

## Antibióticos no setor avícola: uma revisão sobre a resistência microbiana

Bezerra, W.G.A.<sup>1@</sup>; Horn, R.H.<sup>1</sup>; Silva, I.N.G.<sup>2</sup>; Teixeira, R.S.C.<sup>1</sup>; Lopes, E.S.<sup>1</sup>; Albuquerque, Á.H.<sup>1</sup> e Cardoso, W.C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias (PPGCV). Universidade Estadual do Ceará (UECE). Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Patologia e Medicina Legal. Universidade Estadual do Ceará (UECE). Brasil.

### PALAVRAS-CHAVE ADICIONAIS

Bactéria.  
Promotores de crescimento.  
Transferência de genes.

### ADDITIONAL KEYWORDS

Bacterium.  
Growth promoters.  
Gene transfer.

### INFORMATION

Cronologia del artículo.  
Recibido/Received: 25.02.2016  
Aceptado/Accepted: 16.12.2016  
On-line: 15.04.2017  
Correspondencia a los autores/Contact e-mail:  
[windleyanne@yahoo.com.br](mailto:windleyanne@yahoo.com.br)

### INTRODUÇÃO

Durante muitos anos os agentes antimicrobianos foram adicionados às dietas de animais criados para a

### RESUMO

Desde a primeira aplicação prática da penicilina durante a Segunda Guerra Mundial, o uso de antimicrobianos se tornou uma ferramenta essencial para o tratamento de doenças infecciosas e, após este evento, muitos outros antibióticos passaram a ser descritos, testados e utilizados. Entretanto, o uso de antimicrobianos se estende além do tratamento terapêutico de humanos ou animais, uma vez que é utilizado em algumas partes do mundo na alimentação de animais de produção com o intuito de melhorar o desempenho e reduzir a mortalidade. Todavia, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, deve haver controle e restrição ao uso de antimicrobianos na produção animal, pois o uso indiscriminado pode selecionar bactérias resistentes em diversos ecossistemas. Com base nesse pressuposto, a União Europeia, por precaução, vetou o uso de antibióticos como promotores de crescimento na alimentação dos animais de produção no ano de 2006 e essa proibição fez com que muitos países, incluindo o Brasil, se adaptasse à nova legislação para continuar exportando a esse bloco econômico. A resistência às drogas antibacterianas pode ser codificada pelo cromossomo bacteriano ou em plasmídeos, o que facilita a difusão de genes. E é através desses mecanismos de intercâmbio genético que muitas bactérias se tornaram resistentes a múltiplas classes de agentes antimicrobianos, sendo este fenômeno denominado multirresistência. Esta problemática vem se tornando fonte de preocupação para a saúde pública, uma vez que não está claramente descrita a transferência de resistência à população humana pelo consumo da carne de frango. Diante do exposto, revisou-se o tema antibióticos no setor avícola e reuniu-se informações sobre a descoberta e uso dos antimicrobianos, seus mecanismos de ação e de resistência, bem como os impactos dessa problemática na avicultura. Adicionalmente, com esse estudo pôde-se observar uma lacuna na literatura científica devido à escassez de trabalhos acerca dessa temática na avicultura.

### Antibiotics in the poultry industry: a review on antimicrobial resistance

### SUMMARY

Since the first practical application of penicillin during World War II, the use of antibiotics has become an essential tool to treat infectious diseases and, after this event, many other drugs have been described, tested and used. However, the use of antimicrobials extends beyond the therapeutic treatment of animals and men, considering that, in some countries, these drugs are used in food producing animals with the objective of improving performance and reducing mortality. However, according to the World Health Organization, the use of antimicrobials in animal production should be controlled and restricted due to the risk of selecting resistant bacteria in different environments when these drugs are used indiscriminately. Therefore, the European Union prohibited the use of antibiotics as growth promoters in feed for production animals in 2006 as a precaution and this measure forced other countries, including Brazil, to adapt to this new demand in order to continue exporting products for this important economic bloc. Antimicrobial resistance may be coded by chromosomes or plasmids, which facilitates gene spreading. In addition, mechanisms of genetic interchange provide transmission from one bacterium to another, generating the occurrence of resistance to multiple antimicrobial drug classes, named multidrug resistance. This issue has been considered a major concern to the public health, since the transference of resistance to the human population by chicken meat is not clearly described. Therefore, this study reviewed the use of antibiotics in the poultry industry and, in order to do it so, information on the discovery and use of antimicrobials, mechanisms of action and resistance, as well as their impacts on the poultry industry were gathered. In addition, a lack in scientific literature has been observed in this study due to the low amount of papers addressing this theme in the poultry industry area.

produção de carne em níveis subterapêuticos, e melhorias consistentes na eficiência alimentar têm justificado esta prática (Barros, 2012). Porém, o excesso de antibióticos usados na produção de alimentos de origem

animal tem contribuído para o surgimento de resistência bacteriana, sendo esta uma causa de preocupação mundial (Garcia-Migura *et al.*, 2014).

De acordo com Hawkey (2008), o uso inadequado dos antibióticos, e principalmente a sua utilização excessiva, tem sido um dos fatores que mais contribuiu para o problema da resistência microbiana. Sendo assim, algumas infecções bacterianas tornam-se difícil, se não impossível de tratar de forma confiável. Em grande parte, a exposição constante das bactérias, tanto de humanos quanto dos animais destinados ao consumo, e a pressão seletiva ocasionada pelo uso dos antibióticos, levou ao aumento dos genes de resistência.

Em relatório emitido pelo US Food and Drug Administration, no ano de 2013 constatou-se que os animais destinados à alimentação humana consumiram mais de 14 mil toneladas de antimicrobianos (FDA, 2015). Todavia, apesar da avicultura industrial brasileira ser uma das mais desenvolvidas do mundo, com o segundo maior plantel de frangos de corte, exportando carne de frango para mais de 150 países (ABPA, 2016), não há na literatura científica estatísticas oficiais sobre a quantidade de antibióticos utilizados e vendidos no Brasil (Leal *et al.*, 2012).

A utilização de antibióticos em animais de produção pode contribuir para o aparecimento de resistência bacteriana nestes animais. Considerando que esses animais são destinados ao consumo humano, existe a possibilidade dessas bactérias e seus genes de resistência serem transmitidas e incorporadas à microbiota humana, reduzindo assim a eficácia dos antimicrobianos (Stanton, 2013; Chantziaras *et al.*, 2014).

Diante do exposto, estudar a história natural dos antibióticos pode ajudar em uma melhor compreensão dos mecanismos de defesa bacteriana e fenômenos associados ao surgimento de resistência, seja ele a partir de transferência genética ou por mutações, permitindo o planejamento futuro de estratégias para controlar e debelar cepas resistentes. Clardy *et al.* (2009) afirmaram que a evolução da resistência aos antibióticos por importantes patógenos humanos tornou os antibióticos originais e a maioria dos seus sucessores em grande parte ineficazes, e se as substituições não forem encontradas, a idade de ouro dos antibióticos poderá chegar ao fim. Assim, o objetivo desse trabalho foi revisar o uso de antibióticos na indústria avícola, para isso, reuniu-se informações sobre a descoberta e uso desses agentes, seus mecanismos de ação e resistência, visando alertar sobre os impactos dessa problemática na avicultura.

## HISTÓRICO

Durante a segunda metade do século XIX, o antagonismo de fungos do gênero *Penicillium* ao crescimento de bactérias foi observado e registrado por John Tyndall, John Burdon Sanderson, Joseph Lister, TH Huxley, Ernest Duchesne, dentre outros estudiosos. Porém, esses experimentos não tiveram grande repercussão, pois não ficou comprovado se, de fato, o antagonismo microbiano ocorreu devido à presença de penicilina (Fioravanti and Gratia, 2012).

No século seguinte, mais especificamente em 1905, Fritz Schaudinn e Erich Hoffmann identificaram o agente causador da sífilis, um treponema pertencente ao grupo das espiroquetas. Paul Ehrlich então realizou testes nessas espiroquetas com o composto arsênico diamino dihidroxi arsenobenzol (arsfenamina), composto descoberto e sintetizado em 1907 por Alfred Bertheim. A arsfenamina foi a primeira sulfa descoberta, chamada primeiramente pelo número 606, e posteriormente, comercializado como Salvarsan em 1910 (Williams, 2009).

A partir de então, com a comercialização de medicamentos, surgiu a quimioterapia moderna e esta foi creditada aos esforços de Paul Ehrlich, médico alemão que dedicou sua carreira no combate às doenças infecciosas descobrindo agentes que possuíam toxicidade seletiva para que estes atuassem como *balas mágicas*, nome dado aos antibióticos estudados por ele na época, com essa teoria almejava erradicar patógenos utilizando uma única dose do medicamento (Sörgel, 2004; Guiguère, 2013).

Após algumas décadas, Alexander Fleming acidentalmente descobriu o antibiótico penicilina quando semeou uma placa com *Staphylococcus aureus* e deixou em uma bancada de laboratório durante o seu período de férias, ao retornar, notou que as placas haviam sido contaminadas por um fungo e nas proximidades desse contaminante as bactérias aparentemente estavam sofrendo lise. Ele cultivou o fungo (*Penicillium notatum*) em caldo e mostrou que o filtrado da cultura resultante inibiu fortemente o crescimento de bactérias Gram positivas patogênicas e cocos Gram negativos. Em 1929, ano seguinte à descoberta, Fleming em um artigo do Hospital de St. Mary situado em Londres, utilizou o termo *penicilina* para nomear esse composto com propriedades antibacterianas bem definidas (Chambers and De Leo, 2009; Zaffiri *et al.*, 2012).

Com a chegada da Segunda Guerra Mundial e a necessidade de ajudar cada vez mais os feridos, os cientistas Chain e Florey, após comprovarem a eficácia da substância penicilina em animais, testaram-na em humanos pela primeira vez em 1941 (Pereira and Pita, 2005). Neste mesmo ano, o nome antibiótico foi primeiramente usado por Waksman para designar qualquer pequena molécula produzidas por micro-organismos que antagonize o crescimento de outros micro-organismos (Clardy *et al.*, 2009). Todavia, em 1944, Waksman e Schatz a procura de antibióticos com efeitos menos tóxicos, isolaram a estreptomicina de uma cepa de *Streptomyces*, sendo esta a primeira droga efetiva contra a tuberculose. Waksman isolou também a neomicina em 1948, além de outros 16 antibióticos, e esse método de procura por novos antibióticos, utilizado na descoberta da estreptomicina, dominou a indústria dos antibióticos por décadas (Serra, 2006; Guiguère, 2013).

## USO DE ANTIBIÓTICOS E SEUS IMPACTOS NA INDÚSTRIA AVÍCOLA

O primeiro trabalho científico relacionado com o uso de antimicrobianos em animais foi publicado em 1949, onde se demonstrou o efeito benéfico do uso de clortetraciclina em níveis subterapêuticos para aves. Os resíduos excedentes da fermentação dessa tetraciclina

provaram melhorar o crescimento e a saúde dos animais. Desde então, grandes mudanças têm ocorrido na alimentação de animais de produção e na medicina de animais de companhia (Guardabassi and Kruse, 2008).

Assim, alguns medicamentos antibacterianos foram desenvolvidos especificamente para a saúde de produção animal (por exemplo, tilosina, tiamulina, tilmicosin, ceftiofur, tulatromicina). Porém, devido aos grandes custos de desenvolvimento, o uso terapêutico de fármacos em medicina veterinária tem, geralmente, seguido o seu uso em medicina humana (Guiguère, 2013).

Nesse contexto, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) é o órgão responsável por fiscalizar no Brasil o uso de aditivos na alimentação animal através da Lei 6.198, de 26/12/1974 regulamentada pelo Decreto 6.296, de 11/12/2007. Atualmente, os principais aditivos melhoradores de desempenho para aves proibidos no Brasil são: avorpacina (Ofício Circular DFPA nº 047/1998), arsenicais e antimoniais (Portaria 31, 29/01/2002), cloranfenicol e nitrofuranos (IN 9, 27/06/2003), olaquinox (IN 11, 24/11/2004), carbadox (IN 35, 14/11/2005), violeta genciana (IN 34, 13/09/2007), anfenicóis, tetraciclina, beta lactâmicos (benzilpenicilâmicos e cefalosporinas), quinolonas e sulfonamidas sistêmicas (IN 26, 9/07/2009, revoga Portaria 193/1998), espiramicina e eritromicina (IN 14, 17/05/2012), além dos hormônios (IN 17, 18/06/2004). Os melhoradores de desempenho antimicrobianos permitidos e utilizados no mercado brasileiro em rações de aves são: avilamicina, bacitracina metileno disalicilato, bacitracina de zinco, sulfato de colistina, cloridrato de clorexidina, enramicina, flavomicina, halquinol, lincomicida, tilosina e virginiamicida (MAPA, 2013).

Uma importante consideração a se fazer é que de modo geral, no Brasil não existem estatísticas a respeito da quantidade de antibióticos comercializada para a produção animal. Entre as poucas fontes de informações existentes aplicadas ao setor avícola está a Secretaria do Estado de Saúde do Paraná (SESA) que realizou um estudo qualitativo sobre a comercialização de medicamentos veterinários em frangos de corte, o qual revelou o uso de 126 produtos comerciais, com 49 diferentes princípios ativos. No referido estudo, os grupos de medicamentos preventivos mais citados foram: fluoroquinolonas (34%), ionóforos (20%), macrolídeos (10%), quinolonas e tetraciclina (6%), sulfonamidas (4%) e lincosamidas (3%); e os grupos de medicamentos terapêuticos mais citados foram: ionóforos (25%), fluoroquinolonas (19%), sulfonamidas (14%), tetraciclina (11%),  $\beta$ -lactâmicos (7%), macrolídeos (5%) e aminoglicosídeos (4%). Esse mesmo levantamento também constatou algumas irregularidades: o uso das tetraciclina, olaquinox, tiamulina, ciprofloxacina, norfloxacina e enrofloxacina como promotores de crescimento; e o uso das tetraciclina, penicilina e sulfonamidas como terapêuticos. Vale ressaltar que todas estas formas de uso são proibidas pelo MAPA (SESA, 2005).

Diferente do Brasil, alguns governos dispõem de estatísticas abrangentes a respeito da quantidade de fármacos utilizados nas criações animais, dados sobre o consumo de medicamentos veterinários, sobretudo antibióticos, contudo esses dados são pouco relatados

na literatura científica. A USFDA constatou o consumo de toneladas de antimicrobianos por animais destinados à alimentação humana, dentre os quais a tetraciclina (estimada em mais de 5 mil toneladas) e a sulfa (estimada em pouco mais de 90 toneladas) estavam no ranking das mais administradas (FDA, 2015).

Nesse âmbito, de acordo com o relatório da Associação Brasileira de Proteína Animal (ABPA), o Brasil é o segundo maior produtor de carne de frango do mundo, superando a China e ficando atrás dos Estados Unidos. O Brasil é o maior exportador de carne de frango, sendo 67,3% do volume total de frangos produzidos no país destinado ao consumo interno e 32,6% às exportações (ABPA, 2016). E de acordo com Leal *et al.* (2012), no Brasil, quantidades maciças de antibióticos são usadas em unidades locais de produção animal, mas não há consciência de quaisquer estatísticas oficiais sobre os montantes utilizados e vendidos no país.

Segundo Guardabassi e Prescott (2015) o uso de antibióticos por longo período para fins terapêuticos na medicina humana e veterinária resultou em uma seleção de linhagens bacterianas resistentes, desafiando tanto a saúde humana como animal. Como consequência, alguns países baniram o uso geral de antibióticos como melhoradores de desempenho na pecuária. Desde 2006, a União Europeia vetou o uso de qualquer antimicrobiano como promotor de crescimento na produção animal. Contudo, os mercados exportadores tiveram que se adaptar à legislação estabelecida por esse bloco econômico para continuar a exportar (Castanon, 2007). O Brasil, como maior exportador de carne de frango do mundo e tendo a União Europeia como importante mercado (em 2015 foi o destino de 8,8% das exportações brasileiras), também teve que se adaptar a essas medidas.

Diante do completo banimento ao uso dos antimicrobianos promotores de crescimento na produção animal, estima-se que os prejuízos decorrentes seriam de elevado impacto econômico. Nos Estados Unidos, um estudo realizado por Salois *et al.* (2016), analisou os impactos ambientais e econômicos diante da retirada de antibióticos da produção de frangos de corte e concluíram que essa ação causaria reflexo negativo na conservação de recursos naturais, bem como prejuízo econômico para o consumidor, uma vez que os antibióticos são essenciais para tratar doenças infecciosas e manter a saúde animal. De acordo com Bengtsson e Greko (2014) as perdas econômicas pela restrição do uso de antibióticos nos animais de produção se reflete no preço do produto para o consumidor final. Além disso, os custos com matérias-primas para a produção de alimentos se tornam mais elevados, ocorre diminuição da conversão alimentar, influenciando na produção e desenvolvimento desses animais.

Uma alternativa para substituir o uso de antibióticos em animais de produção está no controle do sistema de produção, sanidade e biossegurança. Além disso, a combinação de vacinas, bacteriófagos aliados a suplementação com ácidos orgânicos, probióticos, prebióticos, produtos naturais (extratos de plantas, temperos naturais, óleos essenciais), enzimas digestivas e complexos minerais orgânicos são outras alternativas

que podem ser implementadas (Allen *et al.*, 2013; Diaz-Sanchez *et al.*, 2015). Entretanto, a eficácia depende de uma combinação entre essas alternativas elevando o custo final do produto (Sartori *et al.*, 2007).

#### A RESISTÊNCIA E SEUS MECANISMOS

Os antibióticos pertencentes a uma mesma classe têm um mecanismo de ação e espectro de atividade semelhante; geralmente partilham o mesmo tipo de resistência e são também semelhantes a nível de toxicidade (Ghorbani *et al.*, 2016). Um antibiótico ideal deve exibir uma toxicidade seletiva, ou seja, o fármaco deve ser prejudicial para o patógeno, mas não para o hospedeiro. Muitas vezes a toxicidade seletiva é mais relativa do que absoluta, isto implica que um fármaco em uma concentração tolerada pelo hospedeiro pode lesar um micro-organismo infectante. A toxicidade seletiva está relacionada com receptores específicos para uma dada droga ou ainda depender da inibição dos eventos bioquímicos essenciais para os patógenos, mas não para o hospedeiro (Sefton, 2002; Magnet and Blanchard, 2005).

Dessa forma, o sucesso da quimioterapia é baseado no fato de que alguns compostos químicos são mais nocivos aos micro-organismos do que ao hospedeiro infectado. Para que um antibiótico funcione como uma *bala mágica*, ele precisa afetar estruturas ou funções microbianas diferentes daquelas encontradas no hospedeiro. Os principais mecanismos pelos quais os antimicrobianos agem são: inibição da síntese de parede celular, inibição da síntese de proteínas, inibição da síntese de ácidos nucleicos, dano à membrana plasmática e inibição da síntese de metabólitos essenciais (Tortora *et al.*, 2012).

Os  $\beta$ -lactâmicos são um grupo de antimicrobianos que possuem em comum o anel  $\beta$ -lactâmico, tendo como principal modo de ação a inibição da síntese da parede celular. O anel central  $\beta$ -lactâmico é fundido a outro anel de cinco ou seis membros, formando as penicilinas ou cefalosporinas. Tendo em vista que a parede celular bacteriana é constituída por uma rede de macromoléculas formadas por peptidoglicanos, alguns antibióticos, tais como a penicilina previnem a síntese desse polímero intactos, culminando em lise celular. Assim sendo, o principal mecanismo de resistência bacteriana aos antibióticos desse grupo ocorre através da produção de enzimas específicas, as  $\beta$ -lactamases, que são capazes de degradar hidroliticamente esse anel, tornando o fármaco inativo. E devido à natureza mais complexa da parede celular, as bactérias Gram negativas são mais resistentes à ação de antibióticos que não são capazes de cruzar efetivamente esta barreira lipídica (Macedo *et al.*, 2005; Guimarães *et al.*, 2010).

A síntese de proteínas é comum a todas as células, sejam procarióticas ou eucarióticas, todavia, observa-se uma diferença entre a estrutura de seus ribossomos, pois as células eucarióticas possuem ribossomos 80S; enquanto que as células procarióticas têm ribossomos 70S (Olivier, 2014). Esta diferença na estrutura ribossômica é a razão da toxicidade seletiva dos antibióticos que afetam a síntese de proteínas. Entretanto, as mitocôndrias também contêm ribossomos 70S semelhantes aos bacterianos e, dessa forma, antibióticos que afetam

os ribossomos 70S podem causar efeitos adversos nas células do hospedeiro. Dentre os antibióticos que interferem com a síntese de proteínas estão os aminoglicosídeos, cloranfenicol, a eritromicina, a estreptomicina e as tetraciclina (Tortora *et al.*, 2012).

Vários antibióticos interferem nos processos de replicação de DNA e transcrição em micro-organismos. Algumas drogas com essa atividade apresentam utilidade limitada, uma vez que também interferem no metabolismo de DNA e RNA do hospedeiro (Ghorbani *et al.*, 2016). Dentre esses fármacos estão as quinolonas, agentes antibacterianos de largo espectro, usualmente utilizados na medicina veterinária por ser de fácil aquisição e mostrar-se eficiente em grande parte dos tratamentos. Porém, sua ampla utilização conduziu rápido desenvolvimento de resistência nas bactérias a esses agentes (Sfaiotte *et al.*, 2014).

Esses fármacos têm como alvo duas enzimas bacterianas essenciais com papel fundamental na replicação e transcrição do DNA bacteriano. Uma delas é a enzima tetramérica DNA girase (Topoisomerase II), composta por duas subunidades GyrA e duas GyrB codificadas pelos genes *gyrA* e *gyrB* respectivamente, endo responsável por controlar o superenrolamento do DNA; a outra é a Topoisomerase IV, enzima tetramérica composta por duas subunidades ParC e duas ParE codificadas a partir dos genes *parC* e *parE* respectivamente, esta interliga cromossomos logo após a replicação do DNA. A inibição dessas enzimas interfere na síntese de ácidos nucleicos resultando em morte celular (Hawkey, 2003).

Danificando a membrana plasmática estão os antibióticos compostos por polipeptídeos, estes agentes induzem mudanças na permeabilidade da membrana; onde essas mudanças resultam na perda de metabólitos importantes pela célula microbiana. A síntese da membrana plasmática bacteriana requer a produção de determinados ácidos graxos, que funcionam como blocos de montagem. O bloqueio desse processo é o alvo de vários antimicrobianos, dentre os antibióticos que danificam a membrana plasmática estão a polimixina B e a bacitracina (Guilhelmelli *et al.*, 2013).

As sulfonamidas são melhor classificadas como antimetabólitos, fármacos que antagonizam um metabólito essencial ao organismo vivo. Um exemplo de inibição competitiva é a relação entre a sulfanilamida e o ácido paraminobenzoico (PABA). Em muitos micro-organismos, PABA é o substrato de uma reação enzimática que leva à produção de ácido fólico, uma vitamina que funciona como coenzima para a síntese de bases purínicas e pirimidínicas de ácidos nucleicos e de muitos aminoácidos. O sinergismo ocasionado pela combinação de drogas, tais como o trimetoprim e sulfametoxazol, amplia o espectro de atividade (Eliopoulos and Huovinen, 2001; Kant *et al.*, 2013). Assim, o mecanismo de resistência às sulfonamidas consiste na utilização de uma via metabólica alternativa, pela utilização de folatos exógenos. A resistência também pode ser adquirida por seleção das estirpes que produzem grande quantidade de PABA ou por inativação das sulfonamidas (Tenover, 2006).

De forma geral, os antibióticos estão cada vez menos úteis no combate a infecções, pois desde os primeiros relatos de resistência a antimicrobianos que ocorreram logo após a introdução das sulfonamidas e penicilina (1940 e 1960), bactérias comuns tornaram-se resistentes a diversas classes de antibióticos em grande velocidade. Como consequência, algumas cepas de bactérias, inclusive das espécies *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, são agora resistentes a todos os principais antibióticos (Dantas and Sommer, 2014). Em relação à microbiota dos animais, essa resistência também vem ocorrendo, como mostra a pesquisa realizada por Chantziaras *et al.* (2014), que avaliaram a correlação entre o uso de antimicrobianos e a prevalência de resistência em *E. coli* comensal isolada de algumas espécies animais, dentre elas as aves de produção, em sete países da Europa e constataram que o nível de uso de antimicrobianos se correlacionam fortemente com o grau de resistência a esses agentes isolados nos animais.

A transferência de resistência para o homem por meio da alimentação foi documentada no ano de 1975 em uma primeira demonstração utilizando clortetraciclina como promotor de crescimento em frangos, o resultado foi um aumento de *E. coli* resistente à tetraciclina nos frangos, e a mesma resistência desse micro-organismo também ocorreu no trato gastrointestinal da família que habitava essa fazenda, que manejava e consumia estas aves (Rolain, 2013). Os antimicrobianos, quando usados como promotores de crescimento na alimentação animal, podem exercer forte pressão seletiva sobre os patógenos e a microbiota saprófita. O resultado disso é o aparecimento de resistência, quer seja na microbiota saprófita e/ou patogênica, e isso ocorre em dependência da codificação de genes para resistência antimicrobiana pela ação de plasmídeos e transposons. Através de análise molecular desses genes, já foi demonstrado que elementos idênticos são encontrados em animais e seres humanos, tanto em bactérias patogênicas oportunistas como comensais, onde a resistência desses patógenos ocorre pelo uso indiscriminado de antibióticos (Teuber, 2001; Guimarães *et al.*, 2010).

Algumas consequências adversas da seleção de bactérias resistentes em animais já foram identificadas, tais como a transferência de patógenos resistentes aos seres humanos através do contato direto com animais ou através do consumo de alimentos ou água contaminados (Arias and de Maio Carrilho, 2012). De acordo com Teuber (2001), alguns alimentos, água e o contato direto podem espalhar essas bactérias da microbiota de animais para a microbiota de humanos. É importante lembrar que, assim como os antimicrobianos originaram-se de micro-organismos do meio ambiente, vários genes resistentes atualmente presentes em bactérias patogênicas já existiam em bactérias primitivas. Por essa razão, o uso de antibióticos deve ser feito de forma prudente até que se possa quantificar estatisticamente a contribuição da medicina veterinária para a problemática da resistência a antibióticos. Além disso, a constante exposição da bactéria a antimicrobianos seleciona estirpes resistentes, onde a concentração e o tipo do fármaco também influenciam, resultando em

desvantagem ecológica para bactérias sensíveis (Guardabassi and Kruse, 2008; Martinez, 2009).

Em pesquisa realizada por Smith *et al.* (2002) foi possível sugerir através de um modelo matemático que o uso de antimicrobianos em animais de produção causa impacto na ocorrência de resistência em bactérias potencialmente patogênicas presentes na microbiota de humanos, e isto parece ser mais significativo quando a frequência de cepas resistentes nestes é rara, ou seja, abaixo dos limites de detecção pelos métodos de vigilância atuais. Os autores afirmam que a presença de cepas resistentes em animais de produção pode ameaçar a eficácia de antimicrobianos em humanos se estas bactérias ou seus genes de resistência forem incorporados à população bacteriana humana.

Durante os últimos 40 anos houve controvérsia a respeito do impacto causado pelo uso de antimicrobianos em animais, relacionando a resistência aos antimicrobianos usados na medicina humana. O obstáculo principal para determinar se as bactérias resistentes provenientes de fontes animais representam uma ameaça para a saúde humana é a dificuldade na detecção de todas as etapas, partindo do animal até a chegada da doença em humanos. Esta é uma questão complicada pelo fato de que tanto os animais quanto os seres humanos recebem o mesmo tipo de antimicrobiano e são colonizados por espécies bacterianas comuns ou intimamente relacionadas e seus ambientes não são separados (Guardabassi and Kruse, 2008).

Sabe-se que as bactérias podem manifestar resistência a drogas antibacterianas através de uma variedade de mecanismos bioquímicos. E essa resistência pode resultar de propriedades intrínsecas ou adaptativas, onde a primeira é uma propriedade genética estável codificada no cromossoma do DNA e compartilhada por todos os membros do gênero, já a adquirida ocorre quando há uma mudança no DNA bacteriano, de modo que um novo traço fenotípico pode ser expressado. Assim, as bactérias podem adquirir resistência através de mutação no DNA cromossômico do hospedeiro ou por aquisição de novo DNA (Tenover, 2006; Becerra *et al.*, 2009; Calderón *et al.*, 2012).

Vários mecanismos de resistência antimicrobiana são facilmente disseminados para uma variedade de gêneros bacterianos. Em primeiro lugar, o organismo pode adquirir genes e codificar as enzimas, tais como  $\beta$ -lactamases, que destroem o agente antibacteriano antes que possa ter um efeito. Em segundo lugar, as bactérias podem adquirir bombas de efluxo que expulsam o agente antibacteriano da célula antes que ele possa chegar ao seu local de destino e exercer o seu efeito. Em terceiro lugar, as bactérias podem adquirir vários genes de uma via metabólica que produz paredes alteradas das células bacterianas que já não contêm a ligação local do agente antimicrobiano, ou bactérias podem adquirir mutações que limitam o acesso de agentes antimicrobianos para o local alvo intracelular através de regulação negativa dos genes de porina. Por essa razão, as populações normalmente sensíveis de bactérias podem tornar-se resistentes aos agentes antimicrobianos através de mutação e seleção, ou pela aquisição da genética de outras bactérias pela informação que

codifica a resistência. O último evento pode ocorrer por meio de um ou vários mecanismos genéticos, incluindo transformação, conjugação ou transdução (Tenover, 2006; Becerra *et al.*, 2009). Dessa maneira, a transferência horizontal de genes é um processo de adaptação realizado pelas bactérias e pode ocorrer entre linhagens de uma mesma espécie ou entre diferentes espécies e gêneros bacterianos. Esse processo é fundamental para aquisição de material genético exógeno e permite uma rápida adaptação do micro-organismo a ambientes em diferentes condições, onde há a presença de antibióticos (Abigail and Dixie, 2002; Guimarães *et al.*, 2010).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto percebe-se que a utilização de antibióticos empregados na medicina veterinária é extensa e proveitosa quando realizada de forma terapêutica respeitando protocolos. Como promotores de crescimento essa prática deve ser abolida no futuro, uma vez que foi exigido seu banimento nos principais países importadores e exportadores de produtos avícolas. Esta proibição se deve pela possibilidade de induzir resistência antimicrobiana através da seleção de bactérias na microbiota das aves de produção e pela possibilidade dessa resistência ser passada a microbiota humana através da alimentação.

É evidente o crescente interesse por parte do mercado consumidor e pelo governo no combate ao uso imprudente de antibióticos na criação de frangos. No contexto atual o uso de aditivos antimicrobianos ainda gera benefícios na produção avícola. No entanto, o desenvolvimento de produtos alternativos que possam substituir antibióticos na alimentação animal, sem causar perdas de produção e mantendo suas ações benéficas, tem se tornado alvo de diversos estudos e representa uma alternativa viável para o futuro da avicultura industrial.

## BIBLIOGRAFIA

- Abigail, A.S. and Dixie, D.W. 2002. *Vibrio cholerae* the cause of cholera and *Salmonella* species. In: Bacterial pathogenesis: a molecular approach. 2<sup>nd</sup> ed. ASM Press. Washington DC. 539 pp.
- ABPA. 2016. Relatório anual. <http://abpa-br.com.br/setores/suinocultura/publicacoes/relatorios-anuais/2016> (29/09/16).
- Allen, H.K.; Levine, U.Y.; Looft, T.; Bandrick, M. and Casey, T.A. 2013. Treatment, promotion, commotion: antibiotic alternatives in food-producing animals. *Trends Microbiol*, 21: 114-119.
- Arias, M.V.B. e de Maio Carrilho, C.M.D. 2012. Resistência antimicrobiana nos animais e no ser humano. Há motivo para preocupação?. *Semina*, 33: 775-790.
- Barros, R.; Vieira, S.L.; Favero, A.; Taschetto, D.; Mascarello, N.C. and Cemin, H.S. 2012. Reassessing flavophospholipol effects on broiler performance. *Rev Bras Zootec*, 41: 2458-2462.
- Becerra, G.; Plascencia, A.; Luévanos A.; Domínguez M. y Hernández, I. 2009. Mecanismo de resistencia a antimicrobianos en bacterias. *Enferm Infec Microbiol Clin*, 29: 70-76.
- Bengtsson, B. and Greko, C. 2014. Antibiotic resistance-consequences for animal health, welfare, and food production. *Ups J Med Sci*, 119: 96-102.
- Calderón, L.G.R.; Delgado, P.A.M.; Urbano, M.F.C. and Coy, L.F.A.C. 2012. Resistance of *Salmonella* to conventional antimicrobials for their treatment. *Rev CES Med Vet Zootec*, 7: 116-129.
- Castanon, J.I.R. 2007. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. *Poult Sci*, 86: 2466-2471.
- Chambers, H.F. and De Leo, F.R. 2009. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol*, 7: 629-641.
- Chantziaras, I.; Boyen, F.; Callens, B. and Dewulf, J. 2014. Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals: a report on seven countries. *J Antimicrob Chemother*, 69: 827-834.
- Clardy, J.; Fischbach, M. and Currie, C. 2009. The natural history of antibiotics. *Curr Biol*, 19: 437-441.
- Dantas, G. and Sommer, M.O. 2014. How to fight back against antibiotic resistance. *Am Sci*, 102: 42.
- Eliopoulos, G.M. and Huovinen, P. 2001. Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Infect Dis*, 32: 1608-1614.
- Diaz-Sanchez, S.; D'Souza, D.; Biswas, D. and Hanning, I. 2015. Botanical alternatives to antibiotics for use in organic poultry production. *Poult Sci*, 94: 1419-1430.
- FDA. 2015. CVM reports on antimicrobials sold or distributed for food producing animals. <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/NewsEvents/CVMUpdates/ucm440585.htm> (23/03/16).
- Fioravanti, C. e Gratia, A. 2012. André Gratia, pioneiro pouco conhecido da história dos antibióticos. *Cad Hist Ciênc*, 8: 285-297.
- Garcia-Migura, L.; Hendriksen, R.S.; Fraile, L. and Aarestrup, F.M. 2014. Antimicrobial resistance of zoonotic and commensal bacteria in Europe: The missing link between consumption and resistance in veterinary medicine. *Vet Microbiol*, 170: 1-9.
- Ghorbani, B.; Ghorbani, M.; Abedi, M. and Tayebi, M. 2016. Effect of antibiotics overuse in animal food and its link with public health risk. *Int J Sci Res Sci Technol*, 2: 46-50.
- Giguère, S. 2013. Antimicrobial drug action and interaction: an introduction. In: Giguère, S.; Prescott, J.F. and Dowling, P.M. (Eds.). *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. 5<sup>th</sup> ed. Wiley Blackwell. USA. pp. 1-10.
- Guardabassi, L. and Kruse, H. 2008. Principles of prudent and rational use of antimicrobials in animals. In: Guardabassi, L.; Jensen, L.B. and Kruse, H. (Eds.). *Guide to antimicrobial use in animals*. Blackwell Publishing. USA. pp. 1-12.
- Guardabassi, L. and Prescott, J.F. 2015. Antimicrobial stewardship in small animal veterinary practice: from theory to practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 45: 361-376.
- Guilhelmelli, F.; Vilela, N.; Albuquerque, P.; Derengowski, L.D.S.; Silva-Pereira, I. and Kyaw, C.M. 2013. Antibiotic development challenges: the various mechanisms of action of antimicrobial peptides and of bacterial resistance. *Front Microbiol*, 4: 353.
- Guimarães, D.O.; Momesso, L.S. and Pupo, M.T. 2010. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Quim Nova*, 33: 667-679.
- Hawkey, P.M. 2003. Mechanisms of quinolone action and microbial response. *J Antimicrob Chemother*, 51: 29-35.
- Hawkey, P.M. 2008. The growing burden of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*, 62: 1-9.
- Kant, V.; Singh, P.; Verma, P.K.; Bais, I.; Parmar M.S.; Gopal A. and Gupta, V. 2013. Anticoccidial drugs used in the poultry: An overview. *Sci Int*, 1: 261-265.
- Leal, R.M.P.; Figueira, R.F.; Tornisielo, V.L. and Regitano, J.B. 2012. Occurrence and sorption of fluoroquinolones in poultry litters and soils from São Paulo State, Brazil. *Sci Total Environ*, 432: 344-349.
- Macedo, M.L.A.P.; Cartaxo, R.S.; Almeida, T.C.C.; Souza, L.B.S.; Santana, W.J. e Coutinho, H.D.M. 2005. Mecanismos de resistência e detecção das beta-lactamases. *Cienc Biol Saúde*, 7: 59-63.
- Magnet, S. and Blanchard, J.S. 2005. Molecular insights into aminoglycoside action and resistance. *Chem Rev*, 105: 477-497.
- MAPA. 2013. Substâncias proibidas na alimentação animal com a finalidade de aditivo e legislação correspondente. <http://www.agricultura.gov.br/animal/alimentacao/aditivos> (27/09/13).
- Martinez, J.L. 2009. Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environ Pollut*, 157: 2893-2902.

- Olivier, N.B. 2014. Structural biology: Ribosome revelations. *Nature*, 513: 491-492.
- Pereira, A.L. e Pita, J.R. 2005. Alexander Fleming (1881-1955), da descoberta da penicilina (1928) ao Prêmio Nobel (1945). *Revista da Faculdade de Letras: História Porto*, 6: 129-151.
- Rolain, J.M. 2013. Food and human gut as reservoirs of transferable antibiotic resistance encoding genes. *Front Microbiol*, 4: 173.
- Salois, M.J., Cady, R. A. and Heskett, E.A. 2016. The environmental and economic impact of withdrawing antibiotics from US broiler production. *J Food Distrib Res*, 47: 79-80.
- Sartori, J.R.; Pereira, K.A.; Gonçalves, J.C.; Cruz, V.C.D. and Pezzato, A.C. 2007. Enzyme and symbiotic for broilers bred in conventional and alternative systems. *Cienc Rural*, 37: 235-240.
- Sefton, A. M. 2002. Mechanisms of antimicrobial resistance. *Drugs*, 62: 557-566.
- SESA. 2005. Levantamento do uso e comercialização de medicamentos veterinários em frangos de corte no estado do Paraná. SESA/ISEP. Curitiba. 25 pp.
- Sfaciotte, R.A.P., Vignoto, V.K.C., e Wosiacki, S.R. 2014. Perfil de resistência antimicrobiana de isolados bacterianos de afecções clínicas do hospital veterinário da Universidade Estadual de Maringá. *Rev Ciênc Vet Saúde Pública*, 1: 29-38.
- Smith, D.L.; Harris, A.D.; Johnson, J.A.; Silbergeld, E.K. and Morris, J.G. 2002. Animal antibiotic use has an early but important impact on the emergence of antibiotic resistance in human commensal bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99: 6434-6439.
- Sörgel, F. 2004. World Conference on Dosing of Antiinfectives: 'Dosing the Magic Bullets'. *Chemotherapy*, 50: 1-5.
- Stanton, T.B. 2013. A call for antibiotic alternatives research. *Trends Microbiol*, 21: 111-113.
- Tenover, F.C. 2006. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Infect Control*, 119: 3-10.
- Teuber, M. 2001. Veterinary use and antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol*, 4: 493-499.
- Tortora, G.J.; Funke, B.R. e Case, C.L. 2012. Microbiologia. 10<sup>th</sup>ed. Artmed. Porto Alegre. 934 pp.
- Zaffiri, L.; Gardner, J. and Toledo-Pereyra, L.H. 2012. History of antibiotics. From salvarsan to cephalosporins. *J Invest Surg*, 25: 67-77.