

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**O PERFIL DE RESISTÊNCIA EM ENTEROCOCOS ISOLADOS DE ANIMAIS DE
PEQUENO PORTE**

LEONARDO ALMANSA CARDOSO

Porto Alegre

2020/1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**O PERFIL DE RESISTÊNCIA EM ENTEROCOCOS ISOLADOS DE ANIMAIS DE
PEQUENO PORTE**

Autor: Leonardo Almansa Cardoso

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

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Paula Guedes Frazzon

Porto Alegre

2020/1

CIP - Catalogação na Publicação

Cardoso, Leonardo Almansa
O PERFIL DE RESISTÊNCIA EM ENTEROCOCOS ISOLADOS DE
ANIMAIS DE PEQUENO PORTE / Leonardo Almansa Cardoso.
-- 2020.
26 f.
Orientadora: Ana Paula Guedes Frazzon.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Curso de Medicina Veterinária, Porto
Alegre, BR-RS, 2020.

1. cães. 2. gatos. 3. resistência. 4. enterococos.
5. bactérias. I. Frazzon, Ana Paula Guedes, orient.
II. Título.

Leonardo Almansa Cardoso
O PERFIL DE RESISTÊNCIA EM ENTEROCOCOS ISOLADOS DE ANIMAIS DE
PEQUENO PORTE

Aprovado em 18 NOV 2020

APROVADO POR:

Prof^ª. Dr^ª. Ana Paula Guedes Frazzon
Orientador e Presidente da Comissão

Prof. Dr. Jeverson Frazzon
Membro da Comissão

M.V. Rochana Rodrigues Fett
Membro da Comissão

RESUMO

A multirresistência a antimicrobianos é um problema cada vez mais presente no âmbito clínico e representa um grande desafio na eleição de tratamentos adotados pelos profissionais veterinários. Grande parte do problema se dá em função dos diferentes gêneros de bactérias que apresentam resistência às diferentes classes de fármacos, como por exemplo, o gênero *Enterococcus*, que tem se apresentado resistentes e multirresistentes em amostras clínicas e ambientais. Esse gênero é descrito como um grupo ubíquo presentes em diversos nichos ecológicos como solo, alimentos e plantas, além de serem comensais do trato gastrointestinal das mais diversas espécies de animais. Os enterococos são conhecidos pela sua capacidade intrínseca de apresentar genes de resistência e de transferir ou adquirir novos genes de outros microrganismos. Neste contexto, o presente trabalho apresenta uma análise de dados coletados em artigos científicos que relatam a presença de cepas de enterococos multirresistência isoladas de animais de companhia, focando em cães e gatos. A Revisão Bibliográfica foi realizada com bases em dados e em literatura impressa publicados no período entre 2003 e 2020. Foram selecionados artigos científicos que abordavam os temas obtidos através das fontes Scielo, CAPES, PUBMED, Science Direct, LUME e Google Acadêmico. Através dos resultados apresentados neste trabalho, foi possível verificar a importância dos diversos perfis de resistência e entender como as bactérias comumente encontradas em animais de companhia possuem ou adquirem essa capacidade de burlar a ação de antimicrobianos o que pode ser a diferença entre um prognóstico bom de um possível óbito.

Palavras-chave: resistência, bactérias, enterococos, cães, gatos.

ABSTRACT

Multidrug resistance to antimicrobials is an increasing problem in the clinical field and represents a main challenge in the treatments choice adopted by veterinarians. The big problem is due to the different genera of bacteria that are resistant to different classes of drugs, for example, the genus *Enterococcus*, which has been resistant and multi-resistant in clinics and environments. This genus is described as a ubiquitous group present in several ecological niches such as soil, food and plants, in addition it is commensals in the gastrointestinal tract of several animal species. Enterococci are known to have intrinsic resistance and also have the ability to transfer or acquire new genes from other microorganisms. In this context, the present work showed a data collected analysis of scientific articles that report the presence of multidrug-resistant enterococci from companion animals, focusing on dogs and cats. The Bibliographic Review was carried out based on data and printed literature published between 2003 and 2020. Scientific articles were selected that addressed the themes obtained through the sources Scielo, CAPES, PUBMED, Science Direct, LUME and Google Scholar. Through the results obtained in this study, it was possible to verify the importance of the different resistance profiles and the sense that the bacteria commonly found in pets have or acquire this ability to circumvent the action of antimicrobials, which can be the difference between a good prognosis of a possible death.

Keywords: resistance, bacteria, enterococci, dogs, cats.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Dados do IBGE sobre a quantidade de cães, gatos ou cães e gatos em domicílios, disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/bibliotecahome?id=239560&view=detalhes>. Acesso em: 30/10/2020. 2

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1. Animais de companhia | 1 |
| 1.2. Características do gênero <i>Enterococcus</i> sp. | 4 |
| 1.3. Resistência aos antimicrobianos | 5 |
| 2. MATERIAIS E MÉTODOS | 9 |
| 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 10 |
| 4. CONCLUSÃO | 13 |
| 5. REFERÊNCIAS | 14 |

1. INTRODUÇÃO

Cada vez mais, famílias adotam animais de companhia, principalmente cães e gatos. De acordo com dados levantados do IBGE em 2018, a população *pet* no Brasil vem crescendo muito nos últimos, com um crescimento expressivo no número de gatos adotados (INSTITUTO PET, 2019).

O contato direto entre animais companhia, principalmente cães e gatos, com o homem pode resultar em propagação de bactérias, fungos e vírus. A transmissão de bactérias apresentando resistência ou multirresistência a antimicrobianos é um grande problema de saúde pública, visto que dificulta o tratamento das infecções causadas por elas (OLIVEIRA, 2016). Dentre as bactérias resistentes e multirresistente isoladas nos mais diversos nicho, destaca-se o gênero *Enterococcus*. Esse gênero é descrito como um grupo ubíquo presentes em diversos nichos ecológicos como solo, alimentos e plantas, além de serem comensais do trato gastrointestinal das mais diversas espécies de animais. Os enterococos são conhecidos por terem a capacidade intrínseca de apresentar genes de resistência e de transferir ou adquirir novos genes de outros microrganismos. Devido à sua notável capacidade de adaptação ao ambiente, ubiquidade e capacidade de adquirir/transferir determinantes de resistência aos antimicrobianos, enterococos têm sido empregados como organismos sentinelas na detecção de resistência a antimicrobianos nos mais diversos ambientes.

A necessidade de monitorar constantemente os níveis de cepas multirresistentes é de grande importância, pois, ajuda a desenvolver políticas de melhoria na qualidade do atendimento quanto à higienização e terapêuticas usadas. O objetivo desta revisão da literatura foi abordar o tema da resistência de cepas de enterococos isoladas de animais de companhia, como cães e gatos. Essa abordagem buscou observar para quais antimicrobianos as cepas de enterococos apresentam resistência em animais de companhia, bem como verificar como são identificados os genes associados a essas resistências, assim como observar se essa resistência tem associação aos fármacos empregados na clínica veterinária e por fim, avaliar se essas cepas poderiam resultar no aumento dos perfis multirresistentes em humanos, devido ao contato direto com esses animais.

1.1. Animais de companhia

Diferentes espécies animais são tidas como de companhia ao homem, sendo que os mais populares, sem dúvida sejam o cão e o gato. Esses animais são usados para guarda, caçar roedores ou insetos, ou mesmo pela companhia. Entretanto, hoje em dia os animais de

companhia não são mais vistos somente como um ser que está no nosso convívio diário ou como uma ferramenta de defesa territorial ou controle de pragas e caça, eles estão sendo servindo de companhia para as pessoas, principalmente por serem capazes de poder oferecer trocas afetivas (CARVALHO & PESSANHA, 2012).

Dentro os animais de companhia, os cães de pequeno porte e os gatos são os mais procurados devido à praticidade de cuidados e também pela verticalização das moradias. Cães e gatos de diversas raças, tamanhos e origem são adotados como membros da família por seus tutores que buscam doar e receber carinho, amor e atenção. Quase uma relação que antes era somente designada para relações humanas para outros humanos, há uma humanização desses animais (DE OLIVEIRA, 2006). Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2018, a população pet no Brasil era de 54,2 milhões de cães; 39,8 milhões de aves; 23,9 milhões de gatos; 19,1 milhões de peixes e 2,3 milhões de répteis e pequenos mamíferos. A estimativa total chega a 139,3 milhões de animais de estimação. Em 2013, a população pet no Brasil era de cerca de 132,4 milhões de animais, últimos dados disponíveis quando a consulta foi feita pelo IBGE. (INSTITUTO PET, 2019).

Na figura 1, podemos ver a representação dos dados apresentados pelo IBGE a partir das famílias que foram entrevistadas na pesquisa. No primeiro conjunto, temos a quantidade de famílias que possuem apenas um cachorro (coluna azul) e as que possuem dois ou mais cachorros (coluna laranja) na composição familiar. Já no segundo conjunto, temos a quantidade de famílias que possuem apenas um gato (coluna azul) e as que possuem dois ou mais gatos (coluna laranja). No terceiro conjunto, é mostrado o número de famílias que possuem um cão e um gato (coluna azul) e as que possuem mais de um gato e/ou cachorro (coluna laranja) em sua composição familiar.

Figura 1.

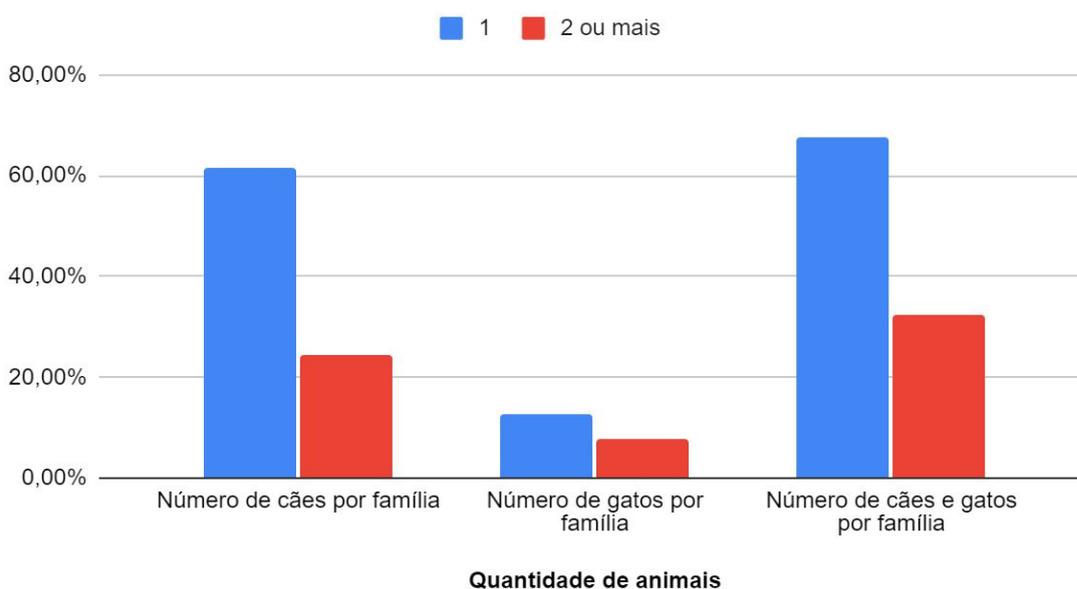


FIGURA 1: Dados do IBGE sobre a quantidade de cães, gatos ou cães e gatos em domicílios, disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/bibliotecahome?id=239560&view=detalhes>. Acessado em: 30/10/2020.

Juntamente com essa aproximação de humanos e animais de companhia, vem surgindo maiores cuidados e uma maior preocupação com o bem-estar animal (GUARDABASSI et al., 2004). É comum vermos tutores adaptarem suas casas para melhorar a vivência do seu animal através de um enriquecimento ambiental ou mesmo comprar acessórios como brinquedos, cosméticos, roupas e comidas *premium* para o agrado de seus animais. Segundo Oliveira, 2016, ao colocar os animais no interior de nossas residências, individualizá-los com nomes próprios, nomes que são comumente atribuídos a pessoas, reservarem um espaço destinado à "casinha do cachorro" onde ele possuirá cama própria, casas (de plástico, alvenaria ou madeira), além de utensílios como pratos, brinquedos e petiscos, está se humanizando um animal que embora pertença ao domínio doméstico, no século XX atinge uma posição mais próxima ao homem.

A atenção e o afeto que recebem os animais de companhia através de carinhos, beijos, abraços, alimentados direto da boca de seus humanos, lambidas, mordidas, entre outros, tem como consequência a propagação direta de microrganismos entre as espécies. De acordo com de Oliveira, 2016, os sentimentos que são nutridos pelos tutores com relação aos seus animais de estimação. Esse estreitamento de relações entre humanos e animais resulta num maior contato e, conseqüentemente, uma permutação de microbiota e até mesmo um aumento na capacidade de transmissão de infecções zoonóticas. A transmissão de bactérias, principalmente as que apresentam resistência ou multirresistência aos antimicrobianos, é um grande problema de saúde pública, visto que dificulta o tratamento das infecções por elas causadas (OLIVEIRA, 2016).

Com essa aproximação, há o crescimento da preocupação com a saúde dos animais. A estimativa de vida dos animais até a algumas décadas atrás era muito menor do que vemos hoje dia. Algum animal internado em clínicas veterinário tem em torno de 20 anos de idade, mostrando que a expectativa de animais de pequeno porte vem crescendo consideravelmente. Porém, com essa facilidade de chegar a idades mais avançadas, o índice de doenças associadas também tem aumentado. Há uma grande procura por parte dos tutores por atendimento veterinário e um aumento no tratamento medicamentoso correspondente. Do mesmo modo que em humanos, o uso desenfreado de antimicrobianos vem moldando perfis

de resistência dos microrganismos da microbiota destes animais (VAN BELKUM et al., 1996), causando um grande problema tanto para a saúde animal quanto para a saúde pública. Mesmo com as constantes tentativas de conscientizar sobre o uso de antimicrobianos e sua restrição somente quando necessário, ainda há muito o uso exacerbado desses fármacos, tanto de veterinários prescrevendo de forma inadequada quanto ao tratamento empírico por parte dos tutores. Aquele animal que já foi tratado diversas vezes devido a um quadro infeccioso, por exemplo, tem uma tendência a resistir aos antibióticos utilizados anteriormente devido à falta de eficácia dos medicamentos, diminuindo assim, a possibilidades de tratamento (PRESCOTT, 2014).

1.2. Características do gênero *Enterococcus* sp.

Os enterococos são um grupo de microrganismos incrivelmente ubíquos sendo capazes de se adaptar a quase todo tipo de nicho ecológico (GILMORE et al., 2013). Por apresentarem um perfil semelhante, por muito tempo eram classificados como pertencentes ao gênero *Streptococcus* do grupo D. Porém, em 1984 as espécies que antigamente eram classificadas como *Streptococcus faecalis* e *Streptococcus faecium* foram renomeadas como *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*, respectivamente, dando origem ao novo grupo de bactérias (LEBRETON et al, 2014).

Os *Enterococcus* pertencem à família Enterococcaceae juntamente com os *Bavariicoccus*, *Catelicoccus*, *Melissococcus*, *Pilibacter*, *Tetragenococcus* e *Vagococcus* (LUDWIG et al., 2009) e podem ser encontrados no trato gastrointestinal de vários animais, bem como plantas, solo, água e em alimentos (MUNDT, 1963; LEBRETON et al., 2014). O gênero é composto de bactérias Gram-positivas, catalase negativas, não formadoras de esporo, anaeróbias facultativas, podem se apresentar em arranjos pares, cadeia curtas ou cadeias únicas (FISHER & PHILLIPS, 2009). São capazes de hidrolisar a esculina na presença de sais biliares, crescem em meio de cultura contendo 6,5% de cloreto de sódio, toleram variações de pH (4,5 – 10,0) e uma faixa de temperatura que varia de 10°C a 45°C, garantindo a resiliência inata a condições das mais adversas (MURRAY, 1990; TEIXEIRA et al., 2011; LEBRETON et al., 2014).

Atualmente, o gênero é composto por 70 espécies, sendo a mais recente classificada por Gouba et al., (2020). Dentre as espécies conhecidas, os *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* são os mais relatados na literatura como agentes de infecções capazes de resistir a mais de um antimicrobiano em animais e humanos e, portanto, de grande

importância para a medicina humana e veterinária. Nas últimas décadas, infecções causadas por enterococos foram descritas como segunda causa mais comum de enfermidades do trato urinário e terceiro mais comum nos casos de bacteremia (DE FÁTIMA SILVA LOPES et al., 2005; FISHER & PHILLIPS, 2009). Essa realidade se deve a capacidade intrínseca e a de adquirir fatores de resistência e virulência que permitem os mesmos a resistir em ambientes competitivos e a tratamentos à base de antimicrobianos, demonstrando serem um potencial risco à saúde.

1.3. Resistência aos antimicrobianos

A maioria das espécies de enterococos possui resistência intrínseca a vários antimicrobiana como: cefalosporinas, penicilinas, aminoglicosídeos, clindamicina e β -lactâmicos, algumas enterococos também são tolerantes a ampicilina e vancomicina. Estudos tem sugerido que esta propriedade pode não ser inerente, mas sim adquirido após a exposição aos antibióticos (MURRAY, 1998; HODGES et al., 1992).

A resistência é um reflexo do uso indiscriminado de antimicrobianos utilizados nos mais diversos tratamentos na medicina humana e veterinária, bem como em outros âmbitos: na indústria com a conservação de alimentos; na produção comercial que utiliza promotores de crescimento em animais (TAVARES, 2000; TURNIDGE, 2004; LEBRETON et al., 2014). Além disso, uma grande quantidade de resíduos de medicamentos oriundos de dejetos hospitalares ou residenciais, possivelmente por destino incorreto de medicamentos usados ou vencidos acabam por contaminar ao ambiente (CAUMO et al., 2010; LEBRETON et al., 2014),

Diversos mecanismos de resistência às diferentes classes de antimicrobianos são documentados para enterococos, entretanto os relevantes para a clínica veterinária são os aminoglicosídeos, β -lactâmicos, macrolídeos, quinolonas e tetraciclina.

Os aminoglicosídeos exercem seu efeito bactericida ao se ligarem à região 16S RNAr da subunidade 30S, impedindo o movimento do ribossomo ao longo do RNAm e interrompendo a síntese de proteínas. Para isso, há a interação do aminoglicosídeo com a superfície celular, o seu transporte por meio da membrana e, finalmente, o acoplamento com o ribossomo (PEREIRA, 2016; OLIVEIRA et al., 2006). Este antibiótico é muito empregado na clínica veterinária para tratamento de infecções por bactérias Gram-negativas, como *Mycobacterium*, *Klebsiella* e *Pseudomonas*.

Os enterococos apresentam resistência intrínseca a baixos níveis de aminoglicosídeos, como exemplo a gentamicina e a estreptomicina. Para tanto, a associação de um aminoglicosídeo com outro composto de ação na estrutura da parede celular bacteriana, como β -lactâmicos, resultaria no efeito esperado para tratamento, considerando a ação sinérgica das drogas, devido à penetração dos aminoglicosídeos pela parede celular defeituosa (TAVARES, 2000). Com o amplo uso desta classe de antimicrobiano, houve um crescimento no número de cepas resistentes e até mesmo às associações utilizadas. Um dos motivos para isso é a aquisição de genes que codificam enzimas como fosfotransferases, acetiltransferases ou nucleotidiltransferases, promovendo modificações na estrutura do antimicrobiano e elevando os níveis de resistência (MURRAY, 1990; MURRAY, 1998; SHEPARD & GILMORE, 2002).

Os β -lactâmicos são empregadas na clínica veterinária para tratamento, principalmente, de infecções respiratórias e artrites, além do seu uso como aditivo alimentar em animais de produção. A suscetibilidade aos β -lactâmicos é influenciada, principalmente, pela presença de uma proteína de ligação de penicilinas (PBP) na membrana plasmática bacteriana, de modo a inibir a síntese da parede celular (MURRAY, 1990). Os enterococos, por sua vez, possuem uma resistência relativa a essa classe de medicamento variando o perfil entre cada espécie. Dentre os antimicrobianos mais utilizados na clínica temos as penicilinas (ampicilina), cefalosporinas (cefalexina e cefalotina) e os carbapenêmicos (meropenem e imipenem). A produção de β -lactamases ou modificações estruturais nas PBP's aumentam a resistência desses micro-organismos, tornando-os menos suscetíveis à inibição pelos antimicrobianos dessa classe (MURRAY, 1990; KRISTICH et al., 2014).

Os glicopeptídeos atuam inibindo a biossíntese da parede celular bacteriana pela ligação de alta afinidade com o resíduo dipeptídico terminal D-Ala-D-Ala das cadeias peptídicas que constituem a parede celular (GUIMARÃES et al., 2010). Dentre os antimicrobianos da classe, destaca-se a vancomicina e a teicoplanina. O mecanismo bioquímico desta resistência consiste em modificações na estrutura da parede celular, sendo observado que os enterococos com elevada resistência aos glicopeptídeos utilizam precursores do peptidoglicano alterados, codificados geneticamente, de tal modo que são produzidos precursores com terminação em D-alanil-D-lactato em lugar de D-alanil-D-alanina. Desta maneira, estes precursores modificados não são reconhecidos pela vancomicina e outros antibióticos do grupo (TAVARES, 2000). Essa capacidade de resistir principalmente à vancomicina se deve a presença de genes que regulam essa modificação estrutural das bactérias, sendo eles organizados em seis grupos: *vanA* até *vanG*. Dentre esses, destacam-se os

genes *vanA*, *vanB* e *vanC* (FISHER & PHILLIPS, 2009). Considerando que o enterococos é capaz de tanto adquirir novos genes como transferir para outros microrganismos, os genes de resistência podem ser transmitidos não apenas a enterococos sensíveis a antibióticos, mas também a outros patógenos (GIRAFFA, 2002).

Os macrolídeos são agentes bacteriostáticos, que atuam pela ligação ao 23S RNAr da subunidade 50S, interferindo na elongação da cadeia peptídica durante a translação e bloqueando a biossíntese de proteínas bacterianas (GUIMARÃES et al., 2010). Destacam-se a eritromicina, clindamicina e a azitromicina como medicamentos de amplo espectro usados principalmente em tratamentos de afecções respiratórias. Existem diferentes genes envolvidos com a resistência a essa classe e estão entre eles *ermA*, *ermB*, *ermC* ou *ermTR*, *mefA/E*, *msrA*, *msrC* ou *mreA*. Porém, o mais comumente encontrado e descrito pela literatura é o *ermB*, carregado por Tn917, difundido em diferentes espécies de estreptococos e enterococos isolados de humanos e animais, incluindo animais selvagens (LEBRETON et al., 2014; SANTESTEVAN, 2014).

As quinolonas (ciprofloxacina, marbofloxacina, norfloxacina e quinolonas) são compostos sintéticos empregadas na clínica veterinária para tratamento de infecções urinárias, respiratórias e gastrointestinais. Esses antimicrobianos que possuem uma ação bactericida de modo que a molécula penetra no citoplasma celular, inibe a enzima alvo no DNA bacteriano e induz uma reação com efeitos nocivos sobre a estrutura celular e bioquímica da bactéria. A resistência a esse grupo pode ocorrer devido mutações pontuais nas sequências de DNA da DNA girase, que impedem a ligação eficiente do antimicrobiano com a enzima. Além disso, pode haver alteração da permeabilidade da membrana celular dos enterococos ou mesmo a atuação de bombas de efluxos que retiram a droga do interior da célula, impedindo a ação do composto (JACKSON et al., 1998; PEREIRA, 2016).

Já as tetraciclina possuem um mecanismo de ação na qual se ligam a um sítio na subunidade 30S do ribossomo bacteriano impedindo a ligação do aminoacil-t-RNA no sítio A do ribossomo, a adição de aminoácidos e, conseqüentemente, impedindo a síntese protéica (SHLAES, 2006; PEREIRA-MAIA et al., 2010). Destaca-se o uso de doxiciclina e tetraciclina como pertencentes ao grupo principalmente em infecções dos tratos gastrointestinal e respiratório. Os enterococos podem adquirir resistência a essa classe de fármacos através de transposons ou plasmídeos. Além disso, por haver genes que mediam efluxo através das membranas, alterações conformacionais nos ribossomos dificultam a ligação do medicamento na parede (MURRAY, 1990; FRAZZON et al., 2010). Dentre os genes conhecidos, os mais prevalentes entre os enterococos estão o *tetM*, *tetO* e *tetS*.

O aumento de cepas de enterococos resistente nos últimos anos é um fator importante e preocupante no ambiente hospitalar e na comunidade, tornando-se um problema de saúde pública. Para tanto, a fim de verificar o perfil de resistência de cepas de enterococos isoladas de animais de companhia, como cães e gatos, uma análise dos dados presentes na literatura foi realizada.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica através de uma análise em revistas acadêmicas científicas disponíveis *on-line* e impressas sobre o tema proposto, reunindo e comparando os dados encontrados pelos autores a fim de identificar a presença de bactérias do gênero *Enterococcus* em animais de companhia de pequeno porte e elucidar sua capacidade de resistir a antimicrobianos que são comumente utilizados na rotina de um clínico veterinário. Adotou-se como método de pesquisa específica a construção para uso no Scielo, Periódicos CAPES, PUBMED, Science Direct, LUME e Google Acadêmico, através da pesquisa das palavras-chave “enterococci” or “resistance” or “cats” or “dogs” or “multiresistance”. Os critérios de inclusão na análise se limitavam à exposição de dados sobre o tema a fim de uma melhor compreensão, não excluindo nenhum tipo de trabalho com relação à origem (nacional ou internacional) ou data de publicação.

Uma leitura minuciosa dos principais artigos foi feita para observar a relevância quanto ao tema abordado e discussão sobre os resultados se encontram a seguir.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As estratégias de busca permitiram a identificação de 62 artigos. A partir das análises dos títulos, resumos e artigos, um total de 10 trabalhos foi excluído por vários motivos: abordagem de tópicos irrelevantes; não apresentação de resumos e/ou artigos na íntegra; pesquisas escritas em idiomas distintos dos selecionados; fora do ano de publicação determinado, permanecendo para análise final da revisão narrativa 52 artigos. Na análise dos 52 trabalhos incluídos na presente revisão, verificou-se predomínio de publicações provenientes dos Estados Unidos, alguns países do continente europeu e Ásia. Do total de trabalhos pesquisados, 14 artigos são referentes ao tema animais de companhia (cerca de 27%), dos quais aproximadamente 90% apresentavam enterococos resistentes.

Dentre os dados analisados, as espécies de enterococos mais prevalentes nos estudos estavam *E. faecalis* e *E. faecium*. Outras espécies como *E. hirae*, *E. mundtii* e *E. casseliflavus* também foram encontradas. Nenhum dos artigos, porém, achou infecções causadas diretamente por enterococos. Uma das razões para isso é o fato de que os animais se apresentavam imunocompetentes, conferindo uma defesa natural a microrganismos comensais, como os próprios enterococos.

Seja pelo aumento na expectativa de vida dos animais ou pelo maior cuidado e observação por parte dos tutores, a casuística de doenças nos animais de companhia vem crescendo com o passar dos anos. Como consequência, uma maior onda de protocolos de tratamento e medidas profiláticas têm se estabelecido e alastrado no meio clínico ao longo dos anos. Faz parte da conduta de um veterinário garantir uma vida e envelhecimento saudáveis para os animais, incluindo a indicação tratamentos medicamentosos. É sabido que o uso de antimicrobianos favorece a seleção de cepas resistentes aos antimicrobianos. A resistência aos antimicrobianos ocorre e se desenvolve como uma natural consequência (seleção natural) devido ao uso generalizado e irracional das drogas, o que permite a seleção de uma população de células bacterianas com tolerância a um determinado medicamento ou classe de antimicrobianos (MOTA, 2005; SILVA, 2013). A literatura discute amplamente a necessidade de entender os mecanismos pelos quais os microrganismos conseguem se defender dos antimicrobianos, visto que existe um limite no número de classes medicamentosas que podem ser usados. Além disso, o desenvolvimento de novos fármacos é altamente custoso e demanda anos de pesquisa e preparação para tal feito, não sendo uma opção confiável.

Tanto na veterinária quanto na medicina humana, relatos de novas cepas resistentes aos fármacos utilizados são descritas, desde aqueles medicamentos que normalmente se utilizam em primeira instância como amoxicilina ou ampicilina, como até mesmo aqueles que são o último recurso de tratamento, como imipenem e vancomicina. Através de um estudo com amostras fecais de cães e gatos de idades variadas, Kataoka et al., 2013, por exemplo, identificaram cepas de enterococos de diversas espécies com perfis de resistência a ampicilina, estreptomicina, gentamicina, canamicina, eritromicina, cloranfenicol, enrofloxacina e vancomicina no Japão. Abdel-Moein et al., 2017 investigaram a presença de enterococos em cães e gatos de diversas idades através de amostras orais no Cairo, Egito e descobriram cepas de *E. faecium* resistentes a ampicilina, o que é um dado preocupante já que há capacidade de permutação de genes de resistência por parte dos enterococos. Outro estudo realizado por van den Bunt et al., 2018 nos Países Baixos analisou amostras fecais de cães, gatos e humanos com idades diversificadas e comparou o perfil de resistência das cepas de enterococos encontrados em cada um dos analisados e avaliando a presença de genes de resistência a vancomicina e ampicilina. Neste estudo, houve uma preocupação em correlacionar a alimentação dos animais, o lugar que morava e a convivência com seus tutores para uma análise genotípica de algumas cepas para avaliar se pôde haver alguma influência de tais condições comportamentais ou ambientais. Porém, os dados não apresentaram uma correlação direta dessas condições. Já no continente americano, Jackson et al., 2009 identificaram cepas de *E. faecalis*, *E. faecium* e *E. hirae* advindas de amostras orais, retais, abdominais e nasais de cães e gatos com diferentes idades e raças selecionados no estudo e entre elas, algumas se apresentavam resistentes a um ou mais antimicrobianos dentre os seguintes testados: cloranfenicol, ciprofloxacina, eritromicina, gentamicina, nitrofurantoína, penicilina, estreptomicina e tilosina.

Pensando mais na parte clínica, estudos como de Cohn et al., 2003 mostram como o perfil de resistência dos microrganismos vem se modificando com o passar dos anos e a evolução da medicina e seus tratamentos. Eles avaliaram a capacidade de bactérias encontradas no trato urinário de cães de resistir a ciprofloxacina e a enrofloxacina, dois fármacos pertencentes às quinolonas, no período de 1992 a 2001 e encontraram uma crescente resistência a esses medicamentos, um dado preocupante visto que em diversos ambientes hospitalares o uso dessa classe farmacológica é comum e, normalmente, efetivo para tratamentos imediatos, como os próprios autores deste trabalho relatam.

Arias et al., 2008 encontraram perfis de bactérias resistentes em amostras de feridas de 17 cães e um gato, com idades variando entre 50 dias a 13 anos, em Londrina, Paraná. As

cepas apresentavam resistência a medicamentos como amoxicilina associado ao clavulanato, cefalosporina e sulfazotrim.

Dados como esses demonstram que a microbiota presente nos animais se adapta cada vez mais e o desafio dos tratamentos fica cada vez mais complexo. Avaliar os patógenos causadores das infecções, localizadas ou sistêmicas, é de extrema importância para evitar o uso inadequado de antimicrobianos e promover novos microrganismos multirresistentes.

Entre as metodologias empregadas para avaliar as cepas isoladas dos cães e gatos estão a eletroforese em gel de campo pulsado (PFGE), considerada o padrão ouro dos métodos de tipagem molecular, sendo altamente discriminatória e válida para muitos patógenos bacterianos; a reação em cadeia polimerase (PCR), uma técnica *in vitro* que permite a amplificação de seqüências específicas de ácido desoxirribonucléico (DNA) ou de ácido ribonucléico (RNA), possui alta especificidade e aplicabilidade e seu uso pode ser como técnica auxiliar no diagnóstico de rotina e a realização de estudos retrospectivos (MESQUITA et al., 2001); o *Multilocus Sequence typing* (MLST) é um procedimento usado para caracterizar isolados de espécies bacterianas usando seqüências de fragmentos internos de genes *housekeeping*, é uma técnica rápida, facilmente aplicada, discriminatória, possui grande reprodutibilidade e permite acomodar uma série de estruturas populacionais em um mesmo banco de dados, disponível online. Estudos relatam uma série de trabalhos que comparam os perfis genéticos de enterococos (*E. faecalis* e *E. faecium*) com perfis de resistência a antimicrobianos isolados a partir de seres humanos e outros animais, principalmente, através de técnicas como PFGE, PCR e MLST (SANTESTEVEAN, 2014).

Podemos ver um exemplo de uso dessas técnicas no estudo de Davis et al., 2010 no qual demonstraram através da PFGE que cepas *E. coli* apresentavam similaridades dentre cães e gatos, sugeriram que as cepas podem ser trocadas entre essas duas espécies animais. Mesmo sendo de outro gênero de bactéria, poderia ser feito com cepas de enterococos e ser feita a comparação, até mesmo com cepas advindas de outras espécies de animais para comparar os perfis encontrados e avaliar semelhanças entre elas.

Enterococcus faecium de origem animal com isolados de *E. faecium* de origem humana foram avaliados quanto ao seu perfil clonal por PFGE no estudo de Hammerum, 2012. Interessantemente, perfis de PFGE semelhantes foram encontrados entre as cepas isoladas de animais resistentes à vancomicina e as de fezes humanas, indicando uma transmissão dos genes de resistência entre animais e humanos, e vice-versa.

Um estudo realizado com gatos que viviam em um hospital veterinário de pequenos animais nos EUA identificaram enterococos resistentes e multirresistente nesses animais, e o

PFGE demonstrou populações clonais específicas do de *E. faecalis* e *E. faecium* multirresistentes. É importante ressaltar que vários isolados dos felinos eram genotipicamente idênticos ou intimamente relacionados aos isolados das superfícies da porta da gaiola, termômetro e estetoscópio dos hospital. Esses dados demonstram que gatos saudáveis residentes do hospital eram portadores de enterococos multirresistente e provavelmente contribuem para a contaminação do ambiente hospitalar. O estudo resalta a necessidade do cuidado com descarte e manuseio adequado de material fecal e a restrição de movimento dos gatos residentes na enfermaria (GHOSH et al., 2012).

Outro estudo empregando a técnica de MLST para comparar cepas de enterococos de 18 humanos saudáveis que tinham contato direto com 13 cães, identificou um indivíduo carregando um complexo clonal tipo do ambiente hospitalar (CC17) e essa pessoa carregava um dos tipos de sequência (ST-78) semelhante ao recuperado de seu cachorro, demonstrando que os cães são reservatórios importantes de cepas resistentes além da possibilidade da transmissão de cepas de enterococos entre animais e humanos (DAMBORG et al., 2009).

4. CONCLUSÃO

A capacidade de adaptação desse gênero é preocupante quando a quantidade de relatos de infecções causadas por enterococos aumenta com o passar dos anos. Apesar do número crescente de pesquisas acerca do tema, ainda se faz necessário uma maior coleta de dados, principalmente em território brasileiro e um estudo mais aprofundado sobre essa capacidade de resistência dos enterococos, já que eles são encontrados em diversos ambiente e ainda são comensais oportunistas nos animais.

Através desta revisão bibliográfica foi possível entender melhor sobre a prevalência de enterococos presentes em animais de companhia de pequeno porte, como cães e gatos, em diversos países e como o perfil de resistência o antimicrobiano do gênero vem se modificando ao longo dos anos.

Ainda que algumas classes de medicamentos sejam mais usadas que outros na rotina clínica em cães e gatos, os enterococos apresentam resistências intrínsecas que podem modificar a escolha de tratamento quando esse tipo de agente é a causa do quadro infeccioso. Isso demonstra o quanto ainda deve ser estudado e avaliado até quando um tratamento será efetivo e o quanto isso pode influenciar em protocolos optados no futuro, uma vez que o fármaco pode não ser desempenhar seu papel adequadamente.

Apesar de haver um maior cuidado por partes dos tutores, é preciso que as orientações dos médicos veterinários sejam seguidas de forma correta para evitar recidivas de infecções e para que não surjam novos perfis resistentes, seja em enterococos ou outros microrganismos.

O papel do enterococos como disseminador de genes de resistência vem sendo pauta cada vez mais na literatura e seu aparecimento na medicina humana e veterinária vem ganhando grande importância. Entretanto, estudos sobre enterococos no Brasil, principalmente em cães e gatos, são escassos e pouco elucidados e faz-se necessário a presença de novos trabalhos para elucidar sobre o tema.

5. REFERÊNCIAS

- ABDEL-MOEIN, K. A. et al. **Occurrence of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* carrying esp gene in pet animals**: An upcoming threat for pet lovers. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 9: 115–117, 2017.
- ARIAS, M.V.B. et al. **Identificação da suscetibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de cães e gatos com feridas traumáticas contaminadas e infectadas**. *Semina*, 29:861-874, 2008.
- BENTUBO, H. D. L. et al. **Expectativa de vida e causas de morte em cães na área metropolitana de São Paulo (Brasil)**. *Ciência Rural*, 37(4): 1021–1026, 2007.
- CAUMO, K. et al. **Resistência bacteriana no meio ambiente e implicações na clínica hospitalar**. *Revista Liberato*, 11:9-118, 2010.
- CARVALHO, R., & PESSANHA, L. **Relação entre famílias, animais de estimação, afetividade e consumo**: estudo realizado em bairros do Rio de Janeiro. *Revista Sociais e Humanas*, 26(3): 622-637, 2013.
- COHN, L. A. et al. **Trends in fluoroquinolone resistance of bacteria isolated from canine urinary tracts**. *Journal of veterinary diagnostic investigation: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 15(4), 338–343, 2003.
- DA SILVA, K. C.; KNÖBL, T.; & MORENO, A. M. **Antimicrobial resistance in veterinary medicine**: mechanisms and bacterial agents with the greatest impact on human health. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 50(3): 171–183, 2013.
- DAMBORG, P., TOP, J. et al. **Dogs are a reservoir of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* lineages associated with human infections**. *Applied and Environmental Microbiology*, 75(8): 2360–2365, 2009.
- DAVIS, J. A. et al. **Anatomical distribution and genetic relatedness of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* from healthy companion animals**. *Journal of Applied Microbiology*, 110(2): 597–604, 2010.
- DE FÁTIMA SILVA LOPES M. et al. **Antimicrobial resistance profiles of dairy and clinical isolates and type strains of enterococci**. *International Journal of Food Microbiology*, 103(2): 191-198, 2005.
- DE OLIVEIRA, S. B. C. **Sobre homens e cães**: Um estudo antropológico sobre afetividade, consumo e distinção. Orientador: Prof^ª. Dr^º. Mirian Goldenberg. 2006. Dissertação (Mestrado em Sociologia e Antropologia) - Instituto de Filosofia e Ciências Sociais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.

FISHER, K., & PHILLIPS, C. **The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus***. *Microbiology*, 155(6): 1749–1757, 2009.

FRAZZON, A. P. G. et al. **Prevalence of antimicrobial resistance and molecular characterization of tetracycline resistance mediated by tet(M) and tet(L) genes in *Enterococcus* spp. isolated from food in Southern Brazil**. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 26: 365-370, 2010.

GHOSH, A. et al. **Resident cats in small animal veterinary hospitals carry multi-drug resistant enterococci and are likely involved in cross-contamination of the hospital environment**. *Frontiers in Microbiology*, 3: 62, 2012.

GILMORE, M. S.; LEBRETON, F.; VAN SCHAİK, W. **Genomic transition of enterococci from gut commensals to leading causes of multidrug-resistant hospital infection in the antibiotic era**. *Curren. Opinion in Microbiology*, 16(1): 10-16, 2013.

GIRAFFA, G. **Enterococci from foods**. *FEMS Microbiology Reviews*, v.26, i.2, p.163–17, 2002.

GOUBA, N. et al. ***Enterococcus burkinafasonensis* sp. nov. isolated from human gut microbiota**. *New Microbes and New Infections*, 36: 100702, 2020.

GUARDABASSI, L., SCHWARZ, S., & LLOYD, D. H. **Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria**. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 54(2), 321–332, 2004.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. **Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes**. *Química Nova*, 33(3): 667-679, 2010.

HAMILTON, E. et al. **Acquisition and persistence of antimicrobial-resistant bacteria isolated from dogs and cats admitted to a veterinary teaching hospital**. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(7): 990–1000, 2013.

HAMMERUM, A. M.. **Enterococci of animal origin and their significance for public health**. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(7): 619–625, 2012.

HODGES, T. L. et al. **Antimicrobial susceptibility changes in *Enterococcus faecalis* following various penicillin exposure regimens**. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 36(1): 121–125, 1992.

HOLLENBECK, B. L., & RICE, L. B. **Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus**. *Virulence*, 3(5): 421–569, 2012.

BRASIL, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa domiciliar sobre cães e gatos: humanização e padrões de consumo** - CDHPET, 2008.

ISEPPI, R.; DI CERBO, A.; MESSI, P.; SABIA, C. **Antibiotic resistance and virulence traits in vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum β -Lactamase/AmpC-producing (ESBL/AmpC) *Enterobacteriaceae* from humans and pets.** *Antibiotics*, 9: 152, 2020.

ISHII, JULIANA B.; FREITAS, JULIO C.; ARIAS, MÔNICA V. B.. **Resistência de bactérias isoladas de cães e gatos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (2008-2009).** *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, 31(6): 533-537, 2011.

JACKSON, L. C.; REYES, L. A. M.; CORDIÉS, M. L. H. **Quinolonas y terapia antimicrobiana.** *Acta Medica*, 8(1): 58-65, 1998.

JACKSON, C. R. et al. **Prevalence, species distribution and antimicrobial resistance of enterococci isolated from dogs and cats in the United States.** *Journal of Applied Microbiology*, 107(4): 1269–1278, 2009.

KRISTICH, C. J.; RICE, L. B.; ARIAS, C. A. **Enterococcal Infection—Treatment and Antibiotic Resistance.** In GILMORE MS; CLEWELL DB; IKE Y; SHANKAR, N. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection.* Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary, 2014.

KATAOKA, Y. et al. **Identification and antimicrobial susceptibility of enterococci isolated from dogs and cats subjected to differing antibiotic pressures.** *Journal of Veterinary Medical Science*, 75(6): 749–753, 2013.

LEBRETON, F.; WILLEMS, R. J. L.; & GILMORE, M. S. **Enterococcus Diversity, Origins in Nature, and Gut Colonization.** *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection*, 1–59, 2014.

LUDWIG, W; SCHLEIFER, K; WHITMAN, WB. **Family IV.** *Enterococcaceae* fam. nov. in: VOS, P; GARRITY, G; JONES, D; KRIEG, NR; LUDWIG, W; RAINEY, FA; *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology.*, 2nd ed., v.3 (The Firmicutes) (p. 594). New York: Springer, 2009.

MESQUITA, R. A. et al. **Evaluation of 3 methods of DNA extraction from paraffin-embedded material for the amplification of genomic DNA using PCR.** *Pesquisa Odontológica Brasileira = Brazilian Oral Research*, 15(4): 314–319, 2001.

MOTA, R. A. et al. **Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana.** *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 42(6): 465, 2005.

MURRAY, B. E. **The life and times of the Enterococcus**. *Clinical Microbiology Review*, 3(1): 46-65, 1990.

MURRAY, B. E.. **Diversity among multidrug-resistant enterococci**. *Emerging Infectious Diseases*, 4(1): 37-47, 1998.

MUNDT, J. O. **Occurrence of Enterococci on plants in a wild environment**. *Journal of Applied Microbiology*, v.11, n.2, p.141-144, 1963.

OLIVEIRA, J. F. P.; CIPULLO, J. P.; & BURDMANN, E. A.. **Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos**. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 21(4): 444-452, 2006.

OLIVEIRA, M. et al. **Virulence traits and antibiotic resistance among enterococci isolated from dogs with periodontal disease**. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 46: 27-31, 2016.

PEREIRA, Rebeca Inhoque. **Diversidade genética e fatores de virulência de Enterococcus spp. Isolados de amostras fecais de tartarugas marinhas recuperadas no litoral norte do Rio Grande do Sul, Brasil**. In: PEREIRA, Rebeca Inhoque. DIVERSIDADE GENÉTICA E FATORES DE VIRULÊNCIA DE Enterococcus spp. ISOLADOS DE AMOSTRAS FECAIS DE TARTARUGAS MARINHAS RECUPERADAS NO LITORAL NORTE DO RIO GRANDE DO SUL, BRASIL. Orientador: Ana Paula Guedes Frazzon. 2016. Dissertação (Mestrado em microbiologia) - Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, Porto Alegre, 2016.

PEREIRA-MAIA, E. C. et al . **Tetraciclina e gliciliclinas: uma visão geral**. *Química Nova*, 33(3): 700-706, 2010 .

PRESCOTT, J. F.. **The resistance tsunami, antimicrobial stewardship, and the golden age of microbiology**. *Veterinary Microbiology*, 171(3-4): 273-278, 2014.

RIBEIRO, C. R. N., CORTEZI, A. M., & GOMES, D. E.. **Utilização racional de antimicrobianos na clínica veterinária**. *Revista Científica Unilago*, 1(1): 1-13, 2018.

SANTESTEVAN, Naiara Aguiar. **Isolamento e avaliação de Enterococcus spp. obtidos de amostras fecais de lobos-marinhos (OTARIIDAE: Arctocephalus spp.) encontrados no litoral Norte do Rio Grande do Sul, Brasil**. In: SANTESTEVAN, Naiara Aguiar. ISOLAMENTO E AVALIAÇÃO DE ENTEROCOCCUS SPP. OBTIDOS DE AMOSTRAS FECAIS DE LOBOS-MARINHOS (OTARIIDAE: ARCTOCEPHALUS SPP.) ENCONTRADOS NO LITORAL NORTE DO RIO GRANDE DO SUL, BRASIL. Orientador: Ana Paula Guedes Frazzon. 2014. Dissertação (Mestrado microbiologia) - Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, Porto Alegre, 2014.

SHEPARD, B. D., & GILMORE, M. S. **Differential expression of virulence-related genes in *Enterococcus faecalis* in response to biological cues in serum and urine.** Infection and Immunity, 70(8): 4344–4352, 2002.

SHLAES, D.M. **An update on tetracyclines.** Current Opinion and Investigation Drugs. 7(2):167-71, 2016.

SILVA, K.C., KNOBL, T., MORENO, A.M. **Antimicrobial resistance in veterinary medicine : mechanisms and bacterial agents with the greatest impact on human health.** Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science, 50: 171–183, 2013.

STULL, J. W., & WEESE, J. S. **Hospital-Associated Infections in Small Animal Practice.** Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice, 45(2): 217–233, 2005.

TAVARES, W. **Problem gram-positive bacteria:** Resistance in staphylococci, enterococci, and pneumococci to antimicrobial drugs. Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 33(3): 281–301, 2000.

TEIXEIRA, L. M. et al. Manual of Clinical Microbiology 10th ed., Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 350-364, 2011.

TURNIDGE, J. **Antibiotic use in animals:** prejudices, perceptions and realities. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 53(1): 26-27, 2004.

VAN DEN BUNT, G. et al. **Intestinal carriage of ampicillin- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in humans, dogs and cats in the Netherlands.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 73(3): 607–614, 2018.

WALSH, F. **Human-animal bonds II:** The role of pets in family systems and family therapy. Family Process, 48(4): 481–499, 2009.

WEGENER, H. C. **Antibiotics in animal feed and their role in resistance development.** Current Opinion in Microbiology, 6(5): 439–445, 2001.