

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

KENDRA RODEGHIERO

**SUSCEPTIBILIDADE DE ISOLADOS DE *Streptococcus suis* SOROTIPO 9 A
ANTIMICROBIANOS: CASOS CLÍNICOS DO SUL DO BRASIL**

PORTO ALEGRE

2024/1

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

**SUSCEPTIBILIDADE DE ISOLADOS DE *Streptococcus suis* SOROTIPO 9 A
ANTIMICROBIANOS: CASOS CLÍNICOS DO SUL DO BRASIL**

Autor: Kendra Rodeghiero

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

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Ana Paula Mellagi

PORTO ALEGRE

2024/1

CIP - Catalogação na Publicação

Rodeghiero, Kendra
SUSCEPTIBILIDADE DE ISOLADOS DE Streptococcus suis
SOROTIPO 9 A ANTIMICROBIANOS: CASOS CLÍNICOS DO SUL DO
BRASIL / Kendra Rodeghiero. -- 2024.
42 f.
Orientadora: Ana Paula Mellagi.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Curso de Medicina Veterinária, Porto
Alegre, BR-RS, 2024.

1. Farmacologia. 2. Microbiologia. 3. Suínos. I.
Mellagi, Ana Paula, orient. II. Título.


KENDRA RODEGHIERO

SUSCEPTIBILIDADE DE ISOLADOS DE *STREPTOCOCCUS SUIS* SOROTIPO 9 A
ANTIMICROBIANOS: CASOS CLÍNICOS DO SUL DO BRASIL

Aprovado em 07/02/2024

APROVADO POR:

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

Documento assinado digitalmente
 JOAO ROBERTO BRAGA DE MELLO
Data: 21/02/2024 09:52:10-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. João Roberto Braga de Mello
Membro da Comissão

Documento assinado digitalmente
 CASSIANE ELISABETE LOPES
Data: 20/02/2024 17:12:16-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

MV, MSc. Cassiane Elisabete Lopes
Membro da Comissão

Dedico este trabalho a Travis e River, meus filhos de coração que provaram que amor consegue mudar vidas. Obrigada por mudarem a minha tanto quanto ajudei a mudar a de vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, uma universidade pública, gratuita e que oferece um ensino de qualidade, bem como seus servidores, professores e terceirizados.

À minha família por todo apoio durante toda minha graduação. Meus pais, Cleber e Elisabete, por terem me dado o privilégio de poder me dedicar exclusivamente aos estudos durante minha formação. Meus irmãos Priscila, Karine e Patrick por serem uma grande inspiração para mim e sempre terem incentivado e comemorado cada conquista minha.

Às minhas melhores amigas, Ana Paula, Bárbara, Carla, Dayanne, Dora, Fernanda, Izadora, Maria Eduarda, Laís, Lara e Laura por todas as vezes que ouviram minhas reclamações, oferecerem abraços e palavras de conformo em momentos de desespero, palavras não podem descrever o quanto sou grata por ter vocês na minha vida. Um agradecimento especial a minha parceira de graduação, Dayanne, sem o teu companheirismo acredito que não teria conseguido concluir esse curso, muito obrigada por sempre acreditar em mim e que tudo iria dar certo no fim.

Aos meus sobrinhos, Matheus, Eduarda, Miguel e Vicente, que me inspiram a me tornar uma pessoa melhor e construir um futuro melhor para eles. Todos os sorrisos e gargalhadas de vocês me fizeram ter forças para continuar nos momentos difíceis.

À ONG Patas Dadas, onde sou voluntária a mais de 10 anos e teve papel crucial na minha decisão de trocar de graduação, em especial para os cães que mudaram a minha vida, River e Travis, que mostraram que amor e paciência podem sim mudar uma vida, tenho certeza de que hoje sou uma pessoa melhor e serei uma profissional melhor graças a vocês.

Ao Setor de Suínos da UFRGS por terem me acolhido na minha reta final de curso e terem me dado oportunidade de conhecer um ramo dentro da veterinária que nunca pensaria em seguir antes. A minha orientadora Ana Paula Mellagi que aceitou em ser minha orientadora e sempre me incentivou a continuar mesmo com todas as dificuldades que apareceram.

RESUMO

No presente trabalho foram apresentados os perfis de susceptibilidade isolados de *Streptococcus suis* sorotipo 9 provenientes de 17 granjas dos três estados do Sul do Brasil (Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul). Foram analisadas 323 amostras isoladas de *S. suis* de animais que apresentavam sintomatologia compatível com suspeita de doença neurológica durante ano de 2023, entre elas 115 (35,6%) foram identificadas como do sorotipo 9. Entre as amostras de sorotipo 9, tivemos 90,43% delas foram isoladas em animais na fase de creche, 7,83% não tendo idade informada e 1,74% foram de animais na fase de crescimento. Quanto a origem dos isolados, o maior percentual entre as amostras foi obtido nas amostras de suabe de articulação posterior (56,31%), seguido cérebro (55,77%), suabe de cérebro (49,17%), suabe de articulação anterior (47,44%) e baço (45,83%). Em relação ao perfil de resistência, 100% dos isolados apresentaram resistência para lincomicina e para associação de sulfametoxazol + trimetoprima, seguido por alta resistência à tilmicosina (94,74%), norfloxacino (92,98%), tulatromicina (92,98%) e tetraciclina (91,07%). Os antimicrobianos que tiveram menos resistência foram fosfomicina (1,79%) e amoxicilina (10,53%). Isso indica que o uso de fosfomicina e amoxicilina seja a melhor opção para o tratamento clínico de *Streptococcus suis* sorotipo 9.

Palavras-chave: *Streptococcus suis*, suíno, resistência, antimicrobianos

ABSTRACT

The present study analyzed isolated susceptibility profiles of the Streptococcus suis serotype 9 from 17 farms across the three Southern Brazilian states (Paraná, Santa Catarina and Rio Grande do Sul). S. suis isolated samples (n = 323) from animals that presented symptomatology compatible with suspicion of neurological disease during 2023 were analyzed, and among them 115 were identified as serotype 9. Between the serotype 9 samples, 90.43% were from animals in the nursery phase, 7.83% didn't have information on age and 1.74% were in the growing phase. Regarding the origin of the isolates, the highest rate was found in the swab samples of the posterior joint (56.31%), followed by the brain (55.77%), swab of the brain (49.17%), swab of the anterior joint (47.44%) and spleen (45.83%). Regarding the resistance profile, all isolates presented resistance to lincomycin and sulfamethoxazole + trimethopim association, followed by high resistance to tilmicosin (94.74%), norfloxacin (92.98%), tulathromycin (92.98%) and tetracycline (91.07%). The antimicrobial agents that presented least resistance were fosfomicin (1.79%) and amoxicillin (10.53%). These findings indicate that fosfomicin and amoxicillin seem to be the best option for the clinical treatment of Streptococcus suis serotype 9.

Keywords: Streptococcus suis, swine, resistance. antimicrobial

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Frêquencia de amostras por fase de vida	25
Tabela 2: Frequência de isolados de <i>S. suis</i> sorotipo 9 por fase de vida	25
Tabela 3: Coinfecções de <i>S. suis</i> com outros agentes	26
Tabela 4: Coinfecções de <i>S. suis</i> sorotipo 9 com outros sorotipos de <i>S. suis</i>	26
Tabela 5: Coinfecções de <i>S. suis</i> sorotipo 9 com outros agentes	27
Tabela 6: Suceptibilidade das amostras testas frente a 12 antimicrobianos testados.....	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Órgãos de origem dos isolados de <i>S. suis</i> sorotipo 9.....	28
---------------------------------------------------------------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>S. suis</i>	<i>Streptococcus suis</i>
UE	União Europeia
<i>G. parasuis</i>	<i>Glaesserella parasuis</i>
<i>P. multocida</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
APP	<i>Actinobacillus pleuropneumonie</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

β	Beta
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1	Resistência a antimicrobianos	14
2.1.1	Mecanismos de resistência	14
2.2	Antimicrobianos bacteriostáticos.....	15
2.3	Antimicrobianos bactericidas	16
2.4	Antimicrobianos utilizados na suinocultura	16
2.4.1	Amoxicilina.....	16
2.4.2	Ceftiofur	17
2.4.3	Florfenicol	17
2.4.4	Fosfomicina.....	18
2.4.5	Lincomicina.....	19
2.4.6	Marbofloxacino e Norfloxacino	19
2.4.7	Sulfametoxazol e Trimetoprima.....	20
2.4.8	Tetraciclina e Doxiciclina	21
2.4.9	Tulatromicina e Tilcosina.....	21
2.5	<i>Streptococcus suis</i>.....	22
2.5.1	Mecanismos de resistência do <i>Streptococcus suis</i>	22
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	24
3.1	Amostras	24
3.2	Antibiograma.....	24
3.3	Sorotipificação	24
3.4	Análise estatística	24
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
4.1	Frequência de amostras por fase de vida	25
4.2	Coinfecções <i>Streptococcus suis</i>	26
4.3	Origem dos isolados de <i>S. suis</i> sorotipo 9.....	27
4.4	Susceptibilidade do <i>S. suis</i> sorotipo 9 a antimicrobianos	29
5	CONCLUSÃO	34
	REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

Streptococcus suis é uma bactéria Gram-positiva comensal do trato respiratório superior e trato digestivo de suínos (Uruén *et al.*, 2022). Esse microrganismo vem sendo considerado uma zoonose em situação emergente para humanos que acabam tendo contato com animais infectados (Wang *et al.*, 2022; Yongkiettrakul *et al.*, 2019), sendo passível de causar casos de meningite em humanos (Beineke *et al.*, 2008).

Em especial nos suínos, esse agente está relacionada a quadros de meningite, artrite, endocardite, pneumonia e polisserosite (Barcelos & Guedes, 2022), sendo responsável por grandes perdas econômicas na produção suína, ocasionando principalmente a morte de leitões de 4 a 12 semanas de vida, mas podendo afetar também animais adultos mesmo que em menores quantidades. Os leitões podem ser infectados por via horizontal ou vertical, pelo contato focinho-focinho ou focinho-canal vaginal durante o seu nascimento (Uruén *et al.*, 2022).

S. suis possui 29 sorotipos descritos (Barcelos & Guedes, 2022), sendo os sorotipos 1 ao 9 os mais comumente relacionados a doença em suínos. Durante anos o sorotipo 2 foi o mais isolado na região sul do Brasil, assim como nos Estados Unidos e Canadá, mas esse quadro tem mudado nos últimos anos. Houve um aumento no número de isolados do sorotipo 9 no sul do Brasil, refletindo o que é visto em países da Europa e Ásia, onde o sorotipo 9 é o mais frequente a ser isolado (Yongkiettrakul *et al.*, 2019), tornando possíveis novos estudos sobre o agente.

Historicamente, muitas das classes de antimicrobianos utilizados na medicina veterinária adviram da utilização no tratamento de humanos (Varela *et al.*, 2013), e dessa forma, o desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos passa a ser um problema da saúde única, afetando a saúde de ambas as espécies (Sabtu, Enoch & Brown, 2015). Tendo em vista que os antimicrobianos são amplamente utilizados tanto na medicina humana, quanto na medicina veterinária, para o tratamento de enfermidades, os estudos dos perfis de resistência desse microrganismo se torna de suma importância.

Antimicrobianos foram, por muitos anos, utilizados como promotores de crescimento, para prevenção de diarreias, infecções intestinais e doenças respiratórias na cadeia produtiva suína (UE, 2015). Com esse uso indevido, cria-se a problemática da má utilização desses fármacos, ocasionando na diminuição de sua eficácia perante as bactérias.

O aumento no número de microrganismos com resistência a múltiplas drogas antimicrobianas está sendo um problema mundial, o qual pode ser reflexo supracitado do uso histórico de antimicrobianos de forma errônea, e ser resultado do processo natural de

sobrevivência dos microrganismos, sendo uma demonstração da teoria apresentada por Darwin de evolução.

Dessa forma, o trabalho presente busca compreender como o *S. suis* se comporta perante alguns antimicrobianos, buscando agregar na prevenção e tratamento das enfermidades causadas por essa bactéria.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Resistência a antimicrobianos

A resistência dos antimicrobianos levanta-se como um tópico de problemática mundial nos dias atuais, especialmente quando se considera o modelo de *One Health* (saúde única), sendo necessário o seu controle e monitoramento não somente perante a saúde humana, como também animal e agrícola (Sabtu, Enoch & Brown, 2015), já que diversas classes de antimicrobianos são utilizados por todos os sistemas biológicos (Varela *et al.*, 2013).

Quando analisado pela perspectiva do microrganismo, a sua resistência a um antimicrobiano é dada quando mesmo na presença da concentração usual necessária para inibir/eliminar o microrganismo não apresenta sucesso (Sabtu, Enoch & Brown, 2015). Dessa forma, presença de antimicrobianos com a concentração inibitória sublimiar (que é aquela que está abaixo do valor mínimo necessário para inibir o crescimento/multiplicação do microrganismos) pode, inclusive, ser uma condição importante para indução de resistência bacteriana (Yi *et al.*, 2020).

Assim, o aparecimento da resistência pode ser considerada um mecanismo evolutivo por parte da bactéria, tornando-se uma manifestação do princípio de evolução antes descrito por Darwin (Munita & Arias, 2016).

2.1.1 Mecanismos de resistência

Os mecanismos de resistência podem ser identificados em dois tipos: intrínsecos, onde o microrganismo não possui receptores para aquele antimicrobiano; e adquirido, no qual os microrganismos adquirem meios de não serem afetados pelo antimicrobiano. Dentre os mecanismos adquiridos temos: a inativação do antibiótico, modificação do sítio alvo, redução da absorção e aumento da atividade das bombas de efluxo (Dowling, Dwyer & Adley, 2017).

Focando na inativação do fármaco, este baseia-se nas enzimas do microrganismo que alteram as estruturas do antimicrobiano para que tenha sua afinidade pelo receptor diminuída e assim evitar o seu pareamento (Dowling, Dwyer & Adley, 2017; Cesur & Demíroz. 2013).

Já na modificação do sítio alvo, esse gera a modificação da porção em que o antimicrobiano possui o receptor, dificultando o reconhecimento e posterior pareamento. Pode surgir por meio de mutação, alteração na estrutura, ação de enzimas ou, alteração ribossomal e enzimática (Dowling, Dwyer & Adley, 2017; Cesur & Demíroz. 2013).

A redução da permeabilidade, é como seu próprio nome descreve, a redução da permeabilidade interna e externa da membrana celular, a qual dificulta a passagem no antimicrobiano, apresentando-se principalmente por meio de mutações na expressão da porina, proteína inespecífica envolvida no trânsito intra e extracelular dos antimicrobianos (Dowling, Dwyer & Adley, 2017; Scherer, Botoni & Costa-Val, 2016; Cesur & Demiröz. 2013).

Há, também, o aumento da atividade das bombas de efluxo que se resume no aumento da sua atividade, o qual amplia a eliminação do antimicrobiano que antes encontrava-se no citoplasma do microrganismo. Vale ressaltar que esse processo é dependente de energia celular (Dowling, Dwyer & Adley, 2017; Cesur & Demiröz. 2013).

O uso de uma via metabólica alternativa pode acontecer com a resistência as sulfonamidas, fazendo com que o microrganismo desenvolva uma via alternativa para o metabolismo do componente essencial que o antibacteriano antes bloqueava (Naveed *et al.* 2020).

Concluindo os mecanismos de resistência adquiridas, inclui-se a mutação genética, que baseia-se no microrganismo sendo exposto frequentemente a longos períodos e em a concentrações muito baixas de antimicrobianos, essas concentrações não suficientes para causar a eliminação de toda população de células do microrganismo, fazendo com que possa ocorrer a mutação dos microorganismos e resultar em uma resistência intrínseca posterior (Naveed *et al.* 2020).

2.2 Antimicrobianos bacteriostáticos

O antimicrobiano é considerado bacteriostático quando este atua diretamente nos mecanismos de crescimento bacteriano, ou seja, evita o crescimento da bactéria e sua multiplicação, evitando a progressão da infecção, não eliminando o agente (Sandri *et al.*, 2023; Barcellos & Sobestiansky, 1998). Porém a ação bacteriostática pode depender do estado geral de saúde do hospedeiro e da dosagem em que o antimicrobiano é administrado, podendo ter ação bacteriostática ou bactericida dependendo da sua dosagem (Barcellos & Sobestiansky, 1998).

De acordo com a sua ação, tem-se como exemplos de antimicrobianos bacteriostáticos: macrolídeos, tetraciclina, aminoglicosídeos, lincosamidas, florfenicol, sulfamídeos, trimetoprima entre outros (Barcellos & Sobestiansky, 1998).

2.3 Antimicrobianos bactericidas

Bactericidas são aqueles antibióticos que conseguem causar a eliminação do agente por meio da sua morte (Sandri *et al*, 2023; Barcellos & Sobestiansky, 1998). Diferentemente das substâncias bacteriostáticas, as substâncias bactericidas não dependem do estado imunológico do hospedeiro, mas são dependentes das suas concentrações, as quais em doses adequadas podem levar a eliminação mais rápida do agente (Barcellos & Sobestiansky, 1998).

As substâncias bacteriostáticas quando associadas entre si também podem resultar na ação bactericida, um exemplo dessa afirmação é a associação de sulfametoxazol + trimetropima. Ambas possuem ação bacteriostática, mas quando associadas resultam em ação bactericida, ao que agem em diferentes partes do metabolismo de ácido fólico inibindo-o por completo (Kapoor, Saigal & Elongavan, 2017).

Como exemplo de antimicrobianos bactericidas, apresenta-se penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, associação de sulfametoxazol + trimetropima, polimixinas, rifamicina e outros (Barcellos & Sobestiansky, 1998).

2.4 Antimicrobianos utilizados na suinocultura

Antimicrobianos são fármacos que possuem ação de eliminar e/ou inibir o crescimento de microrganismos. Esses podem ser sintéticos (total ou parcialmente) ou produzidos a partir de bactérias e fungos (Spinosa, 2017).

Essas substâncias podem ter ação contra bactérias, fungos e vírus, e, aqueles que possuem ação exclusivamente contra bactérias são popularmente conhecidos como antibacteriano/antibiótico, sendo eles de ação bacteriostática ou bactericida. Assim sendo, será possível adentrar-se aos antimicrobianos mais utilizados em casos de infecções bacterianas na suinocultura (Spinosa, 2017; Barcellos & Sobestiansky, 1998)

2.4.1 Amoxicilina

Amoxicilina faz parte da classe das penicilinas. Essa classe faz parte do grande grupo dos β -lactâmicos, classe de antibióticos que atuam na parede celular bacteriana. Este possui ação bactericida por inibir a fase final da síntese da parede celular (peptidoglicanos), levando a formação de uma parede defeituosa a qual deixa a bactéria mais susceptível à lise celular (Scherer, Botoni & Costa-Val, 2016; Barcellos & Sobestiansky, 1998).

A vantagem desse fármaco, em comparação a sua companheira de grupo, a ampicilina, é que a amoxicilina apresenta uma maior absorção no sistema digestório, podendo alcançar 90% da dose ingerida via oral. (Spinosa, 2017)

Adentrando aos mecanismos de resistência à essa classe em Gram-positivas, é dada através da produção de β lactamases e, em Gram-negativas, pode haver também a alteração na permeabilidade da parede celular envolvida. Devida a resistência causada pela produção de β lactamases, é comum a associação da amoxicilina com um inibidor de lactamases, como por exemplo, ácido clavulânico (Salvo *et al.* 2009; Gedds, Klugman & Rolinson, 2007).

2.4.2 Ceftiofur

O ceftiofur é um antibiótico bactericida da classe das cefalosporinas, atuando através da inibição das enzimas responsáveis pela síntese da camada de mucopetídeo (peptidoglicano) da parede bacteriana, sendo parte do grande grupo de antimicrobianos chamado β -lactâmicos (Hassan *et al.*, 2016; Barcellos & Sobestiansky, 1998).

As cefalosporinas, são classificadas por geração conforme sua potência *in vitro* e seu espectro de ação, sendo o ceftiofur um representante da terceira geração (Hornish & Katarski, 2002). Os representantes da terceira geração são considerados muito resistentes as β -lactamases e apresentam atividade inferior a bactérias Gram-positivas comparadas com as outras gerações (Barcellos & Sobestiansky, 1998).

Por apresentar o anel β -lactâmico, o principal mecanismo de resistência que os microrganismos utilizam contra essa classe é a produção de β -lactamases, da mesma maneira como ocorre com outros antimicrobianos que apresentam o anel em sua estrutura (Hassan *et al.*, 2016; Hornish & Katarski, 2002).

2.4.3 Florfenicol

Florfenicol faz parte da classe dos fenicois, possuindo ação bacteriostática, que inibe a síntese de proteína pela atividade na subunidade 50S do ribossomo bacteriano (Somogyi *et al.*, 2022) e impede a atividade da enzima peptidil-transferase no ribossomo, atrapalhando a formação de polipeptídeos (Barcellos & Sobestiansky, 1998).

Essa substância é muito utilizada em infecções respiratórias como pneumonia e bronquite e, também em meningites e meningoencefalites bacterianas (Barcellos & Sobestiansky, 1998) nas mais diversas espécies animais. Principalmente é muito aplicado na

psicultura para tratamento de infecções bacterianas causadas principalmente por *Streptococcus* (Zhang *et al.* 2020)

O mecanismo de resistência contra o florfenicol está relacionado a inibição da subunidade 30S do ribossomo bacteriano, impedindo a síntese bacteriana (Sidhu *et al.*, 2013) e o aumentando a atividade das bombas de efluxo (Zhang *et al.*, 2020). Seu diferencial concentra-se no florfenicol apresenta maior tolerância aos mecanismos de resistência bacteriana do que os outros fármacos do mesmo grupo (Barcellos & Sobestiansky, 1998).

2.4.4 Fosfomicina

Fosfomicina é um antibiótico com ação bactericida, de amplo espectro, atuando na inibição da síntese da parede celular, utilizando-se de ser um competidor da enzima piruvil-transferase a qual impede a formação do ácido acetilmurâmico (peptidoglicanos). Dessa forma, para que a inibição aconteça, o antibiótico se conecta de forma irreversível a enzima, impedindo a síntese da parede já na fase inicial (Pinheiro *et al.* 2019).

Uma vantagem do uso de fosfomicina é a possibilidade de associação dela com outros antibacterianos, é sugerido que ela tenha até 100% de sinergismo quando associada com outras drogas antibacterianas. Um exemplo disso é o sucesso do uso em conjunto com β -lactâmicos, onde cada um deles atua em uma fase diferente da formação da parede bacteriana (Mohammad *et al.*, 2019)

A resistência contra esse fármaco possui dois principais mecanismos: resistência cromossomal, a qual refere-se à redução da permeabilidade e modificação do alvo, ou mediada por plasmídeos, por meio de uma modificação na estrutura do antibiótico. A resistência por meio da redução da permeabilidade acaba sendo o principal mecanismo para resistência, devido a característica da fosfomicina de necessitar de proteínas de transporte (de glicofosfato) para exercer a sua atividade no citoplasma bacteriano (Pinheiro *et al.* 2019, Aghamali *et al.*, 2019)

2.4.5 Lincomicina

Lincomicina é um antibiótico da família das lincosamidas que possui atividade bacteriostática, mas podendo ser bactericida baseando-se na diferenciação da concentração administrada, atuando na ligação na subunidade 50S do ribossomo, interferindo na síntese proteica bacteriana e agindo na superfície bacteriana para facilitar a opsonização e fagocitose (Spížek & Řezanka, 2017; Ramos *et al.* 2016; Scherer, Botoni & Costa-Val, 2016).

É utilizado principalmente contra bactérias Gram-positivas e anaeróbicas, podendo ser aplicada em substituição a penicilinas em infecções por *Staphylococcus sp.* (Barcellos & Sobestiansky, 1998) e *Streptococcus sp* (Spížek & Řezanka, 2004).

Um dos mecanismos de resistência da lincomicina é conhecido como *MLSB*, o qual consiste nos microorganismos sendo resistentes a macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas, ocorrendo a metilação da subunidade RNA 23S da subunidade 50S ribossomal, causando uma modificação do fármaco através de uma enzima específica. Outros mecanismos conhecidos são impermeabilidade celular, mutação no sítio ação, modificação enzimática e modificação do antibiótico (Kapoor, Saigal & Elongavan, 2017).

2.4.6 Marbofloxacina e Norfloxacino

Os antimicrobianos marbofloxacino e norfloxacino fazem parte da classe das quinolonas, e são bactericidas, ou seja, causam a morte do microrganismo. Seu mecanismo de ação está relacionado a inibição da topoisomerase II em bactérias Gram-positivas e inibindo a DNA-girase nas Gram-negativas cancelando a síntese de ácidos nucleicos bacteriano, resultando na sua eliminação (Scherer, Botoni & Costa-Val, 2016).

As quinolonas são separadas em gerações conforme sua estrutura e espectro de ação, sendo a primeira geração ativa para algumas bactérias Gram-negativas, a segunda geração ativa para a maioria das Gram-negativas e a terceira geração ativa para a maioria as bactérias Gram-negativa, possuindo boa atividade contra cocos Gram-positivos (Barcellos & Sobestiansky, 1998).

O mecanismo de resistência contra elas está relacionado a alteração enzimática, que faz com que as quinolonas tenham uma interação menor com o seu sítio de atuação, infringindo numa fraca consumação de sua atividade de ligação com o microrganismo. Outro mecanismo de resistência que temos é a alteração nas bombas de efluxo, aumentando sua excreção e diminuindo a concentração citoplasmática (Schindler *et al.* 2017; Hooper & Jacoby, 2015).

Também é relatada a resistência cruzada aos diferentes antimicrobianos dessa classe perante antimicrobianos de outras classes, como as cefalosporinas, cloranfenicol e tetraciclina (Górniak, 2017)

2.4.7 Sulfametoxazol e Trimetoprima

O mecanismo de ação das Sulfonamidas é dado por sua atuação na formação do ácido fólico, tendo como alvo a enzima *dihydropteroate synthase*, e o trimetoprima, em complemento, também atua na síntese de ácido fólico, possuindo como alvo a enzima *dihydrofolate reductase* criando uma situação em que a bactéria fica dependente de uma fonte externa de ácido fólico (Sköld & Swedberg, 2017). Esse mecanismo de ação torna os fármacos seguros para o uso em mamíferos, já que o ácido fólico é obtido por eles através da dieta e não sintetizado na célula, e assim fazendo com que não apresente o sítio para atuação dos fármacos (Sköld, 2001).

Ambos os fármacos são usados para combater infecções do trato respiratório, tanto superior quanto inferior, e possui grande sucesso contra agentes como *Streptococcus*, sendo considerada uma alternativa para o uso de β -lactâmicos (Masters *et al.* 2003)

Há grande vantagem do seu uso em associação, visto que cada um desses fármacos atua em diferentes partes do metabolismo do ácido fólico, e *in vitro*, foi demonstrado um sinergismo nessa associação (Kapoor, Saigal & Elongavan, 2017), fazendo com que os fármacos quando usados separadamente possuíam uma ação bacteriostática, passassem, em associação, ter ação bactericida (Barcellos & Sobestiansky, 1998).

O mecanismo de resistência contra as sulfas costuma ocorrer de forma lenta, mas uma vez que é estabelecida, torna-se irreversível. Os principais mecanismos são: diminuição da afinidade com a enzima alvo, aumento da capacidade do organismo de inativar o antimicrobiano, o desenvolvimento de via alternativa para a síntese de ácido fólico e o aumento da produção do precursor do ácido fólico pelas bactérias (Górniak, 2017)

O mecanismo de resistência contra a associação sulfametoxazol + trimetoprima é dada principalmente pela resistência transmitida por plasmídeos, onde há alteração das enzimas alvo *dihydropteroate synthase* e *dihydrofolate reductase* respectivamente. (Sköld, 2001) fazendo com que as drogas não consigam agir inibindo a síntese do ácido fólico.

2.4.8 Tetraciclina e Doxíciclina

Tetraciclina e doxíciclina são antimicrobianos da classe tetraciclina e possuem ação bacteriostática, agindo no bloqueio reversível da ligação do RNA mensageiro ao ribossomo no complexo ribossomal 30S, tendo como alvo impedir a ligação do aminoacil-t-RNA, e evitando a adição de aminoácidos, e por subsequência interrompendo a síntese proteica bacteriana (Scherer, Botoni e Costa-Val, 2016; Barcellos e Sobestiansky, 1998).

Por serem um antibiótico de largo espectro, possuindo uma ação tanto contra bactérias Gram-positivas, quanto Gram-negativas, é amplamente usado na medicina humana e animal. Seu emprego é principalmente em infecções respiratórias do trato superior e inferior de suínos (Barcellos e Sobestiansky, 1998).

Os mecanismos de resistência contra as tetraciclina são, principalmente por meio de dois mecanismos: alteração enzimática e alteração na bomba de efluxo. As alterações enzimáticas que a tetraciclina sofre faz com que ela seja degradada mais facilmente e causando mutação, e proporcionando uma diminuição na afinidade com o ribossomo. A alteração na bomba de efluxo é o mecanismo mais prevalente, com mais de 28 classes distintas de bombas identificadas (Nguyen *et al.*, 2014).

2.4.9 Tulatromicina e Tilmicosina

A tulatromicina e o tilmicosina são antimicrobianos da classe dos macrolídeos com ação bacteriostática, sendo essa classe os que possuem espectro de ação limitado a bacilos e *coccos* Gram-positivos (Cattoir & Leclercq, 2017). Esses antimicrobianos atuam por meio da inibição da síntese proteica, utilizando-se de uma ligação reversível a RNAr 23S da subunidade 50S, atrapalhando a translocação do RNA transportador no sítio de atuação, impedindo a adição de novos aminoácidos. (Spinosa, 2017; Scherer, Botoni & Costa-Val, 2016; Villarino, Brown & Martín-Jiménez, 2013; Barcellos & Sobestiansky, 1998).

Possuindo um baixo período de carência pós à sua última administração, a tulatromicina é usada principalmente contra infecções respiratórias em suínos e bovinos de corte, contabilizando, respectivamente, 5 e 18 dias em cada espécie (Villarino, Brown e Martín-Jiménez, 2013).

Os mecanismos de resistência envolvendo macrolídeos são diversos, mas os principais são alteração do sítio alvo, inativação enzimática do antibiótico e alteração na atividade da bomba de efluxo (Cattoir & Leclercq, 2017). Por alteração no sítio de ação temos a metilação

da subunidade 23S do RNA ribossomal impedindo o pareamento do antibiótico, assim como acontece na resistência a lincomicina (Kapoor, Saigal & Elongavan, 2017; Schroeder & Stephens, 2016). Nessa compreensão, também é vista a resistência cruzada entre os grupos lincosamidas, estreptomigraminas e os macrolídeos. (Spinosa, 2017).

2.5 *Streptococcus suis*

Streptococcus suis é uma bactéria Gram-positiva comensal do trato respiratório superior e trato digestivo de suínos (Uruén *et al.*, 2022).

O *S. suis* acaba por ser considerada atualmente uma zoonose em situação emergente para humanos que interagiram com animais doentes (Wang *et al.*, 2022; Yongkiettrakul *et al.* 2019), tendo a capacidade de ocasionar casos de meningite a aqueles infectados com a bactéria.

Em suínos a doença está relacionada a quadros de meningite, artrite, endocardite, pneumonia e polisserosite (Barcelos & Guedes, 2022), sendo responsável por grandes perdas econômicas na produção suína. *S. suis* provoca a morte principalmente de leitões de 4 a 12 semanas de vida, mas não descartando a contaminação de animais adultos. Os leitões podem ser infectados por via horizontal ou vertical, provocado pelo contato focinho-focinho ou focinho-canal vaginal durante o seu nascimento (Uruén *et al.*, 2022).

Essa bactéria comensal pode se tornar patogênica quando consegue atingir a corrente sanguínea e assim atingir outros órgãos, causando os sintomas supracitados. Esse mecanismo está associado aos diversos fatores de virulência que o *S. suis* possui, associada a capacidade da bactéria de aproveitar a depressão do sistema imune gerado por outros agentes, principalmente aqueles relacionados a infecções respiratórias, criando um ambiente mais propício para o avanço da infecção (Uruén *et al.*, 2022).

2.5.1 Mecanismos de resistência do *Streptococcus suis*

S. suis possui diversos mecanismos de resistência para evitar a ação dos antimicrobianos em busca sobreviver no hospedeiro, os seus principais são: mutação do sítio de ação, modificação enzimática, ação na bomba de efluxo, formação de biofilme e transferência de genes de resistência.

Mutação do sítio de ação: é o mecanismo de resistência mais comum entre os agentes bacterianos, resultando na diminuição da afinidade do fármaco com o seu sítio de ação e

dificultando o seu pareamento devido ao não conhecimento do seu receptor no sítio (Uruén *et al*, 2022; Dechêne-Tempier *et al*, 2021).

Modificação enzimática do sítio de ação: assim como o mecanismo anterior, diminui a afinidade e a capacidade de pareamento do fármaco com seu sítio de ação, criado pela ação de enzimas bacterianas (Uruén *et al*, 2022; Dechêne-Tempier *et al*, 2021).

Modificação do antibiótico: um dos mecanismos de maior sucesso, este inativa o fármaco através da adição de moléculas químicas ao composto o tornando incapaz de interagir com o seu sítio alvo (Uruén *et al*, 2022; Dechêne-Tempier *et al*, 2021).

Ação na bomba de efluxo: aumentam a sua atividade criando um aumento da excreção do antimicrobiano para fora da célula bacteriana (Uruén *et al*, 2022; Dechêne-Tempier *et al*, 2021).

Formação de biofilme: Além de ser um mecanismo de sobrevivência da bactéria, também é uma das formas de resistência aos antimicrobianos. Para o *S. suis* possui também grande contribuição para a sua virulência, podendo induzir a uma infecção persistente e aumentar a sua resistência perante algumas classes de antimicrobianos (Dechêne-Tempier *et al*, 2021; Yi *et al*. 2020).

Outro mecanismo importante para a resistência do *S. suis* é a transferência de genes de resistência, podendo ser não somente transferidos entre os seus clones, mas também transmitidos entre outras espécies bacterianas através do mecanismo conhecido como *horizontal gene transfer*, ou, em português, transferência vertical de gene, sendo susceptível de ocorrer por meio do mecanismo de transformação, conjugação e transdução. antimicrobianos (Dechêne-Tempier *et al*, 2021; Yi *et al*. 2020)

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Amostras

O trabalho foi desenvolvido através da tabulação de laudos cedidos voluntariamente por um laboratório privado. Ao total foram analisados os resultados de 323 amostras referentes ao período de fevereiro a outubro do ano de 2023. As amostras foram coletadas em 17 diferentes propriedades dos 3 estados da região sul do Brasil, sendo todas as amostras de animais com a queixa de apresentar sinais neurológicos.

Dentre as 323 amostras, foram obtidas 188 amostras apresentaram crescimento para *Streptococcus suis*, e entre as positivas para *S. suis*, 115 foram positivas para *S. suis* sorotipo 9, sendo estas 92 provenientes do estado do Paraná, 20 de Santa Catarina e 3 do Rio Grande do Sul.

3.2 Antibiograma

O método utilizado para a realização do antibiograma foi pelo método de disco-difusão em ágar, conforme recomendações do CLSI (2022) onde, após isolamento da bactéria em ágar Mueller-Hinton enriquecido com sangue desfibrinado de carneiro a 5%, essa foi novamente cultivada e adicionados discos contendo os antibióticos que se queriam avaliar. Após o período de incubação de 20 a 24h foi realizada a medição dos halos de inibição. Os resultados foram dados de forma qualitativa e divididos entre sensível, intermediário e resistente conforme a referência do CLSI (2022) e BrCAST (2022).

No estudo, foram avaliados 57 antibiogramas, sendo testados 12 antimicrobianos (amoxicilina, ceftiofur, doxiciclina, florfenicol, fosfomicina, lincomicina, marbofloxacino, norfloxacino, sulfametoxazol + trimetoprima, tetraciclina, tulatromicina, tilcosina).

3.3 Sorotipificação

A sorotipificação, ou seja, a detecção de qual sorotipo de *S. suis* a amostra possui, foi realizada após a semeadura em meios clássicos de isolamento de bactérias, e realizado através do método PCR multiplex, utilizando-se primers específicos para os sorotipos de interesse.

3.4 Análise estatística

A análise estatística descritiva do trabalho foi realizada no *software SAS 9.4*.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Frequência de amostras por fase de vida

Tabela 1 - Frequência de amostras por fase de vida

Fase de vida	Número de amostras	%
NI	32	9,91
Creche	230	71,21
Crescimento	50	15,48
Maternidade	11	3,41
Total	323	100

Fonte: autoria própria

Tabela 2 – Frequência de isolados de *S. suis* sorotipo 9 por fase de vida

Fase	Frequência	% <i>S. suis</i> 9	% <i>S. suis</i> 9 entre outros <i>S. suis</i>
NI	9	7,83	28,13
Creche	104	90,43	45,22
Crescimento	2	1,74	4,00
Maternidade	0	0,00	0,00
Total	115	100	

Fonte: autoria própria

Ao analisar os dados apresentados nas Tabelas 1 e 2, pode-se afirmar que assim como fora obtido no número de amostras coletadas, o número de isolados de *S. suis* sorotipo 9 também se demonstrou de maneira elevada na fase de creche, 71,21% e 90,43%. Esses números corroboram com a característica encontrada da bactéria de infectar principalmente animais de creche entre 4 e 15 semanas (Barcelos & Guedes, 2022; Uruén *et al.*, 2022; Gottschalk & Segura, 2019).

Os resultados tendo a fase de crescimento como a segunda fase com mais amostras também reafirma com o que já foi dito a priori pela literatura sobre a bactéria, já que a fase de crescimento normalmente inicia-se entre 63 e 70 dias de vida do suíno, o que corresponde um intervalo entre 9 e 10 semanas de idade. Esse período coincide com o intervalo de 4 a 15 semanas de idade descrito pelos autores Barcelos & Guedes (2022), Uruén *et al.* (2022), Gottschalk & Segura (2019) como o intervalo de idade em que a bactéria mais causa infecção nos animais.

Menegatt *et al.* (2023) também ressalta o recente aumento nos casos isolados de *S. suis* na creche, tornando-se uma das principais causas de morte de leitões nessa fase. Afirma também o aumento de isolamentos envolvendo o sorotipo 9, que até o ano de 2016 não era um dos mais isolados, e até não detectado dependendo da região analisada. No estudo conduzido por

Matajira *et al.* (2020), foram acompanhados casos isolados de *S. suis* no Brasil entre 2001 a 2016, não tendo nenhum isolado do sorotipo 9. Todavia, Hammerschmidt *et al* (2022) passava a apontar o sorotipo 9 de *S. suis* como uma das principais causas de lesão em leitões em fase de creche.

4.2 Coinfecções *Streptococcus suis*

Segundo Obradovic *et al.* (2021) ainda é difícil confirmar o papel do *S. suis* como agente primário ou secundário nas suas infecções, já que este pode aproveitar da supressão do sistema imune causada por outros agentes enquanto ainda está como comensal para que venha a se tornar virulento (Uruén *et al.*, 2022). Outro fator importante nas possíveis coinfecções é a dificuldade no controle, pois ao atuar junto com outros agentes, o seu tratamento/controle/erradicação pode se tornar cada vez mais difícil, delicado e de alto valor monetário. As Tabelas 3-5 mostram as ocorrências das coinfecções de *S. suis* com outros agentes e entre sorotipos de *S. suis*.

Tabela 3 – Coinfecções de *S. suis* com outros agentes

Agente	Frequência isolados	% total	% entre isolados de <i>S. suis</i>
S. Suis	146	45,2	77,66
S. suis/G. parasuis	13	4,02	6,91
S. Suis/E. coli	12	3,72	6,38
S. suis/P. multocida	9	2,79	4,79
S. suis/G. parasuis/E. coli	4	1,24	2,13
S. suis/Salmonella	2	0,62	1,06
S. suis/S. typhimurium	1	0,31	0,53
S. suis/P. multocida/APP	1	0,31	0,53
Total	188		100

Fonte: autoria própria

Tabela 4 – Coinfecções de *S. suis* sorotipo 9 com outros sorotipos de *S. suis*

Sorotipos de <i>S. suis</i> envolvidos em coinfecções	Frequência	% total	% entre <i>S. suis</i>
Sorotipo 9	112	59,57	97,39
Sorotipos 9 e 2 e 1/2	1	0,53	0,87
Sorotipos 9 e 7	1	0,53	0,87
Sorotipos 9 e NS	1	0,53	0,87
Total	115		100

Fonte: autoria própria

Tabela 5 – Coinfecções de *S. suis* sorotipo 9 com outros agentes

Coinfecções com outros agentes	Frequência	%total	% entre <i>S. suis</i> 9
<i>S. suis</i> sorotipo 9	97	51,60	84,35
<i>S. suis</i> sorotipo 9/ <i>E. coli</i>	7	3,72	6,09
<i>S. suis</i> sorotipo 9/ <i>G. parasuis</i>	5	2,66	4,35
<i>S. suis</i> sorotipo 9/ <i>G. parasuis</i> / <i>E. coli</i>	1	0,53	0,87
<i>S. suis</i> sorotipo 9/ <i>P. multocida</i>	1	0,53	0,87
<i>S. suis</i> sorotipo 9/ <i>Salmonella</i>	1	0,53	0,87
<i>S. suis</i> sorotipos 9 e 2 e 1/2	1	0,53	0,87
<i>S. suis</i> sorotipos 9 e 7	1	0,53	0,87
<i>S. suis</i> sorotipo 9 e NS	1	0,53	0,87
Total	115		100

Fonte: autoria própria

Perante coinfecções bacterianas envolvendo *S. suis*, normalmente têm-se essa coinfecção acontecendo concomitantemente com *Escherichia. coli*, *Pasteurella. multocida* e *Actinobacillus pleuropneumoniar*, principalmente quando se trata de isolados em amostras de pulmão, já que esses agentes costumam estar relacionados a quadros de infecções pulmonares mistas (Obradovic *et al.* 2021). Nesses casos, a infecção por *S. suis* é considerada como secundária, utilizando da depressão causada pelos outros agentes.

Quanto à coinfecção de *S. suis* e *Glaesserella. parasuis*, Obradovic *et al.* (2021) mencionam que relatos *in vitro* dessa coinfecção mostram uma limitada interação entre os dois agentes. Todavia, quando é analisado pelos dados coletados pela pesquisa apresentadas nesse trabalho, compreende-se que em campo essa coinfecção é a mais observada entre os isolados de *S. suis* e sendo a segunda entre *S. suis* sorotipo 9, com 4,02% e 2,66%, respectivamente. A infecção por *G. parasuis* causa sinais muito parecidos com a infecção por *S. suis*, tornando-se um importante diferencial para o seu diagnóstico.

Podemos também observar com os resultados obtidos que há uma baixa coinfecção entre os sorotipos de *S. suis*, considerando o sorotipo 9, o mais isolado, sendo presente sozinho em 59,57% dos isolados. Em relação a outros agentes, o *S. suis* sorotipo 9 também mantém esse padrão isolamento sozinho em 51,6% dos isolados. Esses valores podem ser indicativos de que *S. suis* sorotipo 9 esteja atuando como agente primário nos animais coletados.

4.3 Origem dos isolados de *S. suis* sorotipo 9

A Tabela 6 mostra a frequência de isolamento de *S. suis* sorotipo 9 entre os órgãos coletados. O agente foi mais isolado nos órgãos em que temos seus sinais clínicos notórios da literatura, como artrite e sinais neurológicos (Barcelos & Guedes, 2022; Uruén *et al.*, 2022; Gottschalk & Segura, 2019). Dessa forma, foi obtido mais isolados provenientes de coletas de

suabe de articulação posterior (56,31%), cérebro (55,77%), suabe de cérebro (49,15%) e suabe de articulação anterior (47,44%).

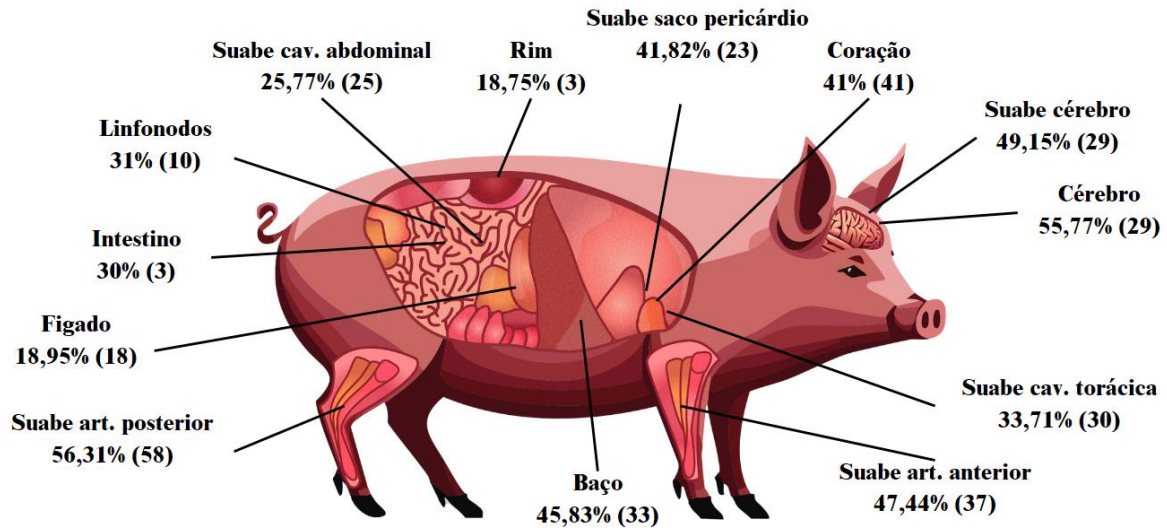


Figura 1: Órgãos de origem dos isolados de *S. suis* sorotipo 9

Os isolados de *S. suis* sorotipo 9 foram provenientes de diversos órgãos dos suínos coletados. Os 13 órgãos com mais amostras coletadas foram: suabe de saco articulação posterior (58 isolados em 103 amostras coletadas), cérebro (29 isolados em 52 amostras coletadas), suabe de cérebro (29 isolados em 59 amostras coletadas), suabe de articulação anterior (37 isolados em 78 amostras coletadas), baço (33 isolados em 72 amostras coletadas), suabe de saco pericárdio (23 isolados em 55 amostras coletadas), coração (41 isolados em 100 amostras coletadas), suabe de cavidade torácica (30 isolados em 55 amostras coletadas), linfonodos (10 isolados em 32 amostras coletadas), intestino (3 isolados em 10 amostras coletadas), suabe de cavidade abdominal (25 isolados em 97 amostras coletadas), fígado (18 isolados em 95 amostras coletadas) e rim (3 isolados em 16 amostras coletadas)

Fonte: autoria própria

Ao contrário do que foi mostrado por Lunha *et al.* (2022) na sua pesquisa realizada na Tailândia, na qual demonstrou que o maior número de isolados foram provenientes de amostras de pulmão os resultados desse trabalho realizado na região Sul do Brasil, apontam que as amostras de pulmão não estavam entre os 13 órgãos com mais isolamentos de *S. suis*.

Ademais, no trabalho de Lunha *et al.* (2022) pode-se obter em resultado o cérebro como o segundo maior número de isolamento. Na pesquisa apresentada nesse documento em questão, a maior origem dos isolados fora nas articulações posteriores (56,31%), diferentemente para Lunha, o qual foram apenas 2,4% entre as 246 amostras coletadas.

Para Kemper *et al.* (2020) e Craig *et al.* (2016) uma das possíveis causas do maior acúmulo do *S. suis*, e outras bactérias em geral, nas articulações é dado por conta da sua grande vascularização e a ausência de membrana basal limitante, fazendo com que as bactérias que estão na via hematogênica se acumulem nas articulações, resultando numa resposta inflamatória local, e gerando os sinais clínicos observados em casos de artrite.

4.4 Susceptibilidade do *S. suis* sorotipo 9 a antimicrobianos

Na Tabela 6, são apresentadas as distribuições das amostras testadas quanto ao resultado de antibiograma, classificadas entre sensível, resistente e intermediário. As moléculas que apresentaram maior sensibilidade foram fosfomicina, seguida de amoxicilina. No entanto, o *S. suis* sorotipo 9 apresentou alta resistência (acima de 50%) para oito antimicrobianos, dentre eles tetraciclina, lincomicina, norfloxacino, sulfametoxazol + trimetoprima, tilmicosina e tulatromicina, com valores superiores a 90% dos isolados resistentes.

Tabela 6 – Susceptibilidade das amostras testadas frente a 12 antimicrobianos testados

	n	Sensível	Resistente	Intermediário
Amoxicilina	57	78,95% (45)	10,53% (6)	10,53% (6)
Ceftiofur	57	47,37% (27)	12,28% (7)	40,35% (23)
Doxiciclina	55	9,09% (5)	72,73% (40)	18,18% (10)
Tetraciclina	56	1,79% (1)	91,07% (51)	7,14% (4)
Florfenicol	57	28,07% (16)	14,04% (8)	57,89% (33)
Fosfomicina	56	92,86% (52)	1,79% (1)	5,36% (3)
Lincomicina	57	0,00% (0)	100,00% (57)	0,00% (0)
Marbofloxacina	56	7,14% (4)	83,93% (47)	8,93% (5)
Norfloxacina	57	3,51% (2)	92,98% (53)	3,51% (2)
Sulfametoxazol + Trimetoprima	55	0,00% (0)	100,00% (55)	0,00% (0)
Tilmicosina	57	5,26% (3)	94,74% (54)	0,00% (0)
Tulatromicina	57	7,02% (4)	92,98% (53)	0,00% (0)

Legenda: n = número de antibiogramas realizados para aquele antimicrobiano; valor entre parênteses é considerado o número de isolados que tiveram aquele resultado para o antimicrobiano em questão. Antibiograma realizado com 3 clones da mesma colônia do isolado, sendo necessário o mesmo nível de susceptibilidade para no mínimo 2 clones para que seja considerado aquele resultado.

Fonte: autoria própria.

A amoxicilina é considerada um dos antimicrobianos mais utilizados na suinocultura, possuindo aproximadamente 50 anos de utilização (Dechême-Tempier; *et al.* 2021). Lunha *et al.* (2022) relata que os valores de sensibilidade a amoxicilina também foram altos, com 93%. Já no trabalho de Uruén *et al.* (2022) é citado que na América do Norte os níveis de resistência para β -lactâmicos inferior a 10% nos estudos analisados por eles. Na América do Sul, tal resistência se apresentou em até 18%. O mecanismo de resistência do *S. suis* para medicamentos da classe dos β -lactâmicos é considerada com uma “força de resistência” baixa (Uruén *et al.*, 2022), o que pode explicar a baixa resistência comparado aos outros antimicrobianos testados.

De modo geral, é descrito que há baixa resistência de *S. suis* ao ceftiofur. Uruén *et al.* (2022) citam um estudo realizado na Tailândia no ano de 2019 que demonstra que quando testadas para ceftiofur, as amostras coletadas apresentam resistência de 5%. Em outra pesquisa realizada também na Tailândia por Yongkiettrakul *et al.* (2019), ao analisarem 262 amostras

isoladas de *S. suis* foi encontrada uma resistência de 3,4%. Lunha *et al.* (2019) foi encontrada 100% de sensibilidade para os isolados de *S. suis* sorotipo 9 na Tailândia, ou seja, 0% de resistência dos isolados. No trabalho de revisão de Varela *et al.* (2013) escreve que *S. suis* testado contra ceftiofur teria níveis baixos de resistência (0,6 – 23%). Por fazer parte da classe dos β -lactâmicos, assim como a amoxicilina, o mecanismo de resistência para a classe é considerado fraco, o que aconteceu, com 12,28% das amostras resistentes. Entretanto, o que chama a atenção é o número alto de amostras consideradas intermediárias.

A doxiciclina como parte da classe das tetraciclina, é citada por Uruén *et al.* (2022) devido ao seu grande número de isolados resistentes durante anos, principalmente pelas tetraciclina serem um dos antimicrobianos mais utilizados na Europa, chegando a atingir níveis mais altos que 60% de resistência nos países europeus. No trabalho de Yongkiettrakul *et al.* (2019) na Tailândia, os isolados apresentaram um valor de 88,9% de resistência a doxiciclina. Uruén *et al.* (2022) citam os valores de resistência a tetraciclina na Europa de 68% na Inglaterra (2004), 73% na França (2011) e 88% na Suécia (2019). Na Ásia com 92% na China (2007), 98% na Coreia (2010) e 92% na Tailândia (2019). Na América com Canadá 97% (2019) e Brasil com 98%. Ainda de acordo com a pesquisa de Yongkiettrakul *et al.* (2019), os isolados apresentaram um valor de 92,4% e para Varela (2013), fora acima de 92% mundialmente. O trabalho de Lunha *et al.* (2022) mostrou um cenário em que 100% dos isolados em 2020 eram resistentes a tetraciclina, um número altíssimo assim como o citado no país nas análises de Uruén e de Yongkiettrakul. Assim ao se considerar os valores de intermediários encontrados no presente trabalho como resistente, pode-se alcançar a um valor próximo ao citado por Uruén *et al.* em 2022 para o Brasil, com 98,21% de resistentes para tetraciclina.

A resistência ao florfenicol varia entre os trabalhos da literatura. No trabalho de Yongkiettrakul *et al.* (2019), os isolados apresentaram um valor de 6,8% para florfenicol. Já para Lunha *et al.* (2022) o mesmo fármaco apresentou 54,5% de resistência na Tailândia. No estudo conduzido por Soares *et al.* em 2014 no Brasil, foi encontrado que mais de 80% dos isolados de *S. suis* eram sensíveis a florfenicol. Porém, essa informação não corresponde com o que foi observado no presente trabalho, no qual, no ano de 2023, apresentou diminuição drástica no número de isolados sensíveis a florfenicol, quando considerado o número de intermediários como resistentes. Novamente temos um número de isolados considerados intermediários muito grande (57,89%), sendo mais que o dobro do número de isolados sensíveis ao antimicrobiano (28,07%).

Entre os 12 antimicrobianos testados no presente estudo, a fosfomicina foi o que teve a menor resistência (1,79%). Mesmo quando consideramos o número de isolados intermediários

como resistentes, a sua posição se manteve com 7,15% de isolados resistentes (4 isolados em 56 antibiogramas realizados). Principalmente quando empregado em associação com outro antimicrobiano, em especial a β -lactâmicos, como a amoxicilina, no qual no estudo fora obtido um baixo número de isolados resistentes, o uso de fosfomicina poderia ser um possível substituto para o emprego de outros fármacos.

Uruén *et al.* (2022) citam níveis de resistência variáveis na Europa do uso da lincomicina conforme o país, como 61% na França (2019) e 87% na Espanha (2021). Na China obteve-se um aumento gradual na resistência a lincomicina, variando de 39% em 2012, e 96% em 2015 para 100% em 2021. Na América do Norte foram recebidos valores de 96% de resistência em 2018. No Brasil, Uruén *et al.* descrevem uma resistência de 85% para lincosamidas, e ressaltando ser compatível com os valores mundialmente altos para a classe das lincosamidas. No presente estudo alcançou-se 100% de isolados resistentes, o que corrobora com o quadro observado na China, com um aumento gradual na resistência para esses antimicrobianos, variando de 85% para 100% em um curto período de tempo. Esses dados são preocupantes, especialmente pela possibilidade de resistência cruzada com antimicrobianos de outras classes (macrolídeos).

As quinolonas têm sido empregadas como substitutos para o uso de tetraciclina, como em casos de resistência. No entanto, também é relatado altos níveis de resistências na literatura. Para o norfloxacino, no trabalho de Yongkiettrakul *et al.* (2019) encontram um valor de resistência de 47,3% nos seus isolados na Tailândia. No Brasil, Soares (2014) encontram uma resistência de 76,92%, sendo um número baixo comparado ao que é encontrado atualmente na presente análise. Já para marbofloxacino, El Garch *et al.* (2017) depararam-se com o resultado de que em 6 países da Europa (Itália, Irlanda, Bélgica, Espanha, França e Reino Unido) apresentavam sensibilidade menor que 95% para o antimicrobiano, enquanto na Alemanha demonstrava uma sensibilidade de 92,6%. Analisando os valores encontrados para as quinolonas é possível visualizar que os números de resistência estão muito altos. A marbofloxacino e a norfloxacino apresentaram 83,93% e 92,98%, respectivamente de resistência, concluindo que seu emprego não se tornaria viável para as amostras isoladas.

Assim como o encontrado por Soares *et al.* em 2014 no Brasil, também fora obtido uma resistência de 100% dos isolados para a associação sulfatoxazol + trimetoprima. O valor continuou o mesmo por 9 anos, podendo indicar um mecanismo de resistência por meio de mutação, o qual resulta em novas bactérias com resistência intrínseca. Uruén *et al.* (2022) descrevem altos níveis de resistência contra sulfas na Espanha em dados de 2021, com 94% de resistência nos isolados. Na Ásia os valores de resistência são bem variáveis, com o Japão, em

1996, descrito em 0% de resistência em isolados, na China (2012) com 16% e Tailândia (2010) com 60% de resistência. O valor encontrado na Tailândia não mudou muito nos últimos anos, já que Yongkiettrakul *et al.* em 2019 declaram 59,9% de resistência a sulfatoxazol + trimetoprima em seus isolados. Os altos níveis de resistência observados, principalmente em isolados no Brasil, pode ser devido ao desenvolvimento de uma via alternativa de metabolismo do ácido fólico, no qual é o principal local de atuação desses antimicrobianos. Com essa via alternativa a bactéria consegue “escapar” da ação do antimicrobiano e continuar a se desenvolver, tornando-se resistente.

Os macrolídeos apresentam um alto nível de resistência na China, tendo em 2021 isolados com 97% de resistência a antimicrobianos da classe. No Brasil Uruén *et al.* (2022) relatam uma resistência acima de 66%. Já Lunha *et al.* (2022) encontram isolados de *S. suis* sorotipo 9 com 0% de sensibilidade para o tilmicosina na Tailândia. Dessa maneira, é possível observar os valores encontrados para esses dois representantes da mesma classe são bem próximos, o tilmicosina com resistência de 94,74% e tulatromicina com 92,98%. Assim, é de suma importância compreender que o valor encontrado de resistência para lincomicina foi de 100%, o que tem grande destaque já que os macrolídeos e as lincosâmidas apresentam resistência cruzada entre as classes.

Durante décadas, antimicrobianos vêm sendo utilizados no tratamento das infecções causadas por *S. suis* salvando diversas vidas, tanto animais quanto humanas (Uruén, *et al.* 2022). Contudo, devido ao uso desses fármacos como promotores de crescimento, de forma profilática, e o uso errôneo clinicamente, houve a diminuição gradual da sua eficácia ao redor do mundo.

S. suis é também o responsável por grandes perdas econômicas no ambiente agropecuário, sendo um dos principais responsáveis pela morte de leitões na fase de creche. Porém essas perdas não são somente provenientes da morte dos animais, mas inclusive do custo de tratamentos de surtos e de recidivas. Sendo assim, uma das melhores maneiras de controlar a doença é por meio de vacinação, que vem se provando eficaz para controle (Uruén *et al.* 2022).

Para os antimicrobianos com menor resistência temos amoxicilina (10,53%) e fosfomicina (1,79%). Esses fármacos possuem uma maior penetração no SNC, sendo, portanto, uma ótima alternativa para o tratamento de casos em que são observados sinais referentes a doenças neurológicas, por sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e atingir concentrações altas no líquido cefalorraquidiano (Barcellos & Sobestiansky, 1998).

Também foi observado dentre os antibiogramas um número alto de antimicrobianos com o resultado intermediário. Isso pode estar associado ao método empregado para a execução dos antibiogramas, utilizando a técnica de disco-difusão, que pode não ter sido a abordagem mais apropriada para uma análise precisa dos valores de resistência, ao que se trata de um método qualitativo, e não quantitativo. Com a realização de testes de concentração inibitória mínima seria possível ter valores mais fiéis do que os isolados considerados intermediários. É importante ressaltar que mesmo com a realização dos testes de concentração inibitória mínima pode-se não ter uma representação do que é observado a campo, já que os testes de antibiograma são realizados *in vitro* e dessa forma, não apresentam as mesmas condições que a bactéria, e o antimicrobiano, teriam no hospedeiro vivo (Barcellos & Sobestiansky, 1998).

Em casos de suspeita de infecção por *S. suis*, é de suma importância realizar a coleta de amostras corretas, visando os órgãos/tecidos em que a bactéria possui mais afinidade e costuma se acumular em maior quantidade, como as articulações e cérebro, assim pode-se ser realizado o diagnóstico bacteriológico e o antibiograma corretamente.

Os tratamentos errôneos, sejam com dosagens erradas ou uso de antimicrobianos não recomendados para o tipo de microrganismo presente, levam ao desenvolvimento de resistência por parte destes. No caso de *S. suis* essa resistência adquirida pode se tornar uma problemática grave, visto que a bactéria possui a característica de realizar transferência horizontal de genes, tornando possível o repasse de seus genes de resistência adquiridos para outros sorotipos de *S. suis* e/ou para outras espécies bacterianas (Dechêne-Tempier *et al.*, 2021; Yi *et al.* 2020).

Dessa maneira, compreende-se que é emergente a necessidade de maior entendimento sobre o mecanismo de ação dos antimicrobianos, os agentes de interesse e seus mecanismos de desenvolvimento de resistência, além da realização de testes de susceptibilidade a antimicrobianos para que seja aplicada a melhor decisão de qual antimicrobiano e qual protocolo a ser implementado em diferentes casos.

5 CONCLUSÃO

O *Streptococcus suis* é um agente bacteriano reemergente na suinocultura. No presente trabalho, foi demonstrado uma frequência de 90,43% de isolados de *S. suis* sorotipo 9 na fase de creche. Com o resultado baixo de coinfeções observadas nas amostras isoladas, seria possível estipular que *S. suis* sorotipo 9, tem potencial de ser agente primários nas suas infecções, não necessitando do auxílio da depressão imunológica causada de outros agentes para deixar ocasionar doença clínica. Dos 12 antimicrobianos testados, os isolados de *S. suis* sorotipo 9 obtiveram resistência superior a 50% para 8 dos antimicrobianos. Já os antimicrobianos em que os isolados apresentaram menor resistência foram amoxicilina (10,53%) e fosfomicina (1,79%).

REFERÊNCIAS

- AGHAMALI, M. *et al.* Fosfomicin: mechanisms and the increasing prevalence of resistance. **Journal of Medical Microbiology**, 2019; doi 10.1099/jmm.0.000874
- BARCELLOS, D. E. S. N.; SOBESTIANSKY, J. Uso de antimicrobianos em suinocultura. 1. ed. Goiânia, 1998.
- BEINEKE, A. *et al.* Comparative evaluation of virulence and pathology of *Streptococcus suis* serotypes 2 and 9 in experimentally infected growers. **Veterinary Microbiology**. v. 128, p. 423–430, 2008. DOI: 10.1016/j.vetmic.2007.10.028
- BERNARDI, Maria Martha (Org.). **Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017
- CATTOIR, V.; LECLERCQ, R. Resistance to Macrolides, Lincosamides and Streptogramins. In: MAYERS, Douglas L. *et al.* (Eds.). **Antimicrobial Drug Resistance**. Volume 1. 2. ed. Springer, 2017
- CESUR, S.; DEMİRÖZ, A. P. ANTIBIOTICS AND THE MECHANISMS OF RESISTANCE TO ANTIBIOTICS. **Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences** 2013, 21:4, 138-142.
- CRAIG, L.E. *et al.* Bones and Joints: Diseases of joints. In: MAXIE, M.G. Jubb, Kennedy, and Palmer's **Pathology of Domestic Animals**. Saint Louis: Elsevier, 2016. Cap. 2, p.16-163.
- DECHÊNE-TEMPIER, M.; MAROIS-CRÉHAN, C.; LIBANTE, V.; JOUY, E.; LEBLOND-BOURGET, N.; PAYOT, S. Update on the Mechanisms of Antibiotic Resistance and the Mobile Resistome in the Emerging Zoonotic Pathogen *Streptococcus suis*. **Microorganisms** 2021, 9, 1765. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9081765>
- DOWLING, A.; O' DWYER, J.; ADLEY, C.C. Antibiotics: Mode of action and mechanisms of resistance. In: Méndez-Vilas, A. (Ed.). **Antimicrobial Research: Novel bioknowledge and education programs**. Formatex Research Center, August 2017
- EL GARCH, F.; KROEMER, S.; GALLAND, D.; MORRISSEY, I.; WOEHL, F. Survey of susceptibility to marbofloxacin in bacteria isolated from diseased pigs in Europe. **Veterinary Record** v. 180, n. 24, p. 591–591, 2017. DOI: 10.1136/vr.103954.
- GEDDES, A. M., KLUGMAN, K. P., & ROLINSON, G. N. Introduction: historical perspective and development of amoxicillin/clavulanate. **International Journal of Antimicrobial Agents**, 2007. 30, 109–112. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.07.015
- GÓRNIAK, S. L. Sulfas, Quinolonas e outros Quimioterápicos Anti-Infeciosos. In: SPINOSA, Helenice de Souza (Org.); GÓRNIAK, Silvana Lima (Org.); GOTTSCHALK M.; SEGURA, M. – *Streptococcus* - **Diseases of Swine**, Eleventh Edition. 2019. Edited by Jeffrey J. Zimmerman, Locke A. Karriker, Alejandro Ramirez, Kent J. Schwartz, Gregory W. Stevenson, and Jianqiang Zhang.

- HAMMERSCHMITT, M. E.; SCHWERTZ, C. I.; LOPES, B. C.; PEREIRA, P. R.; FRANDOLOSO, R.; DRIEMEIER, D. Clinical and pathological aspects of an outbreak of *Streptococcus suis* serotype 9 infection in pigs. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 42, p. 1-8, 2022.
- HASSAN, F.; ALRAF, S.; IJAZ, M.; MOHY-UD-DIN, M. T. A. A review on Ceftiofur Sodium. **International Journal of Advanced Scientific Research and Management**, Vol. 1 Issue 8, August 2016.
- HOOPER, D. C., JACOBY, G. A. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 2015. 1354(1), 12–31. doi:10.1111/nyas.12830
- HORNISH, R., KATARSKI, S. Cephalosporins in Veterinary Medicine - Ceftiofur Use in Food Animals. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, 2002. 2(7), 717–731. doi:10.2174/1568026023393679
- KAPOOR, G. SAIGAL, S., ELONGAVAN A. Action and resistance mechanism of antibiotics: A guide for Clinicians. **Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, 2017. doi10.4103/joacp.JOACP_349_15
- KEMPER, R. T. *et al.* Caracterização patológica e bacteriológica de lesões articulares em suínos, 2020.
- LUNHA, K.; CHUMPOL, W.; SAMNGAMNIM, S.; JIEMSUP, S.; ASSAVACHEEP, P.; YONGKIETTRAKUL, S. Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus suis* Isolated from Diseased Pigs in Thailand, 2018- 2020. **Antibiotics** 2022, 11, 410. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030410>
- MASTERS, P. A., O'BRYAN, T. A., ZURLO, J., MILLER, D. Q., JOSHI, N. Trimethoprim-Sulfamethoxazole. **Revisited. Archives of Internal Medicine**, 2003. 163(4), 402. doi:10.1001/archinte.163.4.402
- MATAJIRA, C. E. C. *et al.* *Streptococcus suis* in Brazil: Genotypic, Virulence, and Resistance Profiling of Strains Isolated from Pigs between 2001 and 2016. **Pathogens**. v. 9, p. 31, 2020. DOI: 10.3390/pathogens9010031.
- MAYERS, Douglas L. *et al.* (Eds.). **Antimicrobial Drug**, Volume 1. 2. ed. Springer, 2017.
- MÉNDEZ-VILAZ, A. Antibiotics: Mode of action and mechanisms of resistance; Antimicrobial research: **Novel bioknowledge and educational programs**. 2017. Ed 536.
- MENEGATT, J. C. O *et al.* Causas de morte em suínos de creche no estado de Santa Catarina, Sul do Brasil, 2023.
- MOHAMMAD, S.; HASHEMIAN, R.; FARHADI, Z.; FARHADI, T. Fosfomycin: characteristics, activity, and use in critical care. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, 2019;15 525–530

MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. **American Society for Microbiology**, 2016. doi:10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015

NAVEED, M., CHAUDHRY, Z., BUKHARI, S. A., MEER, B., ASHRAF, H. Antibiotics resistance mechanism. **Antibiotics and Antimicrobial Resistance Genes in the Environment**, 2020. 292–312. doi:10.1016/B978-0-12-818882-8.00019-X

NGUYEN, F.; STAROSTA, A. L.; ARENZ, L.; SOHMEN, D.; DÖNHÖFER A.; WILSON D. N. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms **Biol. Chem.** 2014; 395(5): 559–575. DOI 10.1515/hsz-2013-0292

OBRADOVIC, M.R.; SEGURA, M. SEGALÉS, J.; GOTTSCHALK M; Review of the speculative role of co-infections in *Streptococcus suis*-associated diseases in pigs **Vet Res .** 2021. 52:49 <https://doi.org/10.1186/s13567-021-00918-w>

OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN UNION. Guidelines for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine. 2015

PINHEIRO, M. S.; DOS SANTOS, A. P.; ROCHA, J. L. A.; DOS SANTOS NETO, A. G. Efetividade da fosfomicina contra uropatógenos isolados em uroculturas. **Interfaces Científicas**, 2019. N.3, p. 117 – 132.

RAMOS, A. C. *et al* Efeito da lincomicina como aditivo melhorador de desempenho sobre a incidência de diarreia e desempenho de leitões na fase de creche. **Revista Acadêmica Ciência Animal**. 2016; 14:129-138. doi:10.7213/academica.14.20

SABTU, N.; ENOCH, D. A.; BROWN, N. M. Antibiotic resistance: what, why, when e how ? **British Medical Bulletin**, 2015, 116:105 – 113. doi: 10.1093/bmb/ldv041

SALVO, F.; DE SARRO, A.; CAPUTI, A. P.; POLLIMENI, G. Amoxicilin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. **Expert Opin. Drug Safety**. 2009 8(1):111-118

SANDRI, A.; LLE, M. M.; BONTEMPI, P.; BOSCHI, F. A new method to easily assess bacteriostatic and bactericidal activity of ultraviolet radiation using quantitative image analysis. **Photochemistry and Photobiology**, 2023, v. 99, p. 1476–148. DOI: 10.1111/php.13796.

SANTOS, L. J.; BARCELLOS, D.; Meningite estreptocócica. SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D.; **Doenças dos suínos**, 3 ed. 2022.

SCHERER, C. B.; BOTONI, S. L.; COSTA-VAL, A. P. Mecanismos de ação de antimicrobianos e resistência bacteriana. **Medvep Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária**; 2016; 4(13); 12-20

SCHINDLER, B. D.; BUENSALIDO, J. A. L.; KAATZ, G. W. Fluoroquinolone resistance in bacteria. In: MAYERS, Douglas L. et al. (Eds.). **Antimicrobial Drug Resistance**. Volume 1. 2. ed. Springer, 2017

SCHOEDER, M. R.; STEPHENS, D. Macrolide Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. **Front. Cell. Infect. Microbiol.**, 21 September 2016 Sec. Molecular Bacterial Pathogenesis Volume 6 - 2016. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00098>

SIDHU, P. *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic integration and modelling of florfenicol in calves. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, 2013. 37(3), 231–242. doi:10.1111/jvp.12093

SKÖLD, O. Resistance to trimethoprim and sulfonamides. **Veterinary Research**, 2001, 32 (3-4), pp.261- 273. ff10.1051/vetres:2001123ff. fahal-00902703

SKÖLD, O.; SWEDBERG, G. Sulfonamides and Trimethoprim. In: Antimicrobial Drug Resistance, 2017, p. 345-358. DOI: 10.1007/978-3-319-46718-4_24

SOARES, T. C. S. *et al.* Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus suis* isolated from clinically healthy swine in Brazil. **Canadian Journal of Veterinary Research**. v. 78, n. 2, p. 145-149, abril de 2014.

SOMOGYI, Z.; MAG, P.; KOVÁCS, D.; KEREK, Á.; SZABÓ, P.; MAKRAI, L.; JERZSELE, Á. Synovial and Systemic Pharmacokinetics of Florfenicol and PK/PD Integration against *Streptococcus suis* in Pigs. **Pharmaceutics** 2022, 14, 109. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010109>

SPINOSA, H. S. Antibióticos Bacteriostáticos que interferem na Síntese Proteica: Macrolídeos, Lincosamidas, Pleuromutilinas, Estreptomycinas, Tetraciclina e Afenicóis In: SPINOSA, Helenice de Souza (Org.); GÓRNIK, Silvana Lima (Org.); BERNARDI, Maria Martha (Org.). **Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017

SPINOSA, H. S. Antibióticos que interferem na Síntese da parede celular: Betalactâmicos In: SPINOSA, Helenice de Souza (Org.); GÓRNIK, Silvana Lima (Org.); BERNARDI, Maria Martha (Org.). **Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017

SPÍŽEK, J.; ŘEZANKA T. Lincomycin, clindamycin and their applications. **Appl Microbiol Biotechnol**, 2004. 64: 455–464 DOI 10.1007/s00253-003-1545-7

SPÍŽEK, J.; ŘEZANKA T. Lincosamides: Chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance and applications. **Biochemical Pharmacology** **133**, 2017, 20–28 <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2016.12.001> 0006-2952/ 2016 Elsevier

URUÉN, C.; GARCIA, C.; FRAILE, L.; TOMMASSEN, J.; ARENAS, J. How *Streptococcus suis* escapes antibiotic treatments. **Veterinary Research** 2022. 53:91 <https://doi.org/10.1186/s13567-022-01111-3>

VARELA, N. P.; GADBOIS, P.; THIBAUT, C.; GOTTSCHALK, M.; DICK, P.; WILSON, J. Antimicrobial resistance and prudent drug use for *Streptococcus suis*. **Animal Health Research Reviews** 14(1), 2013; 68–77 ISSN 1466-2523 doi:10.1017/S1466252313000029

VILLARINO, N.; BROWN, S. A.; MARTIN-JIMÉNEZ, T. The role of macrolide tulathromycin in veterinary medicine. **The Veterinary Journal** Volume **198**, Issue 2, November 2013, Pages 352-357 - <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.07.032>

WANG, J.; QI, K.; BAI, X.; WU, Z.; KANG, W.; LIANG, P.; ZENG, H.; XU, J. Characterization of integrative and conjugative elements carrying antibiotic resistance genes of

Streptococcus suis isolated in China. **Front. Microbiol.** 2022. 13:1074844. doi:10.3389/fmicb.2022.1074844

YI, Li et al. Antibiotic resistance related to biofilm formation in *Streptococcus suis*. **Applied Microbiology and Biotechnology.** v. 104, p. 8649–8660, 2020. DOI: 10.1007/s00253-020-10873-9

YONGKIETTRAKUL, Suganya et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus suis* isolated from diseased pigs, asymptomatic pigs, and human patients in Thailand. **BMC Veterinay Research**, v. 15, n. 5, 2019. DOI: 10.1186/s12917-018-1732-5.

ZHANG, Z; LID, Y.; HUF, M.; YUG, A. Comparative transcriptome profiling reveals a mechanism of *Streptococcus agalactiae* resistance to florfenicol. **Microbial Pathogenesis** 142. 2020 10409 <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104098>