e o Uso Racional de Antimicrobianos**: módulo 3: Resistência microbiana: mecanismos e impacto clínico. [Brasília, DF: ANVISA], 2007b. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/pop_mecanismo.htm. Acesso em: 24 mar. 2019.

MILOVANOVIC, T. *et al.* Epidemiology and risk factors for multidrug resistant hospital-acquired urinary tract infection in patients with liver cirrhosis: single center experience in Serbia. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 19, n. 1, p. 1-10, Feb. 2019.

MUND, M. D. *et al.* Antimicrobial drug residues in poultry products and implications on public health: A review. **International Journal of Food Properties**, London, v. 20, n. 7, p. 1433–1446, July 2017.

MURRAY, A. K. *et al.* Comparing the selective and co-selective effects of different antimicrobials in bacterial communities. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Amsterdam, v. 53, n. 6, p. 767-773, June 2019.

MULVEY, M. R. *et al.* Similar cefoxitin-resistance plasmids circulating in *Escherichia coli* from human and animal sources. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 134, n. 3-4, p. 279-287, Mar. 2009.

NIERO, G. *et al.* High diversity of genes and plasmids encoding resistance to third-generation cephalosporins and quinolones in clinical *Escherichia coli* from commercial poultry flocks in Italy. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 216, p. 93-98, Mar. 2018.

NGUYEN, N. T. *et al.* Use of colistin and other critical antimicrobials on pig and chicken farms in southern Vietnam and its association with resistance in commensal *Escherichia coli*

bacteria. **Applied and Environmental Microbiology**, Washington, DC, v. 82, n. 13, p. 3727-3725, June 2016.

NGUYEN, N. T. *et al.* Antimicrobial residues and resistance against critically important antimicrobials in non-typhoidal *Salmonella* from meat sold at wet markets and supermarkets in Vietnam. **International Journal of Food Microbiology**, Amsterdam, v. 266, p. 301-309, Feb. 2018.

OKEKE, I. N. *et al.* Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status. **The Lancet Infectious Diseases**, New York, v. 5, n. 8, p. 481–493, Aug. 2005.

O'NEILL, J. (chair). **Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations: the review on antimicrobial resistance**. London: Wellcome Trust, HM Government, Dec. 2014. Disponível em: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf. Acesso em: 27 fev. 2019.

O'NEILL, J. (chair). **Antimicrobials in agriculture and the environment: reducing unnecessary use and waste: the review on antimicrobial resistance**. London: Wellcome Trust, HM Government, Dec. 2015. Disponível em: <https://amr-review.org/sites/default/files/Antimicrobials%20in%20agriculture%20and%20the%20environment%20-%20Reducing%20unnecessary%20use%20and%20waste.pdf>. Acesso em: 27 fev. 2019.

O'NEILL, J. (chair). **Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations: the review on antimicrobial resistance**. London: Wellcome Trust, HM Government, Dec. 2016. Disponível em: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf. Acesso em: 27 fev. 2019.

PACHECO-SILVA, E.; SOUZA, J. R. de; CALDAS, E. D. Resíduos de medicamentos veterinários em leite e ovos. **Química Nova**, São Paulo, v. 37, n. 1, p. 111-122, set. 2014.

PAGE, S. W.; GAUTIER, P. Use of antimicrobial agents in livestock. **Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)**, Paris, v. 31, n. 1, p. 145-188, Apr. 2012.

PETERSEN, A. *et al.* Vertical transmission of a fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* with in an integrated broiler operation. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 116, p. 120-128, Aug. 2006.

PETRI, W. A. Sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, quinolonas e agentes para infecções do trato urinário. *In*: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012a. p. 1463-1476.

PETRI, W. A. Penicilinas, cefalosporinas e outros antibióticos β -lactâmicos. *In*: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012b. p. 1477-1503.

RICE, L. B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 197, n. 8, p. 1079-1081, Apr. 2008.

SAGA, T.; YAMAGUCHI, K. History of antimicrobial agents and resistant bacteria. **Journal of the Japan Medical Association**, Tokyo, v. 52, n. 2, Mar. 2009.

SCHRIJVER, R. *et al.* Review of antimicrobial resistance surveillance programmes in livestock and meat in EU with focus on humans. **Clinical Microbiology and Infection**, Paris, v. 24, n. 6, p. 577-590, June 2018.

SILVA, K. E. *et al.* A high mortality rate associated with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ST79 and ST25 carrying OXA-23 in a Brazilian intensive care unit. **Plos One**, San Francisco, v. 13, n. 12, p. 1-11, Dec. 2018.

SIMJEE, S. *et al.* Present and future surveillance of antimicrobial resistance in animals: principles and practices. **Microbiology spectrum**, Washington, DC, v. 6, n. 4, p. 1-22, July 2018.

SMITH, R.; COAST, J. The true cost of antimicrobial resistance. **BMJ Journal**, London, v. 1493, p. 1-5, Mar. 2013.

SMITH, T. C. *et al.* Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Pigs and Farm Workers on Conventional and Antibiotic-Free Swine Farms in the USA. **PLOS ONE**, San Francisco, v. 8, n. 5, p. 1-5, May 2013.

SPEKSNIJDER, D. C. Reduction of veterinary antimicrobial use in the Netherlands. The dutch success model. **Zoonoses and Public Health**, Berlin, v. 62, n. 1, p. 79-87, Apr. 2015.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. Genética microbiana. *In*: TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. p. 210-244.

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **The national antimicrobial resistance monitoring system**. [Silver Spring]: FDA, Sept. 2018a. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/antimicrobial-resistance/national-antimicrobial-resistance-monitoring-system>. Acesso em: 4 jun. 2019.

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **About NARMS**. [Silver Spring]: FDA, Sept. 2018b. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/national-antimicrobial-resistance-monitoring-system/about-narms#Information>. Acesso em: 4 jun. 2019.

USUI, M. *et al.* Antimicrobial Susceptibility of Indicator Bacteria Isolated from Chickens in Southeast Asian Countries (Vietnam, Indonesia and Thailand). **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 76, n. 5, p. 685-692, May 2014.

VAN BOECKEL, T. P.; *et al.* Global trends in antimicrobial use in food animals. **PNAS**, Washington, DC, v.112, n. 18, p. 5649-5654, May 2015.

VERRAES, C. *et al.* Antimicrobial resistance in the food chain: a review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 10, n. 7, p. 2643-2669, June 2013.

VOSGERAU, D. S. R.; ROMANOWSKI, J. P. Estudos de revisão: implicações conceituais e metodológicas. **Revista Diálogo Educacional**, Curitiba, v. 14, n. 41, p. 165-189, Jan. 2014.

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

ZHAO, C. *et al.* Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from 17 Chinese cities from 2011 to 2016. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 17, n. 1, p. 1-12, Dec. 2017.

WASYL, D. *et al.* Antimicrobial resistance in comensal *Escherichia coli* isolated from animals at slaughter. **Frontiers in microbiology**, Lausanne, v. 4, n. 221, p.1-12, Aug. 2013.

WEGENER, H. C.. Antibiotics in animal feed and their role in resistance development. **Current Opinion in Microbiology**, London, v. 6, n. 5, p. 439–445, Oct. 2003.

WOOLHOUSE, M. E. J.; WARD, M. J. Sources of Antimicrobial Resistance. **Science**, New York, v. 341, n. 6153, p. 1460-1461, Sept. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Use of quinolones in food animals and potential impact on human health**: report and proceedings of a WHO meeting. [Geneva]: World Health Organization, 2-5 June 1998. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66401/WHO EMC_ZDI_98.12_\(p1-p130\).pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66401/WHO EMC_ZDI_98.12_(p1-p130).pdf?sequence=1). Acesso em: 27 maio 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Action Plan on Antimicrobial Resistance**. [Geneva]: World Health Organization, May 2015. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1. Acesso em: 12 abr. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO list of Critically Important Antimicrobials for Human Medicine (WHO CIA list)**. [Geneva]: World Health Organization, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/foodsafety/publications/cia2017.pdf?ua=1>. Acesso em: 12 abr. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antimicrobial resistance**. [Geneva]: World Health Organization, 15 Feb. 2018. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/antimicrobial-resistance>. Acesso em: 25 fev. 2019.

WORLD ORGANIZATION FOR ANIMAL HEALTH. **The OIE strategy on antimicrobial resistance and the prudent use of antimicrobials**. Paris: OIE, Nov. 2016. Disponível em: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Media_Center/docs/pdf/PortailAMR/EN_OIE-AMRstrategy.pdf. Acesso em: 27 fev. 2019.

WU, C. J. *et al.* Multiclonal emergence of levofloxacin-resistant group B Streptococcus, Taiwan. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 72, n. 12, p. 3263-3271, Dec. 2017.

YANG, T. I. *et al.* *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients: Do macrolide-resistance and/or delayed treatment matter? **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, Taipei, v. 52, n. 2, p. 329-335, Apr. 2019.