

Resistência aos antibióticos em bactérias com origem em animais da cadeia alimentar

A utilização de antibióticos na medicina veterinária e na produção animal para tratamento, prevenção e controle de doenças resultou em animais mais saudáveis e produtivos. Todavia, o uso continuado ou desadequado dos antibióticos contribui para a emergência e disseminação de bactérias resistentes.

Ana Amaro, Ivone Correia e Lurdes Clemente
INIAV, I.P.



A **resistência aos antibióticos** constitui uma grave ameaça à Saúde Pública e à Saúde Animal. Anualmente, mais de 25 000 mortes em humanos são devidas a infeções graves causadas por bactérias resistentes aos antibióticos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a resistência antimicrobiana como sendo “a resistência de um microrganismo a um medicamento antimicrobiano originalmente eficaz no tratamento de infeções por ele causadas”.

A administração de antibióticos aos animais

Após a descoberta da penicilina, por Alexander Fleming em 1929, os antibióticos têm sido utilizados na medicina veterinária e produção animal para tratamento, prevenção e controle de doenças e, também, como promotores de crescimento.

Embora os promotores de crescimento tenham sido abolidos na União Europeia (UE) em 2006, não se registou uma diminuição do consumo de antimicrobianos na Europa, antes pelo contrário, ocorreu um aumento da sua utilização como forma metafílática e profilática de tratamento (Woolhouse *et al.*, 2015).

No tratamento metafílático, a administração de antibióticos é feita por um curto período de tempo, através da alimentação ou água de bebida a animais saudáveis pertencentes a um bando/rebanho ou manada, onde sejam detetados animais com sinais clínicos de doença. No tratamento profilático, a administração de antibióticos é igualmente feita através da alimentação ou água de bebida a animais saudáveis, quando existe o risco de infeção. A administração em doses subterapêuticas, por longos períodos, tem um efeito semelhante ao dos promotores de

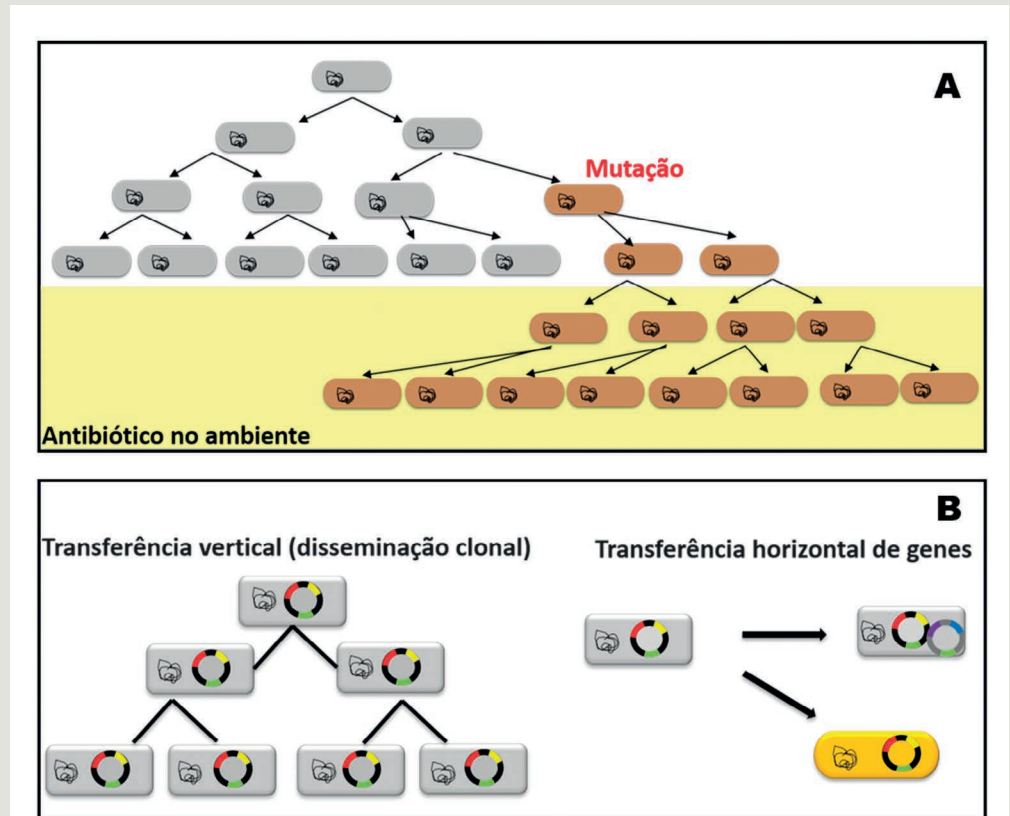


Figura 1 – Os mecanismos de resistência nas bactérias surgem por mutações espontâneas no seu ADN, que são selecionadas na presença do antibiótico (A), ou pela aquisição de genes de resistência que provêm de outras bactérias (transferência horizontal de genes) (B). As bactérias transmitem os seus genes de resistência às células filhas, perpetuando a resistência (disseminação clonal)

crescimento e, geralmente, está associada a problemas de manejo e a períodos stressantes que predis põem os animais à infeção (Economou & Gousia, 2015; FAO, 2016).

Na prática clínica veterinária (de animais de produção e de companhia), os antibióticos são administrados em dose terapêutica para tratamento de infeções específicas, preferencialmente após um diagnóstico bacteriológico e um teste de suscetibilidade aos antibióticos.

Emergência da resistência aos antibióticos

A utilização de antibióticos promove a resistência por pressão seletiva, facilitando a disseminação de bactérias resistentes.

As bactérias adquirem resistência por **mutações espontâneas** no seu ADN ou por **aquisição de genes de resistência** que provêm de outras bactérias (transferência horizontal de genes) (Figura 1). A **transferência horizontal de genes** de resistência ocorre através de **elementos genéticos móveis** (p. ex., plasmídeos), os quais constituem uma das maiores ameaças na disseminação da resistência, envolvendo bactérias de qualquer espécie e facilitando a disseminação simultânea de genes de resistência a antibióticos pertencentes a diferentes classes (β -lactâmicos, quinolonas, aminoglicosídeos, fencicóis, sulfonamidas, trimetoprim), genes de virulência e de resistência a biocidas (FAO, 2016).

A presença de **bactérias resistentes e multirresistentes** (resistentes a pelo menos três classes de antibióticos) constitui uma preocupação crescente na medicina humana e veterinária, pois não só limita a escolha de antibióticos para um tratamento eficaz, como seleciona uma flora gastrointestinal resistente em detrimento de uma flora sensível (Economou & Gousia, 2015).

Vias de disseminação da resistência aos antibióticos

Sendo a resistência aos antibióticos uma realidade nos animais da cadeia alimentar (ECDC & EFSA & EMA, 2015), são os agricultores, os médicos veterinários, os trabalhadores das explorações e dos matadouros, bem como os seus coabitantes, os grupos mais expostos à colonização por bactérias resistentes. A consequente disseminação da resistência à comunidade e a ambientes hospitalares, e posterior propagação às bactérias patogénicas, torna a resistência aos antibióticos um fenómeno que flui entre o homem, os animais e o meio ambiente (Figura 2).

Estima-se que 75% a 90% dos antimicrobianos usados na pecuária são excretados (a maioria não metabolizados) para o meio ambiente, contribuindo para a elevada contaminação nesses ambientes agrícolas. Este é um fator de risco crucial para o surgimen-

to de resistência, pois os resíduos de antibióticos mantêm a sua capacidade de atuação sobre as bactérias ambientais e promovem a seleção da resistência. As bactérias resistentes, quer comensais quer zoonóticas, são também eliminadas através das excreções, contaminando o meio ambiente (FAO, 2016). Não menos importante é a aplicação de antibióticos e biocidas na agricultura, que resulta na contaminação de alimentos vegetais e frutas por bactérias resistentes a esses antimicrobianos, com potencial transmissão aos animais, através das pastagens e da água, e ao Homem, via cadeia alimentar (FAO, 2016).

A propagação rápida das bactérias resistentes é facilitada pela globalização, através do trânsito de pessoas e comércio de animais vivos e de produtos alimentares. A transmissão da resistência ocorre por contacto direto e/ou indireto, via cadeia alimentar, água ou através do estrume aplicado na agricultura.

Vigilância epidemiológica da resistência aos antibióticos

A implementação da Diretiva 2003/99/CE teve como objetivo "... assegurar a vigilância adequada de zoonoses, dos agentes zoonóticos e das resistências antimicrobianas conexas ...". No nosso país, a resistência aos antibióticos tem vindo a ser avaliada desde

2008, através de testes de suscetibilidade em bactérias do género *Campylobacter* e *Salmonella*, isoladas de amostras biológicas colhidas no âmbito do Plano Nacional de Controlo de *Salmonella* e do Plano de Inspeção Geral de Géneros Alimentícios.

Posteriormente, a implementação da Decisão 2013/652/EU veio estabelecer "regras pormenorizadas e requisitos específicos para a vigilância e comunicação de dados de forma harmonizada sobre a resistência antimicrobiana". A Decisão preconiza a obrigatoriedade da vigilância em bactérias zoonóticas (*Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*), bactérias comensais indicadoras (*Escherichia coli*) e bactérias resistentes às cefalosporinas de 3.ª geração (*E. coli* produtoras de β -lactamases de espectro alargado), isoladas de animais (cecos de bovinos, suínos, frangos e perus) e alimentos (carnes das mesmas espécies animais à exceção dos perus), entre 2014 e 2020.

O Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária tem colaborado com a Direção-Geral de Alimentação e Veterinária na execução do **Plano de Vigilância de Resistência aos Antimicrobianos** que permite avaliar o potencial que os animais da cadeia alimentar e seus produtos têm como reservatórios de bactérias resistentes aos antibióticos.

Resistência em bactérias zoonóticas e comensais

Na Europa, a situação da resistência aos antibióticos evidencia grandes variações, dependendo da bactéria, do grupo antimicrobiano e da região geográfica, provavelmente relacionadas com as diferenças entre países, relativamente ao consumo de antibióticos, ao controlo das infeções e às práticas nos cuidados de saúde. Em geral, os países do norte da Europa têm percentagens de resistência inferiores às dos países do sul e leste (EFSA & ECDC, 2018).

Em Portugal, a prevalência de multirresistência tem sido elevada em *Salmonella enterica* de alimentos (suínos, bovinos e aves) e em *E. coli* de suínos, frangos, perus de engorda e bovinos (Clemente *et al.*, 2015; EFSA & ECDC, 2018). Igualmente preocupante é a frequência muito elevada de resistência às fluoroquinolonas em *Salmonella* e *E. coli* de aves (frangos e perus), bem como na carne de frango (Figura 3). No que respeita às cefalosporinas de 3.ª geração, a percentagem de resistência em *Salmonella* de aves foi nula em 2017 e em *E. coli* comensal de aves, bovinos e suínos situou-se entre 3% e 6%.

Todavia, a prevalência de *E. coli* resistentes às cefalosporinas de 3.ª geração (produtoras

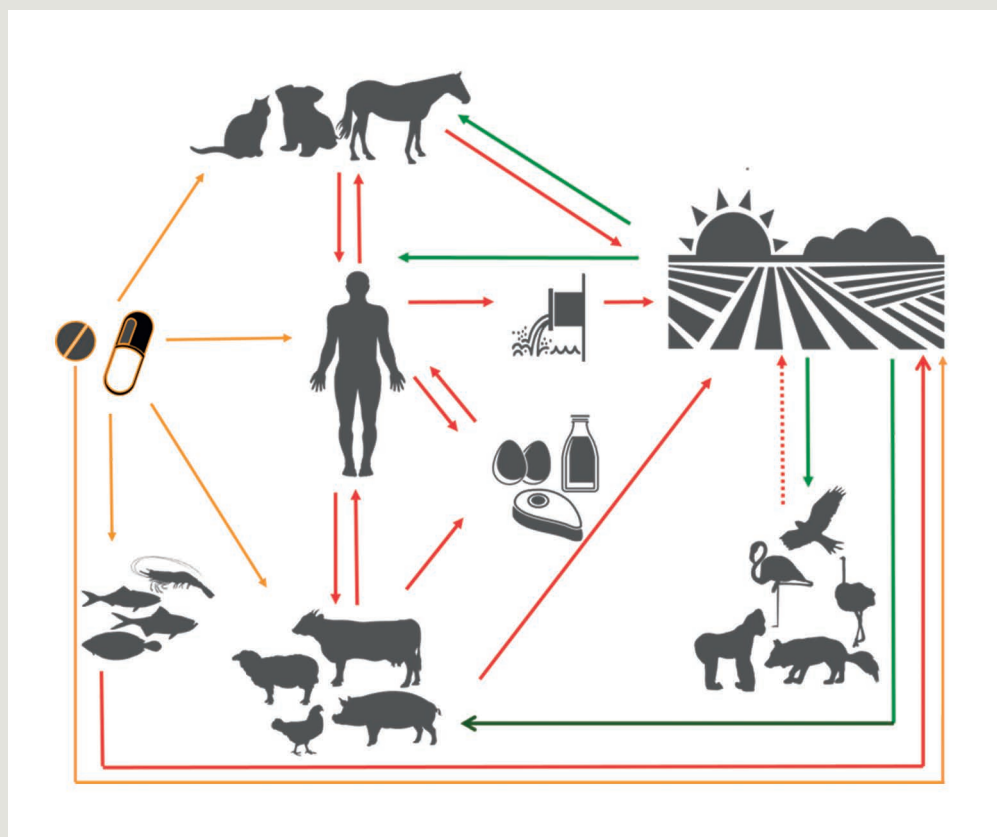


Figura 2 – Vias de disseminação de resistência aos antibióticos entre os potenciais reservatórios: o homem, os animais e o ambiente (Ilustração de Tânia Salgueiro)

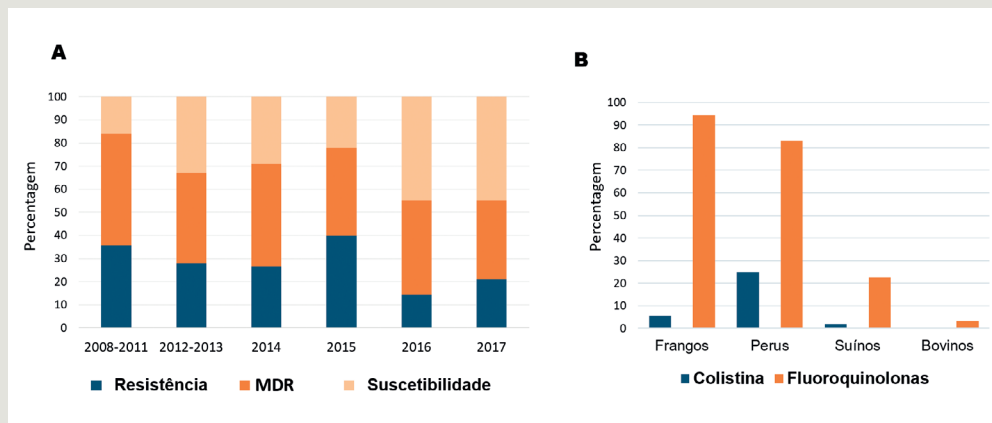


Figura 3 – Prevalência da multiresistência (MDR) em *Salmonella* de alimentos dos últimos 9 anos em Portugal (A) e prevalência da resistência à colistina e às fluoroquinolonas em isolados de *E. coli* comensal de cecos de animais da cadeia alimentar em 2016 e 2017, no nosso país (B)

de ESBL/AMPC) obtidos de amostras cecais ao abate foi elevada, atingido níveis preocupantes nos suínos (64%), perus (49%), frangos (47%) e bovinos (37%) nos anos 2016-2017. A administração de cefalosporinas de 3.ª geração (ceftiofur) é permitida para suínos e bovinos, mas proibida em aves; assim, a elevada frequência de resistência encontrada em isolados cecais de aves pode ser explicada pela administração de outros antibióticos, nomeadamente fluoroquinolonas. Portugal tem um elevado consumo deste grupo de antibióticos (EMA, 2018) e, consequentemente, uma elevada prevalência de resistência, facto que pode causar a seleção de outros genes de resistência, nomeadamente às cefalosporinas de 3.ª geração (Clemente *et al.*, 2013, 2015).

Em estirpes de *Campylobacter* isoladas de frangos (cecos e carne) foi observado um nível elevado de resistência às fluoroquinolonas e tetraciclina, tal como se observou em estirpes isoladas de humanos (Carreira *et al.*, 2012; EFSA & ECDC, 2017), representando uma preocupação visto a cadeia alimentar ser uma das formas de transmissão ao homem. Estes níveis de resistência podem ser atribuídos ao elevado consumo de fluoroquinolonas e tetraciclina no nosso país (Figura 4) (EMA, 2018).

Em Portugal, nos anos de 2016 e 2017, a frequência de resistência à colistina foi baixa em *Salmonella enterica* e *E. coli* de frangos, bovinos e carne destas espécies. Porém, a prevalência de bactérias resistentes foi mais elevada em suínos e, principalmente, em perus (25%) (EFSA & ECDC, 2018). Este antibiótico, pertencente ao grupo das polimixinas, tem sido utilizado desde a década de 50 na medicina veterinária para prevenção e tratamento de infeções gastrointestinais causadas por *E. coli* (EMA, 2018). Portugal é o 4.º país da UE, a seguir à Espanha, Itália e Croácia, com o nível mais elevado de ven-

das de colistina e o 3.º país com maior consumo nos animais de produção (Clemente *et al.*, 2019). A descoberta da transmissão horizontal de genes de resistência à colistina em 2015, em diferentes espécies bacterianas isoladas de animais da cadeia alimentar, de alimentos e de humanos, sugere a ligação entre o uso da colistina na pecuária e a resistência a este antibiótico (Liu *et al.*, 2015; Clemente *et al.*, 2019).

Luta contra a resistência aos antibióticos

Num esforço sinérgico, as organizações internacionais ligadas à Saúde Pública (OMS), Saúde Animal (OIE), Alimentação e Agricultura (FAO), aprovaram um conjunto

de medidas que integram o Plano de Ação Mundial contra a resistência antimicrobiana, o qual envolve também outras organizações, como a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e a Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA).

Uma das medidas de controlo da resistência é a **utilização prudente dos antibióticos** para preservação da sua eficácia. Deve ser evitada ou, preferencialmente, proibida a utilização de alguns antibióticos em animais produtores de alimentos, especialmente os que constam da lista da OMS e que são considerados **antibióticos de importância crítica** (Figura 5) para tratar infeções humanas complicadas (WHO, 2019).

Uma proibição completa do uso de antibióticos em animais teria, inevitavelmente, graves repercussões na saúde e no bem-estar animal, produtividade e, consequentemente, na economia (FAO, 2016). Várias medidas, tais como, redução efetiva da utilização abusiva e inadequada de antibióticos a animais produtores de alimentos, recurso a prebióticos e probióticos, melhoria das medidas de biossegurança e higiene, o uso de vacinas, o cumprimento das diretrizes sobre o uso prudente dos antibióticos por parte dos médicos veterinários, a redução da contaminação ambiental, contribuirão para a **redução da utilização de antibióticos a administrar aos animais** (Woolhouse *et al.*, 2015, EMA & EFSA, 2017).

Dada a necessidade premente de preservar

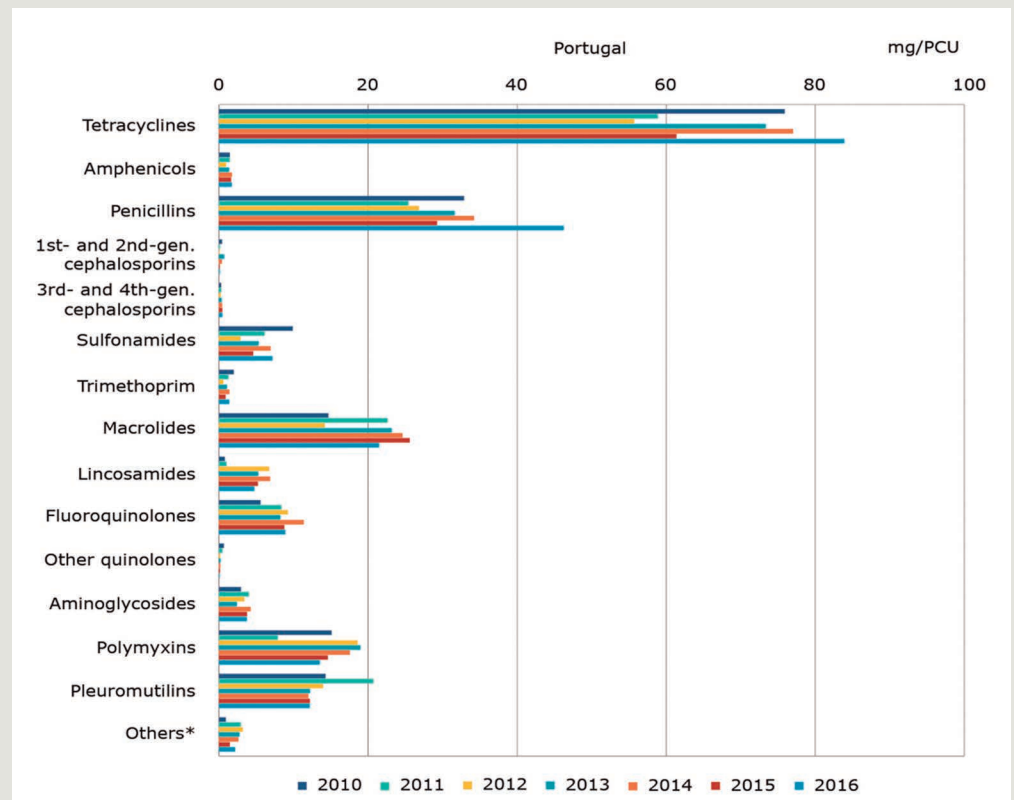


Figura 4 – Vendas (mg/PCU) por classe antimicrobiana em Portugal, de 2010 a 2016 (Retirado de EMA, 2018)

CLASSE DE ANTIBIÓTICO	Alguns exemplos utilizados em animais (princípios activos)
Antibióticos de Importância Crítica - Prioritários	
Cefalosporinas de 3ª e 4ª geração	Cefoperazona; Ceftriaxona; Cefovecina, Cefquinoma (uso veterinário: Ceftiofur)
Macrólides	Eritromicina; Espiramicina; (uso veterinário: Tulatromicina; Tilosina; Tilimicosina)
Polimixinas	Colistina
Quinolonas	Ciprofloxacina; Norfloxacina; (uso veterinário: Enrofloxacin; Danofloxacin; Marbofloxacina)
Antibióticos de Importância Crítica - Elevada Prioridade	
Aminoglicosídeos	Gentamicina; Estreptomicina; Apramicina; Neomicina
Ansamicinas	Rifampicina; Rifaximina
Penicilinas	Penicilina; Ampicilina; Amoxicilina; Amoxicilina X Ácido clavulânico; Ticarcilina
Antibióticos de Elevada Importância	
Anfenicóis	Uso veterinário: Florfenicol
Cefalosporinas (1ª e 2ª geração)	Cefalexina; Cefalotina; Cefazolina
Lincosamidas	Clindamicina; uso veterinário (pirilmicina)
Sulfonamidas	Sulfadiazina; Sulfametazina; Sulfatiazole
Sulfonamidas e Diaminopiridinas	Sulfametoxazole + Trimetoprim
Tetraciclina	Tetraciclina; Oxitetraciclina; Doxiciclina; Oxitetraciclina

Figura 5 – Os antibióticos de importância médica utilizados em animais da cadeia alimentar, incluem os Antibióticos de Importância Crítica (Prioritários e Elevada Prioridade), Elevada Importância e Importantes (não apresentados na tabela) (adaptado de WHO, 2019 e OIE, 2015)

a eficácia dos antibióticos para tratamento de infeções graves causadas por bactérias multiresistentes em humanos, o uso de colistina no âmbito da saúde animal foi reavaliado pela EMA. Devido ao potencial de transmissão da resistência antimicrobiana entre espécies (Liu *et al.*, 2015), todas as indicações para o tratamento profilático com colistina nos animais foram removidas, sendo a sua utilização apenas recomendada para o tratamento de animais infetados e, se necessário, dos coabitantes (EMA, 2016).

Considerações finais

A resistência antimicrobiana é um problema global, sendo transversal à medicina humana, à medicina veterinária, à agricultura e ao meio ambiente. Todos devem estar envolvidos, como parte importante na sua solução, desde o cidadão comum, passando pelos agricultores, criadores de animais, veterinários, médicos e farmacêuticos. A propagação de bactérias resistentes aos antibióticos tem de ser travada e só uma abordagem multidisciplinar, respeitando o conceito de “UMA SÓ SAÚDE”, poderá combater eficazmente este flagelo. 🚫

Agradecimentos

Projeto PTDC/CVT-CVT/28469/2017 – CIAinVET financiada pela Fundação para a Ciência e Tecnologia.

Referências

- Carreira *et al.* (2012). *J. Food Prot.*, **75**:2100-2109.
 Clemente *et al.* (2013). *Intern. J. Food Microbiol.*, **167**:221-228.
 Clemente *et al.* (2015). *Res. Microbiol.*, **166**:574-77.
 Clemente *et al.* (2019). *Int J Food Microbiol.* **2**, **296**:37-42.
 Economou & Gousia (2015). *Inf. Drug Res.*, **8**:49-61.
 ECDC & EFSA & EMA (2015). *EFSA Journal*, **13**:114.
 EFSA & ECDC (2018). *EFSA Journal*, **16**(2):5182, 270 pp.

EMA (2016). *Updated advice on the use of colistin products in animals.*

EMA (2018). *Eighth ESVAC report*, P.1-115.

EMA & EFSA (2017). *EFSA Journal*, **15**(1):4666.

FAO (2016). *Drivers, dynamics and epidemiology of antimicrobial resistance in animal production*. ISBN 978-92-5-109441-9.

Liu *et al.* (2015). *Lancet Infect. Dis.*, **16**(2):161-168.

OIE (2015). *List of Antimicrobial Agents of Veterinary Importance*.

WHO (2019). *Critically important antimicrobials for human medicine*. 6th revision 2018.

Woolhouse *et al.* (2015). *Phil. Trans. R. Soc. B*, 370.

PUB

SEM IGUAL. O NOVO TRATOR DE VARIAÇÃO CONTÍNUA 5DS TTV



O novo padrão para tratores fruteiros com transmissão de variação contínua. Desenvolvido para o máximo desempenho em espaços reduzidos.

5DS TTV – Potência, produtividade e conforto levados ao extremo. Maior eficiência devido à transmissão TTV de variação contínua. Perfeito em todas as tarefas graças ao elevado débito hidráulico, ao excepcional conforto e ergonomia de operação. Tudo isto torna o 5 DS TTV o melhor trator fruteiro de sempre. Verifique você mesmo!

Brevemente disponível num concessionário perto de si.

DEUTZ-FAHR é uma marca de SDF

