



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Francisca Martins Lima da Costa

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Disseminação de bactérias multirresistentes aos antimicrobianos no ambiente de produção animal e impacto na saúde pública” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. João Maia e da Professora Doutora Eduarda Silveira, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Ana Francisca Martins Lima da Costa

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Disseminação de bactérias multirresistentes aos antimicrobianos no ambiente de produção animal e impacto na saúde pública” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. João Maia e da Professora Doutora Eduarda Silveira apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2020

Eu, Ana Francisca Martins Lima da Costa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015246717, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Disseminação de bactérias multirresistentes aos antimicrobianos no ambiente de produção animal e impacto na saúde pública” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 3 de setembro de 2020.

Ana Francisca Martins Lima da Costa

(Ana Francisca Martins Lima da Costa)

Agradecimentos

Aos meus pais e ao meu irmão, por serem o meu exemplo de perseverança e bondade, pelo amor e apoio incondicional.

A toda a minha restante família, por estarem sempre por perto, por sempre acreditarem em mim e por nunca me deixarem cair.

A todos os meus amigos, aos de Viana do Castelo e aos que Coimbra me deu, pelos momentos únicos de folia vividos juntos e pelo apoio que sempre me demonstraram,

À PHARTUNA, por me ter proporcionado viver estes anos de faculdade ao máximo, demonstrando o que Coimbra realmente é e pelas lições ensinadas.

À Professora Doutora Eduarda Silveira, por toda a orientação e apoio.

Ao Dr. João Maia e a toda equipa da Farmácia Machado,
pela paciência e profissionalismo.

A Coimbra, cidade que me acolheu como sua, pelos melhores anos da minha vida.

Índice

Capítulo I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas	7
Introdução	8
Apresentação da Farmácia Machado	9
Análise SWOT	10
Pontos Fortes	10
1. Localização e utentes fidelizados.....	10
2. Equipa Técnica.....	11
3. Integração e confiança nos estagiários.....	12
4. Aprendizagem contínua e progressiva.....	12
5. Protocolo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro	13
Pontos Fracos	14
1. Erros de <i>stock</i> e <i>stock</i> insuficiente	14
2. Preparação de medicamentos manipulados.....	14
3. Medicamentos de uso veterinário.....	15
4. Conteúdos Programáticos do MICF.....	15
Oportunidades	16
1. Consultas de nutrição.....	16
2. Novo sistema <i>Sifarma</i> ®	16
3. Cartão Saúde.....	17
Ameaças	17
1. Pandemia COVID-19 – Interrupção de estágio.....	17
2. Rotura de <i>stocks</i>	18
Conclusão	19
Referências Bibliográficas	20

Capítulo II - Disseminação de bactérias multirresistentes aos antimicrobianos no ambiente de produção animal e impacto na saúde pública

Abreviaturas	22
Resumo	23
Abstract	23
I. Introdução	24
I.1. Perspetiva histórica sobre a descoberta dos antibióticos e sua utilização.....	24
I.2. Classificação dos antibacterianos mediante o seu mecanismo de ação	27
I.3. Resistência bacteriana aos antimicrobianos como mecanismo de adaptação	29

2. Antibacterianos como promotores de crescimento animal	32
2.1. Classes de antimicrobianos outrora utilizados como promotores de crescimento animal	33
2.2. Medidas proibitivas da utilização de antimicrobianos enquanto promotores de crescimento animal.....	34
3. Disseminação de bactérias na cadeia alimentar	36
3.1. <i>Campylobacter</i> spp.	36
3.2. <i>Samonella</i> spp.....	37
3.3. <i>Escherichia coli</i>	38
4. Consequências para a saúde pública da utilização abusiva de antimicrobianos no ambiente de produção animal	38
5. Conclusão e perspectivas futuras	40
Referências Bibliográficas	42

Índice de Figuras Capítulo II

Figura 1 – Evolução da descoberta de antibióticos ao longo do tempo	26
Figura 2 – Locais alvo de atuação de diferentes classes de antibacterianos e mecanismos de resistência bacterianos.....	31

Índice de Tabelas Capítulo II

Tabela 1 – Antibacterianos e a sua origem microbiana	27
Tabela 2 – Classificação de classes de antibacterianos por atuação no local alvo.....	28
Tabela 3 – Tipos de administração de antimicrobianos no ambiente de produção animal.	33



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Capítulo I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Machado

Orientado pelo Dr. João Santiago Maia

Abreviaturas

COVID-19	<i>Coronavirus Disease</i>
DG	Distribuidores Grossistas
FM	Farmácia Machado
HUC	Hospitais da Universidade de Coimbra
IPO	Instituto Português de Oncologia
LIGA	Liga Portuguesa Contra o Cancro
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SWOT	<i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>

Introdução

Para aprovação do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é necessário, para além da realização da monografia, a realização do estágio curricular. Este visa o culminar dos conhecimentos adquiridos durante 4 anos e meio de conhecimento, postos em prática em contexto prático, com o intuito de formar com êxito os farmacêuticos do futuro.

O farmacêutico, no final da sua formação, tem à sua disposição diversas áreas onde pode exercer, destacando-se as áreas de farmácia comunitária, farmácia hospitalar, indústria, análises clínicas e ainda investigação. A farmácia comunitária, local que representa 40% da ocupação profissional de todos os farmacêuticos¹ torna-se, portanto, uma área de enorme importância. Assim sendo, o estágio curricular nesta área é obrigatório para o término e obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas.

A farmácia, como local de saúde, há muito que deixou de ser apenas o local de dispensa de medicação, sendo atualmente marcada pela cosmética, veterinária, nutrição, englobando assim várias áreas que privilegiam a saúde e a veem como objetivo.

O relatório apresentado aqui é referente à realização do meu estágio curricular com vista à obtenção do grau de mestre, realizado na Farmácia Machado (FM), sob a orientação do Dr. João Maia, no período que decorreu entre janeiro e julho de 2020, englobando um período único de pausa obrigatória do mesmo devido à pandemia provocada pelo vírus SARS-CoV-2, também conhecido por COVID-19.

O presente relatório é assim uma reflexão crítica do meu período de estágio que analiso através de uma tabela SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities e Threats*), cujas siglas significam Pontos Fortes, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças.

Apresentação da Farmácia Machado

A FM é uma instituição cuja sua fundação remonta ao ano de 1997 e está situada na Rua Dr. Bernardo Albuquerque, junto à Cruz de Celas, em Coimbra. Pela proximidade a inúmeros serviços e pelo horário de serviço alargado, entre as 8h e às 21h, todos os dias úteis e ainda das 9h às 13h ao sábado, a FM é de enorme importância na comunidade onde está inserida. Quando atribuído, efetua ainda serviço permanente.

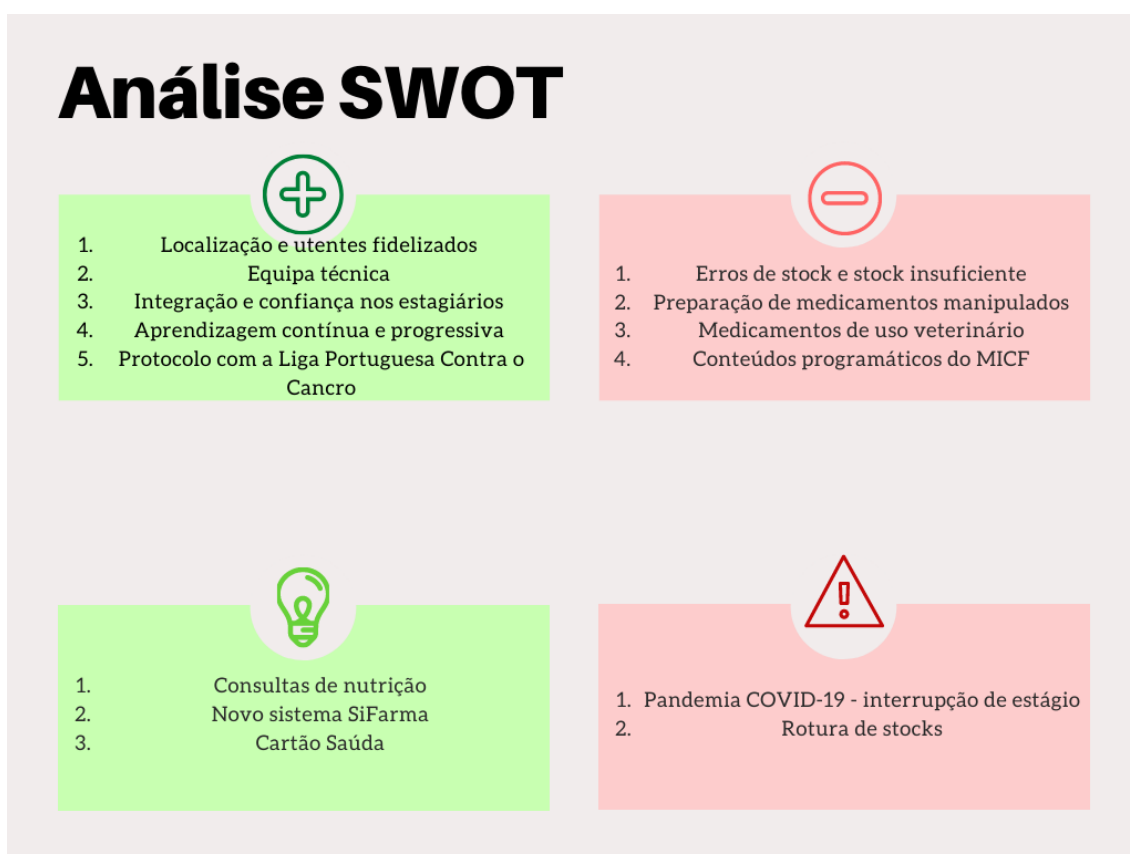
A FM é composta por uma equipa jovem e dinâmica, conta com 1 técnico auxiliar de farmácia e por 4 farmacêuticos. As instalações da farmácia são recentes e modernas, apesar da antiguidade da instituição e são compostas por uma área de atendimento ao utente e por uma área de *backoffice*. A primeira é composta por balcões de atendimento, um gabinete para atendimento especial ao utente, expositores por trás dos balcões de atendimento para Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e ainda por expositores alcançáveis ao público para produtos de dermocosmética, puericultura e ainda dietética, entre outros. Na área de *backoffice*, encontra-se nomeadamente, a zona de receção e gestão de encomendas, as instalações sanitárias e as gavetas de arrumação de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM).

Como sistema principal e sendo uma farmácia integrante das Farmácias Portuguesas, encontramos o *Sifarma2000*[®] e também já presente no atendimento, o módulo de atendimento do *Sifarma*[®] mais recente. O Cartão Saúde está implementado na FM e é dinamizado com sucesso. Como armazenistas principais, pela localização e condições, temos a Empifarma e a Plural, empresas de distribuição sediadas no distrito de Coimbra.

Por ser uma instituição com vários anos de história e pela capacidade de trabalho exímia e profissionalismo dos funcionários da farmácia, a FM apresenta uma comunidade vinculada com elevada heterogeneidade e ainda é farmácia de eleição de utentes pontuais, consistindo numa farmácia polivalente.

Análise SWOT

Com vista à análise crítica do meu estágio curricular apresento uma análise SWOT, em que SWOT é o acrónimo das palavras inglesas *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities* e *Threats* que, em português, expressam, respetivamente, Pontos Fortes, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças.



Pontos Fortes

I. Localização e utentes fidelizados

A FM encontra-se situada numa localização privilegiada, em Celas, no centro de Coimbra. Tendo na sua proximidade várias unidades de saúde, nomeadamente os Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), incluindo o Hospital Pediátrico, o Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil (IPO), a Maternidade Bissaya Barreto, o Centro de Saúde Familiar Cruz de Celas, assim como consultórios médicos privados. Não obstante, nas imediações da FM encontram-se ainda presentes inúmeros comércio locais, instituições de ensino, nomeadamente o Instituto Miguel Torga e de referir ainda que esta zona de Coimbra prima por ser um local fortemente escolhido como área residencial.

No que diz respeito às vantagens que a localização da FM demonstrou para o meu estágio em particular, considero que se revelou uma mais valia, pois permitiu-me contactar com duas distintas vertentes, ambas importantes. Por um lado, sendo uma farmácia presente nesta comunidade há bastante tempo, possui vinculados utentes o que permite ao farmacêutico seguir a história clínica destes, por outro lado, pela proximidade a inúmeros serviços, é a farmácia de escolha de inúmeros utentes que a elegem pela proximidade a outros serviços de saúde.

Assim, durante o meu estágio tive a oportunidade de contactar com utentes de idades muito distintas, com diferentes problemas de saúde e contextos socioeconómicos, utentes com predisposição para a área dermocosmética e mesmo utentes estrangeiros. Os diferentes atendimentos, pela heterogeneidade que apresentavam, obrigaram-me a pôr em prática diferentes conhecimentos previamente adquiridos e mais importante ainda, assimilar diferentes saberes e, ainda permitiram-me aprender técnicas distintas para abordar e interagir com os utentes.

2. Equipa Técnica

A equipa da FM distingue-se pela solidez e profissionalismo que demonstram, mas principalmente pelo bom ambiente entre eles que transparece para quem interage com a equipa. A equipa é constituída por 1 técnico auxiliar de farmácia, Sr. Eduardo Cruz e por 4 farmacêuticos: Dra. Rita Garrett e a Dra. Mariana Lopes, farmacêuticas adjuntas, pelo Dr. João Pedro Teixeira e pelo Dr. João Maia, diretor-técnico da FM. Durante o início do meu estágio tive ainda a oportunidade de ser acompanhada e ensinada pela Dra. Raquel Gonçalves.

A equipa destaca-se pela sua constituição maioritariamente jovem e, portanto, dinâmica demonstrando, no entanto, experiência e credibilidade junto dos seus utentes. Importa referir, ainda, o atendimento personalizado e atento a cada um dos seus utentes e o aconselhamento farmacêutico extraordinário.

Considero que esta equipa, onde fui prontamente inserida, foi um dos pontos fortes do meu estágio, pois depreendo que um bom ambiente de trabalho, onde exista entreajuda e a equipa trabalhe todos os dias para se aperfeiçoar, é essencial para o trabalho de um farmacêutico, onde o utente é a maior preocupação e o melhor da instituição em si é importante para cada colaborador.

3. Integração e confiança nos estagiários

Como é natural, quando se começa um estágio, seja em que área for, a disponibilidade da equipa para ensinar é de enorme importância para o sucesso deste. Desde o primeiro momento na FM, toda a equipa demonstrou total disponibilidade para ensinar os procedimentos do dia-a-dia, quer de *backoffice* quer de interação com os utentes.

Desde o início que todos os colaboradores da FM me integraram na equipa, mostrando-se sempre disponíveis para ensinar e para responder as nossas dúvidas. Na minha opinião, a abertura que todos demonstraram facilitou toda esta fase mais incerta, onde devemos aplicar os conhecimentos que adquirimos durante os anos de estudo, o que nem sempre é fácil.

4. Aprendizagem continua e progressiva

Um dos pontos fortes do meu estágio curricular foi, sem dúvida, a forma como este se processou, na medida em que foi planeado e projetado pela FM de forma a ser progressivo, para que os conhecimentos fossem adquiridos ao longo do tempo e sem acelerar processos que requerem algum cuidado. Assim, nos primeiros tempos, os procedimentos de *backoffice* eram o foco da minha aprendizagem, sempre intercalados com a possibilidade de assistir aos atendimentos processados pela equipa da FM. Gradualmente, passei a ser responsável pelos meus próprios atendimentos.

Comecei assim pelos procedimentos de *backoffice*. Aqui ensinaram-me todo o processo de receção dos medicamentos no sistema informático e sobre a importância de conferir a integridade da embalagem, o preço marcado e a validade dos medicamentos e também sobre a importância de conferir a fatura da encomenda em questão. Ensinaram-me ainda sobre a importância e responsabilidade do processo de entrada de encomendas na farmácia e da relevância dos medicamentos serem arrumados nos seus devidos lugares. Aprendi também vários processos de *backoffice* que são importantes para a instituição, como a devolução de encomendas e como a equipa procedia para conferir as receitas manuais.

Desde o primeiro momento, a equipa incentivou-me a assistir ao atendimento aos utentes, para entender como o sistema informático funcionava, *Sifarma2000*[®], utilizado na maioria das farmácias e mais importante ainda, aprendi como funciona o *modus operandi* de cada processo. Assim, gradualmente, aprendi que cada atendimento se processa de forma distinta, como abordar os diferentes utentes, perguntas importantes a realizar, observando a equipa a trabalhar, assimilei conhecimentos importantes e ajudou-me ainda a interiorizar

conhecimentos aprendidos durante toda a minha formação académica. Assim, gradualmente, comecei a atender utentes com a supervisão da equipa da FM, imprescindível para me sentir capaz de atender, de forma eficaz, cada utente.

Considero assim, que o facto do meu estágio ter sido processado de uma forma gradual foi importante para me ajudar a assimilar conhecimentos. De ressaltar a integração e a confiança transmitida por toda a equipa desde o primeiro momento, estimulando-me a ser melhor todos os dias, ajudando-me a aprender as particularidades de todos os processos inerentes a uma farmácia desde as tarefas de *backoffice* até ao atendimento ao público.

5. Protocolo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro

A FM possui estabelecido um protocolo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro (LIGA), que consiste em assegurar acesso a medicamentos a doentes oncológicos sem possibilidades financeiras. Compreende assim a dispensa da medicação prescrita ao doente, gratuitamente, dependendo do limite imposto pela LIGA, de toda a medicação ou de parte. Assim, o utente chega à farmácia acompanhado pela receita prescrita pelo médico e por um documento emitido pela LIGA, onde está estipulado o que a farmácia deve dispensar, podendo estar inscrito para dispensar toda a medicação ou quantas embalagens de cada medicamento deve ser dispensado. Portanto, o utente não paga pela medicação que leva e no fim do mês a LIGA paga à FM o montante que é referente aos utentes que têm esta ajuda.

Durante a pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, todavia, a LIGA encontrava-se fechada e os utentes não conseguiam levantar o documento com a indicação do que o farmacêutico deveria dispensar, pelo que quando um utente alegava possuir desta ajuda, o colaborador da farmácia devia ligar à LIGA e pedir que enviassem as fichas de autorização para o email da farmácia, de forma a acionar todo o processo.

Considero que este protocolo que a FM possui foi um ponto forte no meu estágio pela possibilidade de contacto frequente com doentes oncológicos, que na maioria das vezes estavam polimedicados e necessitavam de aconselhamento terapêutico, tornando-se uma mais valia na minha aprendizagem.

Pontos Fracos

I. Erros de stock e stock insuficiente

Durante o decorrer do meu estágio deparei-me com vários erros de *stock*. Quando um produto chega a farmácia, é dada entrada dele, ou seja, é acrescentado ao *stock* físico e ao sistema informático da farmácia, neste caso, o sistema *Sifarma2000*[®]. Quando o medicamento sai, o contrário ocorre, é dada baixa dele no sistema informático. Assim, o *stock* físico devia corresponder inteiramente ao *stock* do *Sifarma2000*[®], mas isto nem sempre ocorria. Considero um ponto fraco pois ocorreu durante diversos atendimentos o *stock* de um medicamento estar errado, o que provocava insatisfação no utente.

No entanto, os colaboradores da farmácia estavam cientes deste problema pelo que várias vezes, quando o fluxo de trabalho o permitia, eram verificados os *stocks* e corrigidos de forma a evitar que este problema fosse recorrente.

Outra situação que ocorreu de forma recorrente foi a impossibilidade de o doente levar o número de embalagens de um medicamento que pretendia devido ao *stock* que a FM conseguia suportar. A FM não apresenta muito espaço para arrumação de enormes quantidades de medicações e, portanto, tem a política de ter apenas *stock* de alguns produtos de forma a satisfazer a procura imediata e diária. A meu ver, foi também um ponto fraco no meu estágio pela mesma razão apresentada anteriormente, pelo desagrado que provoca nos utentes que estamos a atender.

No entanto, considerando a possibilidade de encomendas instantâneas que a FM possui, a política de apenas ter *stock* diário suficiente é a mais correta considerando o seu espaço de arrumação.

2. Preparação de medicamentos manipulados

A FM não realizava a preparação de medicamentos manipulados, o que no contexto do meu estágio curricular, consistiu num ponto fraco porque não me foi possível observar nem tão pouco realizar a preparação de algum.

Pela importância que considero ter, para a comunidade, pois representam uma forma de obtenção de produtos que não existem no mercado, pela sua especificidade e porque como não são largamente necessários, não são monetariamente aliantes para as indústrias farmacêuticas e por serem uma atividade que sempre esteve presente no cerne do farmacêutico, senti que foi um ponto fraco no meu estágio.

No entanto, as prescrições de medicamentos manipulados caíram em desuso no contexto da Farmácia Comunitária, pelo que durante os meses em que estive na FM só uma única vez me foi pedido a preparação de um.

3. Medicamentos de uso veterinário

Os medicamentos de uso veterinário eram pouco dinamizados pela farmácia, sendo poucos os produtos que estavam disponíveis e encontravam-se longe do alcance visual dos utentes, possivelmente por estas razões, eram pouco vendidos e procurados pelos utentes. Devido ao pouco aprofundamento deste assunto durante o MICF, nas poucas situações em que me eram solicitados e me era pedido aconselhamento, senti alguma dificuldade.

No entanto, durante o decorrer do meu estágio, a equipa da farmácia decidiu dinamizar a venda destes produtos, apostando em criar um linear, visível a qualquer utente que estivesse na farmácia e, apostou numa mais variada e completa gama de produtos disponíveis. Isto fez com que as vendas aumentassem e no fim do meu estágio já me sentisse mais confortável.

4. Conteúdos Programáticos do MICF

Como já referi anteriormente, considero que os conteúdos programáticos do MICF durante os 4 anos e meio de aprendizagem estão virados e designados para nos preparar para outras vertentes e saídas profissionais. Assim, durante o meu estágio curricular em farmácia comunitária senti algumas lacunas provenientes de uma formação pouco voltada para esta área de exercício profissional que emprega, como antes referido, grande parte dos farmacêuticos em Portugal.

Uma das dificuldades sentidas foi a falta de conhecimento do nome comercial dos medicamentos, que apesar de ser algo normal de não ser abordado, a falta deste conhecimento fez-se sentir durante o meu estágio. Assim como a pouca formação que os conteúdos programáticos dispõem no que diz respeito aos medicamentos veterinários. Existe apenas uma disciplina que trata esta área, disciplina esta que é abrangente, mas não é incisiva no que seria mais importante e essencial do ponto de vista do farmacêutico: os medicamentos e produtos que existem no mercado e como melhor aconselhar o nosso utente para cada caso.

No geral, os conteúdos programáticos do MICF são vastos nas diversas áreas importantes para a formação de um farmacêutico e para as diversas áreas de atuação deste,

mas existem algumas lacunas na formação. No entanto, o estágio curricular está inserido no programa do MICF e, portanto, é essencial para colmatar algumas falhas.

Oportunidades

1. Consultas de nutrição

A FM tem à disposição dos seus utentes consultas de nutrição inseridas no programa EasySlim[®], em que a nutricionista presta consultas de acompanhamento da dieta do programa, semanalmente. O programa EasySlim[®] aliado às consultas de nutrição, tem uma série de produtos e suplementos alimentares que estão disponíveis na FM.

Considero que as consultas de nutrição dinamizadas pela farmácia são uma ótima iniciativa pois cada vez mais o interesse pela imagem e pela saúde está a crescer nos portugueses e, portanto, é uma forma da farmácia estar ainda mais próxima dos seus utentes. Por outro lado, a farmácia cada vez mais tem de evoluir de acordo com as necessidades da população e, portanto, a existência das consultas e a venda dos produtos alimentares associados, é uma ótima forma de rentabilizar e melhorar a farmácia em si.

Considero que a existência das consultas de nutrição no local do meu estágio foi uma mais-valia, pois, o farmacêutico, mais do que agente do medicamento, deve ser agente de saúde e da promoção desta.

2. Novo sistema Sifarma[®]

Durante o meu estágio curricular tive a oportunidade de contactar e utilizar o novo sistema Sifarma[®], no módulo de atendimento, pois este encontrava-se disponível na FM. Este está a ser implementado nas farmácias de forma gradual pela Glintt, empresa que o desenvolveu.

Este sistema mais recente contempla novas funcionalidades e é consideravelmente mais moderno, pela apresentação, aspeto e também pela adição de pequenas opções e aplicações tecnológicas que o tornam mais intuitivo (por ser mais parecido com as aplicações e sites que estamos acostumados no dia-a-dia). Como tal, considero uma excelente oportunidade para as farmácias, facilita o trabalho do farmacêutico perdendo menos tempo com o sistema informático e ganhando mais tempo para responder às necessidades do utente que está a atender.

3. Cartão Saúde

A FM faz parte da rede de farmácias - Farmácias Portuguesas, pelo que tem implementado o Cartão Saúde. O Cartão Saúde permite a acumulação de pontos na aquisição de determinados serviços e produtos que não sejam MSRM, na relação de 1 € = 1 ponto. Permite ainda a acumulação de 1 ponto extra na primeira compra do dia, desde que superior a 3 €. Estes pontos podem ser utilizados para rebater diretamente em serviços ou produtos de Saúde e Bem-Estar, assim como MNSRM, constantes do Catálogo de Pontos Saúde. Deste Catálogo constam produtos que estão valorizados exclusivamente em pontos².

O Cartão Saúde na FM é bastante dinamizado, sendo muito utilizado e explicado aos utentes da farmácia e, portanto, consistiu numa oportunidade durante o meu estágio pois aprendi a utilizá-lo, rebatendo pontos, criando cartão a utentes, entre outros processos.

Ameaças

1. Pandemia COVID-19 – Interrupção de estágio

Durante o período em que decorreu o meu estágio curricular, todo o mundo foi assolado pela pandemia provocada pelo vírus SARS-CoV-2. Foi um período conturbado, caracterizado pela incerteza e mudança, pelo que afetou consideravelmente o meu estágio.

Numa primeira fase, em que a informação era escassa, o meu estágio manteve-se, mas assisti a uma mudança significativa no dia-a-dia da farmácia. Com o pânico criado pela situação a procura também mudou radicalmente, houve excessiva compra de elevadas quantidades de medicamentos e crescente aquisição de material de desinfeção e máscaras de proteção. Este período foi deveras difícil devido ao aumento do fluxo de trabalho e conseqüentemente menos aconselhamento farmacêutico era requerido. No entanto, contribuiu para um maior crescimento como estagiária, onde foi necessário ajudar a equipa da farmácia e ser mais proativa.

Após o estado de emergência ter sido decretado, a faculdade para salvaguardar os estudantes decidiu interromper os estágios durante este período.

Apesar da situação pandémica continuar, quando o estado de emergência foi levantado, regresssei à FM para dar continuidade ao estágio. Esta situação interferiu ainda com a minha formação académica na medida em que era expeável para além deste estágio curricular, a realização de outro na área de farmácia hospitalar. Este seria iniciado em maio, mas foi

cancelado. Perante este percalço, a FM prontamente mostrou-se disponível a permitir que eu fizesse a totalidade do estágio curricular em farmácia comunitária.

Resumindo, considero que, embora o aparecimento do vírus tenha sido a maior ameaça sentida durante o meu estágio, foi possível concluir a última etapa da minha formação académica, ainda que não nos termos previamente pensados e delineados.

2. Rotura de stocks

O país encara, atualmente, uma falha séria no fornecimento de determinados medicamentos às farmácias, pelos Distribuidores Grossistas (DG). Isto ocorre porque estes medicamentos se encontram esgotados nos laboratórios que os produzem ou porque os DG os estão a distribuir para outras entidades, muitas vezes por questões económicas, uma vez que obtêm margens de lucro mais aliciantes em entidades estrangeiras³. Assim, tanto uma situação como a outra, levam à rutura de *stocks* de medicamentos nas farmácias.

Estes medicamentos em falha podem não fazer diferença relevante no dia-a-dia da farmácia e dos utentes, pois por vezes são ruturas em *stocks* de genéricos facilmente colmatado o problema pela existência de opções igualmente válidas. Contudo, existem situações de rutura de *stocks* graves e que não são facilmente geridas. Atualmente, existem vários medicamentos nesta situação, nomeadamente o Victan[®], que tem como substância ativa Loflazepato de Etilo e é uma benzodiazepina, com atuação ao nível do sistema nervoso central sendo assim utilizada para a ansiedade e sintomas ansiosos.

Esta situação é a meu ver, uma ameaça pois o farmacêutico em relação a MSRM, como as benzodiazepinas são, só pode dispensar o que está indicado na prescrição médica, não podendo facilmente apresentar soluções para os utentes.

Conclusão

O estágio curricular é o culminar de toda a formação académica proporcionada pelo MICEF, pelo que assume extrema importância na formação completa de um futuro farmacêutico.

A farmácia comunitária é uma das áreas mais exploradas pelos farmacêuticos e durante o meu estágio, deparei-me com o quão importante é o papel do farmacêutico e o papel da farmácia para a população. Apesar de considerar que o farmacêutico não é devidamente reconhecido, principalmente em contexto de farmácia comunitária, continua a ser um agente de saúde importante junto da população que confia na sua opinião e aconselhamento.

A pandemia que vivemos e que durante o meu estágio assombrou a vida da população e continuou, infelizmente, até ao final deste, demonstrou que a farmácia e o farmacêutico são pontos de segurança e de suporte não só do SNS como também na sociedade em geral. Esta pandemia foi, sem dúvida, o maior desafio do meu estágio, pela incerteza que trouxe e porque me mostrou que a farmácia é essencial, quando uma crise como esta se abate nas nossas vidas.

O meu estágio curricular consistiu em 810 horas de aprendizagem e crescimento pessoal. Foi também marcado por diversas adversidades que foram gradualmente ultrapassadas. Tudo isto demonstrou-me no que consiste verdadeiramente a profissão que escolhi e que pretendo exercer num futuro próximo. Tenho perfeita consciência do papel que terei na sociedade, enquanto especialista do medicamento e, pretendo primar por ser profissional, apostando na formação contínua, tendo sempre como objetivo o melhor para o utente e, pela proximidade inerente, assumir um papel pedagógico sobre a importância da correta utilização dos medicamentos.

Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **OF estuda mercado de trabalho farmacêutico.** [Acedido a: 29/08/20]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/of-estuda-mercado-de-trabalho-farmaceutico/>
2. FARMÁCIAS PORTUGUESAS – **Questões mais frequentes.** [Acedido a: 20/07/2020] Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/questoes-mais-frequentes>
3. MANDIM, David – **Porque é que Portugal exporta tantos medicamentos – legal e ilegalmente?** Diário de Notícias (03/06/2019) [Acedido a: 01/08/2020] Disponível em: <https://www.dn.pt/pais/interior/porque-e-que-portugal-exporta-tantos-medicamentos---legale-ilegamente--11069506.html>



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Capítulo II

Monografia

**Disseminação de bactérias multirresistentes aos antimicrobianos no
ambiente de produção animal e impacto na saúde pública**

Orientado pela Professora Doutora Eduarda Silveira

Abreviaturas

AMR	<i>Antimicrobial resistance</i> (resistência antimicrobiana)
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
EGM	Elementos Genéticos Móveis
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESVAC	<i>The European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drugs Association</i>
MDR	<i>Multidrug resistant bacteria</i> (bactéria multirresistente)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PDR	<i>Pandrug Resistant Bacteria</i> (bactéria pan-resistente)
THG	Transferência Horizontal de Genes
UE	União Europeia

Resumo

Durante décadas, os antibióticos foram vistos como medicamentos milagrosos e contribuíram, de forma indiscutível, para a diminuição das taxas de mortalidade. Contudo a sua utilização abusiva nas medicinas humana e veterinária, nomeadamente no ambiente de produção animal, onde foram utilizados como promotores de crescimento até 2006, contribuiu para o surgimento exponencial da multirresistência bacteriana (MDR) e para a sua disseminação entre os diferentes nichos. O aparecimento de estirpes pan-resistentes (PDR) tem colocado em causa a eficácia de todas as alternativas terapêuticas, atualmente, disponíveis. Assim a resistência aos antimicrobianos (AMR) é considerada um dos maiores riscos e desafios do séc. XXI em termos de saúde pública mundial.

Palavras-chave: antimicrobianos, resistência bacteriana, produção animal, saúde pública.

Abstract

For decades, antibiotics have been seen as miracle drugs and have undoubtedly contributed to the decrease in mortality rates. However, its abusive use in both human and veterinary medicines, specifically in animal production settings where have been used as growth promoters until 2006, contributed to the exponential emergence of bacterial multidrug resistance (MDR) and it is spread among different niches. The emergence of pan-resistant strains (PDR) has called into question the effectiveness of all currently available therapeutic alternatives. Consequently, antimicrobial resistance (AMR) is considered one of the greatest risks and challenges of the XXI century in terms of global public health.

Keywords: Antimicrobials, bacterial resistance, animal production, public health.

I. Introdução

Durante séculos, as doenças infecciosas foram uma das principais causas de morte, levando por vezes, a epidemias e, conseqüentemente elevadas taxas de mortalidade¹. A descoberta e uso de antimicrobianos contribuiu significativamente para um aumento da esperança média de vida, tornando-os vitais para o Homem². Contudo, a “luta” contra as doenças infecciosas está longe de estar ganha. Após a “euforia” inicial da descoberta de novos antimicrobianos, percebeu-se que as bactérias eram capazes de desenvolver, adquirir e transmitir entre si vários mecanismos de resistência a estes compostos¹.

A OMS reconhece a AMR como uma das três maiores ameaças à saúde pública. O uso de antimicrobianos, particularmente no ambiente de produção animal, que posteriormente será parte integrante da cadeia alimentar, tem sido um dos fatores que mais contribuiu para o aumento da resistência a estes compostos. A vigilância no uso destes compostos em particular no ambiente de produção animal, assim como a monitorização da prevalência da AMR são necessárias para controlar o impacto destes compostos na saúde pública³. Em virtude de nas últimas décadas se terem atingido níveis preocupantes, tornando-se assim um dos grandes problemas que o mundo enfrenta atualmente, podendo ameaçar o fim de uma era⁴.

Foi objetivo deste trabalho fazer uma revisão bibliográfica sobre o impacto da utilização dos antimicrobianos no ambiente de produção animal e, conseqüentemente, na saúde pública.

I.1. Perspetiva histórica sobre a descoberta dos antibióticos e sua utilização

Durante anos, o Homem procurou respostas sobre a causa de inúmeras doenças infecciosas, que assolavam as populações. O facto de não haver resposta para doenças provocadas por bactérias levou a que estas fossem clinicamente incontroláveis e originassem epidemias como a praga de Atenas (431 AC)⁵ ou a Peste Negra - a pandemia mais devastadora na História Universal até aos nossos dias⁶.

Durante o século XVI, o médico Aureolus Paracelsus usou compostos de antimónio e derivados de mercúrio no tratamento geral de infeções e no tratamento da sífilis, respetivamente⁷. Em 1546, Girolamo Fracastoro referia que existiam partículas impercetíveis “parecidas com sementes”, contudo transmissíveis, mas só séculos mais tarde foi provado que as bactérias faziam parte destas partículas⁸.

No século XVII, Thomas Sydenham utilizou a casca de cinchona no tratamento da malária, descobrindo-se apenas em 1920 que a quinina era o princípio ativo presente⁷.

Em 1840, Ignazz Semmelweis, médico numa maternidade em Viena, observou a relação causa-efeito entre o ato médico e as infeções ginecológicas em mulheres durante o período de gestação, pois médicos vindos diretamente das salas de autópsicas para as salas de parto, sem lavagem e/ou desinfecção das mãos e sem mudança de bata, transmitiam bactérias dos cadáveres para as pacientes, provocando febre puerperal. Instituiu assim, em ambiente hospitalar, medidas sanitárias como a lavagem das mãos do pessoal médico após contacto com os doentes e mudanças de batas. Estas medidas contribuíram para que as infeções diminuíssem em cerca de 2/3⁷.

Posteriormente, em 1867, Joseph Lister introduz a assepsia no ato cirúrgico, utilizando soluções de fenol, contribuindo para o decréscimo da incidência de infeções⁷. Também durante a segunda metade do século XIX, o físico francês Casimir Davaine demonstrou que inoculando o sangue de animais infetados com “anthrax” em animais saudáveis provocava doença. Durante este período temporal, também o químico e bacteriologista francês Louis Pasteur postulou a “Teoria Germinativa” das doenças infecciosas, contribuindo para um melhor entendimento da sua causa. As descobertas de Robert Koch foram também importantíssimas, nomeadamente os quatro postulados de Koch, pois permitiram estabelecer a relação causal entre a doença e os microrganismos, tendo demonstrado que *Bacillus anthracis* era o agente etiológico do carbúnculo^{7:8}.

Assim, analisando esta cronologia, verificamos que a descoberta dos antibióticos veio revolucionar a História da Medicina Moderna⁹.

O termo antibiótico foi definido, em 1947, como “uma substância química, produzida por microrganismos, com a capacidade de inibir o crescimento, ou mesmo destruir bactérias e outros microrganismos”¹.

O termo foi também descrito como a “ação antagonista entre diferentes microrganismos” por exemplo, *fungi versus* bactéria e bactéria *versus protozoa*. Posteriormente, o termo antibiótico foi utilizado para descrever a produção de metabolitos secundários por bactérias e *fungi*, os quais possuíam a capacidade de inibir o crescimento (atividade bacteriostática) ou induzir a morte (atividade bactericida) bacteriana ou fúngica. Atualmente, o termo é mais abrangente remetendo para as moléculas em si e para o seu alvo de ação bacteriano⁸.

O primeiro antibiótico descoberto foi o ácido micofenólico e teve origem a partir de microrganismos presentes na natureza. Foi descrito pelo físico e microbiologista italiano Bartolomeo Gosio em 1893, sendo que este antibiótico foi isolado de *Penicilium glaucum*, e

descrito como um sólido cristalino durante o estudo da *pellagra*. Na altura, foi demonstrado que este antibiótico inibia o crescimento de *Bacillus anthracis*, mais tarde descobriram-se as suas propriedades antivirais, antifúngicas, anti-tumorais e antipsóricas⁸. Considera-se que o verdadeiro início da quimioterapia eficaz ocorre com Paul Ehrlich, em 1896, ao utilizar um composto de arsénio, salvarsan, no tratamento da sífilis⁷.

Em plena euforia da quimioterapia, onde doenças infecciosas eram tratadas com compostos químicos, um acontecimento accidental, em 1928, revolucionou o tratamento destas doenças. Sir Alexander Fleming, bacteriologista, descobriu numa placa de petri com colónias de *Staphylococcus aureus* a presença de um fungo contaminante, *Penicillium notatum*. Observou assim que na vizinhança da colónia do fungo, as colónias de *S.aureus* se encontravam lisadas. Sir Alexander Fleming concluiu que o fungo excretava uma substância antiestafilocócica, mais tarde designada como penicilina. Estava, portanto, descoberto o primeiro composto, produzido por um fungo do solo, que apresentava propriedades antibacterianas⁷.

Durante a primeira metade do século XX, continuou a haver avanços significativos na descoberta de novos antimicrobianos⁸. No final dos anos 50 e 60, com a evolução das técnicas de fermentação e da síntese química, novas moléculas surgiram (Figura 1). A descoberta dos antibacterianos é assim considerada um dos maiores avanços da medicina no século XX⁷.

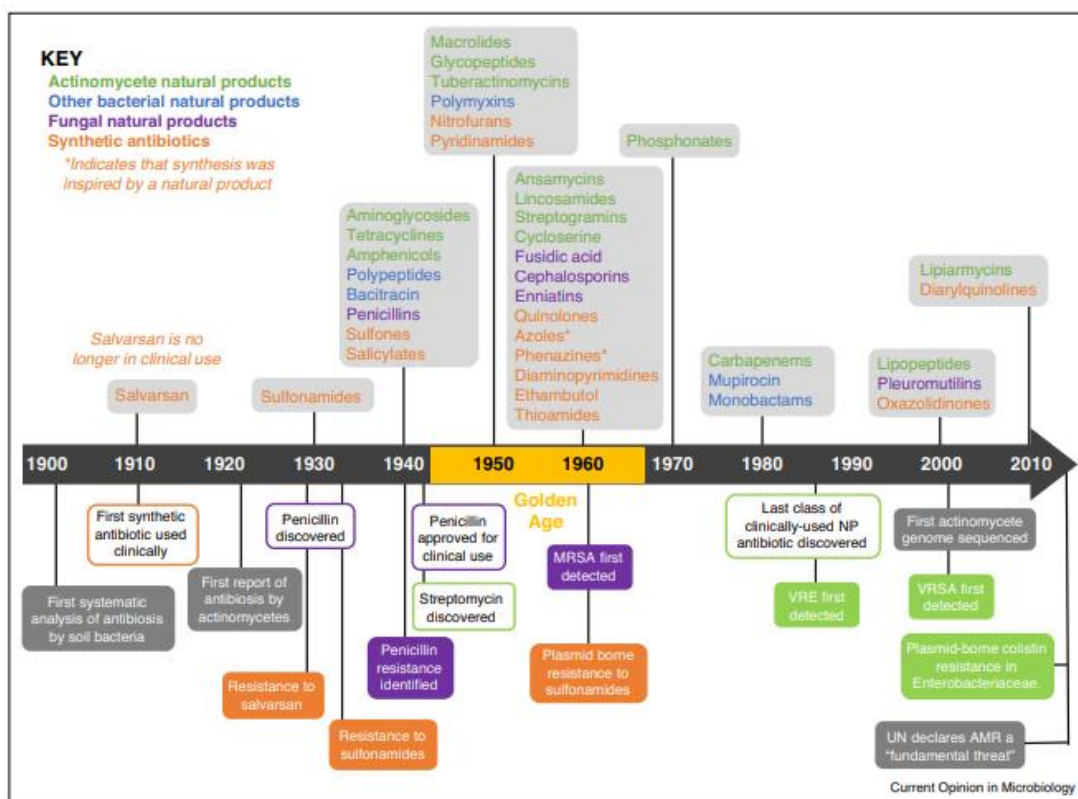


Figura 1 - Evolução da descoberta de antibióticos ao longo do tempo. (Adaptado de ¹⁰)

I.2 Classificação dos antibacterianos mediante o seu mecanismo de ação

Em 1928, com a descoberta da Penicilina deu-se início a uma nova era da Medicina Moderna, tendo-se posteriormente descoberto vários compostos com atividade microbiana produzidos por microrganismos (Tabela 1). Em 1942, Waksman criou o termo antibiótico para denominar todos os compostos naturais produzidos por microrganismos, que inibiam o crescimento microbiano ou com efeito microbicida. Atualmente, o termo antibiótico engloba também todos os compostos naturais ou de síntese com propriedades de antibiose⁷.

Tabela 1 - Antibacterianos e a sua origem microbiana (Adaptado de ⁷)

Grupo de Microrganismos	Género e/ou espécie de microrganismos produtores de antibacterianos	Antibacterianos
Fungo	<i>Penicillium chrysogenum</i>	Penicilina G e V
	<i>Penicillium notatum</i>	Penicilina G e V
	<i>Acremonium chrysogenum</i>	Cefalosporina C
Actinomycetes	<i>Streptomyces spp.</i>	Canamicina, tetraciclina, tobramicina, estreptomycin, oxitetraciclina, vancomicina, rifampicina, estreptograminas
	<i>Streptomyces cattleya</i>	Imipenemo
	<i>Streptomyces clavuligerus</i>	Ác. Clavulâmico
	<i>Micromonospora purpurea</i>	Gentamicina
	<i>Actinoplanes teichomyceticus</i>	Teicoplanina
	<i>Nocardia spp.</i>	Cefamicina
	<i>Nocardia uniformis</i>	Nocardicina
Bactérias	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	Mupirocina
	<i>Bacillus brevis</i>	Gramicidina
	<i>Bacillus subtilis</i>	Bacitracina
	<i>Bacillus polymyxa</i>	Polimixia B
	<i>Chromobacterium violaceum</i> e <i>Gluconobacter spp.</i>	Monobactamos

As bactérias que produzem compostos antimicrobianos necessitam de autoproteção de modo a evitar que elas próprias sofram o efeito bactericida destes compostos, assim possuem mecanismos, que lhes permite sobreviver aos metabolitos secundários, enquanto

que os fungos são naturalmente imunes a estes pois têm uma estrutura eucariota⁷.

Existem várias moléculas de antibacterianos com diferentes mecanismos, que permite a sua divisão em grupos distintos, designados por classes ou famílias (Tabela 2), e que vão explorar as diferenças estruturais entre a célula bacteriana (procariota) e as células do Homem e outros animais (eucariota). Cada classe/família de antibacterianos atua num alvo específico da célula bacteriana a fim de exercer as suas propriedades antimicrobianas, bactericida ou bacteriostática⁷.

Tabela 2 - Classificação de classes de antibacterianos por atuação no local alvo.
(Adaptado de ⁷)

<p>Antiparietais (inibidores da síntese do peptidoglicano).</p>	<p>Fosfomicina D-cicloserina Bacitracina (polipeptídeo) Vancomicina e teicoplanina (glicopeptídeos) B-Lactâmicos</p>
<p>Antimembranares (inibição da função da membrana celular, comprometendo a sua permeabilidade).</p>	<p>Polimixinas Tirotricina Gramicidina Daptomicina</p>
<p>Inibidores da síntese proteica (Inibição dos mecanismos de transcrição ou tradução da síntese proteica).</p>	<p>Aminoglicosídeos-aminociclitolis Espectinomomicina Tetraciclina Gliciliclinas Cloranfenicol Macrólidos Lincosamidas Estreptograminas Mupirocina Ácido Fusídico Oxazolidonas Cetolidos Evernimicina</p>
<p>Inibidores da síntese de ácidos nucleicos (Podem atuar no DNA, inibindo a síntese de RNA, ácido tetrahidrofólico, alterar a estrutura dos ácidos nucleicos, ou reduzir a formação de nucleotídeos).</p>	<p>Rifampicina Metronidazol Quinolonas</p>
<p>Antimetabolitos (Inibição da biossíntese de co-factores folato, comprometendo a formação de ácidos nucleicos e proteínas).</p>	<p>Sulfonamidas Trimethoprim PAS</p>
<p>Nitrofuranos (Inibição da acetilcoenzima A, DNA, RNA, e parede celular).</p>	<p>Nitrofurantoína</p>

I.3 Resistência bacteriana aos antimicrobianos como mecanismo de adaptação

Com a descoberta da penicilina, em 1928, iniciou-se a História Moderna da Medicina e, nas décadas seguintes, a *era de ouro* da antibioterapia devido à descoberta de novos antibacterianos, atingindo o seu apogeu nos anos 50 (1945-1975). A partir daí assistiu-se a um declínio na descoberta e desenvolvimento de novos compostos, o que combinado com o gradual aumento da resistência bacteriana a estes compostos, culminou na crise atual^{10; 11}. Assim, após um tão curto espaço temporal, observou-se a perda de eficácia terapêutica destes, em inúmeras infecções causadas por bactérias MDR ou mesmo PDR. É então importante analisar como é que em tão pouco tempo os antibacterianos perderam a sua eficácia. Devendo entender-se e analisar a capacidade de adaptação dos microrganismos à presença destas moléculas^{2; 8}.

A AMR foi descrita pela primeira vez em 1940 em *Bacillus coli*, atualmente com a designação de *Escherichia coli*, por Abragam e Chain, pouco depois do início do uso da penicilina^{12; 13}. A AMR ocorre sempre que as bactérias têm a capacidade de sobreviver quando expostas a concentrações destes compostos, as quais normalmente inibiriam o seu crescimento ou causariam a sua morte celular. A resistência pode ser considerada um processo natural, quando as bactérias se encontram num determinado ambiente na presença de outros microrganismos produtores de metabolitos secundários com atividade antimicrobiana, ou quando as próprias também os produzem. Em ambas as circunstâncias, ocorre a expressão de genes, que medeiam mecanismos de resistência permitindo, deste modo, escapar à toxicidade desses compostos⁹.

A maioria dos antibacterianos derivam ou foram produzidos a partir de um grupo de bactérias que habitam no solo designadas *Actinomycetes*. Estes organismos estão diretamente relacionados com a produção de metabolitos secundários incluindo antimicrobianos como estreptomicina, tetraciclina, cloranfenicol, eritromicina e vancomicina (Tabela I). Sabe-se que estes microrganismos são resistentes aos antimicrobianos que produzem, pois caso não fossem sucumbiriam aos seus próprios metabolitos, como já referido anteriormente. Assim, os microrganismos produtores destes compostos terão sido os primeiros a expressar grande parte dos genes de resistência a antibacterianos, que circulam hoje na prática clínica^{2; 14}.

A AMR comporta duas formas: a resistência natural ou intrínseca e a resistência adquirida. A resistência natural ou intrínseca significa que a bactéria é resistente aos antibacterianos por peculiaridades da célula, que impede que a molécula destes compostos se

ligue ao local alvo, esta resistência é mediada por genes cromossomais e encontra-se associada às características fisiológicas e estruturais da bactéria. Normalmente estas características são partilhadas por todos os microrganismos do mesmo género ou espécie^{13; 15; 16}. Um exemplo deste tipo de resistência é evidenciado por antibacterianos com elevado peso molecular, como a vancomicina e a bacitracina, que não conseguem ultrapassar a membrana das bactérias Gram-negativo e, portanto, estas são naturalmente resistentes a estes compostos^{7; 13; 17}. Quanto à resistência adquirida, esta refere-se a uma ou várias estirpes, que adquirem resistência a um ou mais antibacterianos, aos quais anteriormente eram suscetíveis, através da transferência ou captação de DNA exógeno, portador de genes de resistência a esses compostos⁷.

As bactérias podem adquirir genes de resistência aos antibacterianos de duas formas: através da transferência vertical e/ou horizontal¹⁵.

A aquisição de genes verticalmente ocorre por mutação espontânea tratando-se de uma alteração genética, que ocorre naturalmente sem ser resultado de uma exposição a compostos mutagénicos, mas sim, como consequência de um erro após replicação do DNA, durante a divisão celular. Ocorre na frequência de 10^{-7} e 10^{-9} por divisão celular, dependendo do tipo de bactéria e ambiente em que esta se encontra, sendo que estas mutações são extremamente raras. As mutações podem afetar o local alvo de ação do composto antibacteriano e os seus genes regulatórios¹⁵. O mais comum é a ocorrência de uma única mutação assim que uma substância antimicrobiana é introduzida, como é descrito em *Campylobacter* spp. quando exposta a quinolonas e macrólidos^{13; 15; 18}. Uma bactéria que tenha sofrido mutações e se torne portadora de genes de resistência aos antimicrobianos, irá transmitir às suas células filhas esse mecanismo de resistência através da transferência vertical. Assim, a utilização de compostos antimicrobianos pode contribuir para a seleção de bactérias resistentes aos antimicrobianos e para a sua disseminação através de um mecanismo de seleção natural¹⁸.

Por sua vez, a transferência horizontal de genes (THG) ocorre quando os genes de uma célula dadora são transferidos para uma célula recetora, tratando-se de um processo independente do evento reprodutivo^{13; 18}. A THG pode ocorrer por três mecanismos distintos: transformação, transdução e conjugação. A transformação é um processo em que há captação de DNA livre por uma célula bacteriana competente; a transdução é quando ocorre mobilização de DNA de uma célula bacteriana para outra através de um bacteriófago e a conjugação é o processo em que há transferência de DNA de uma célula dadora para uma célula recetora por contacto entre ambas^{13; 18; 19}. A THG apresenta elevada relevância para a emergência e disseminação de resistências entre as populações bacterianas^{13; 20}.

Atualmente é aceite, na comunidade científica internacional, que a utilização de antimicrobianos no ambiente de produção animal quer com os objetivos de efeito terapêutico ou não terapêutico, contribuiu para o aumento da AMR, pois esta tem a capacidade de se disseminar entre nichos através da THG mediada por elementos genéticos móveis (EGM)¹¹. O que pode constituir risco direto e/ou indireto na segurança alimentar. O risco direto está relacionado com a presença de bactérias patogénicas portadoras de genes resistência aos antimicrobianos nos alimentos e que podem ser transmitidas ao consumidor por ingestão ou contacto, causando doença. O risco indireto está relacionado com a transferência horizontal de EGM, portadores de genes de resistência aos compostos antimicrobianos a partir de bactérias não patogénicas para bactérias patogénicas, o que pode ocorrer em diversos pontos da cadeia alimentar: ambiente de produção animal, equipamentos da indústria alimentar, alimentos e consumidor final. A transferência de genes de resistência bacteriana entre o Homem, animais e ambiente encontra-se diretamente relacionada com o contacto entre as populações e os seus diferentes nichos¹³.

Os compostos antimicrobianos atuam na célula procariota em detrimento da eucariota devido às diferenças de organização estrutural, tendo como alvo de ação estruturas específicas da célula bacteriana: parede celular, membrana celular, síntese proteica, ácidos nucleicos e metabolitos (Figura 2), por outro lado as bactérias ao adquirirem genes de resistência às diferentes classes de antimicrobianos apresentam um ou mais mecanismos, em simultâneo ou não, de resistência a estes compostos através da alteração do local alvo, inativação enzimática, impermeabilização da membrana e presença de bombas de efluxo (Figura 2)¹³.

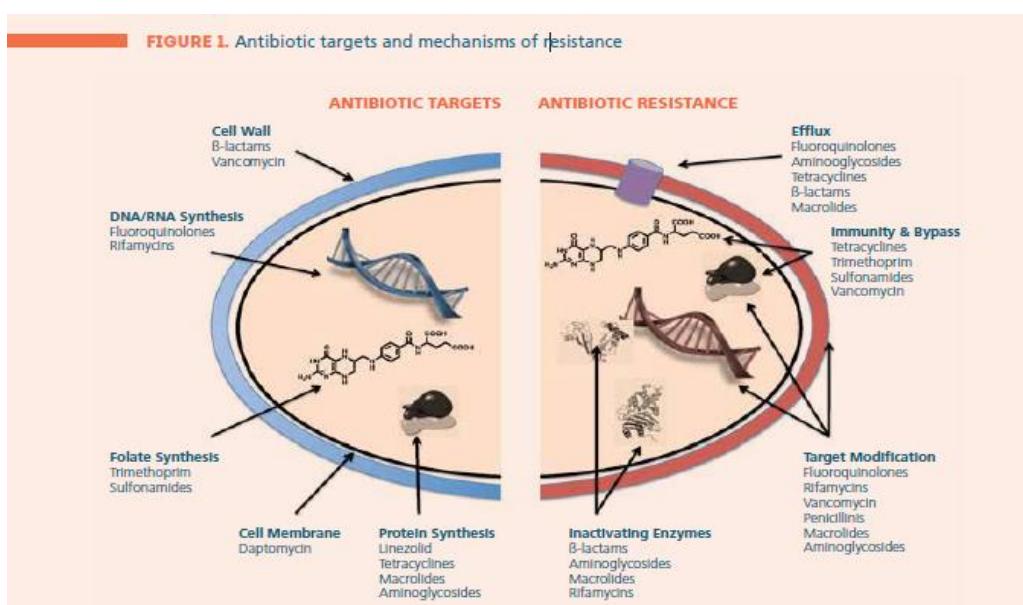


Figura 2 – Locais alvo de atuação de diferentes classes de antibacterianos e mecanismos de resistência bacterianos¹³

2. Antibacterianos como promotores de crescimento animal

A resistência bacteriana aos antimicrobianos é uma ameaça à saúde pública mundial, sendo que põe em causa importantes procedimentos médicos como cirurgias, incluindo transplantes e ainda terapias contra o cancro que envolvem imunossupressão²¹. Nos Estados Unidos da América (EUA) todos os anos, há no mínimo dois milhões de infeções relacionadas com este flagelo e pelo menos vinte e três mil mortes causadas direta ou indiretamente por bactérias MDR a antimicrobianos²². Na Europa, estima-se que ocorram, anualmente, mais de seiscentas e setenta mil infeções devido a estas estirpes e aproximadamente trinta e três mil mortes. Estima-se ainda que estas infeções custem mais de 1 bilião de euros aos sistemas de saúde europeus²³.

O uso massivo de antimicrobianos é considerado, atualmente, um dos fatores que mais contribui para a resistência bacteriana. Sabendo que os mesmos compostos antimicrobianos são utilizados quer em Medicina Humana, quer em Medicina Veterinária, que inclui também o ambiente de produção animal. Observa-se um consenso generalizado na comunidade científica que o uso generalizado destes compostos em diferentes contextos, contribui para a seleção e disseminação de bactérias resistentes a estes compostos, contudo não é clara a contribuição exata de cada atividade²².

Então para sabermos qual a relação específica entre o uso de agentes antimicrobianos e a seleção e disseminação de bactérias portadores de genes de resistência aos mesmos, é necessário ter acesso a informação sobre a prescrição e consumo destes compostos. Isto inclui descrições sobre o uso destes na prática clínica e em todos os setores relacionados com a cadeia alimentar²⁴.

Nos animais, os antibacterianos podem ser utilizados quer em terapêutica e/ou profilaxia (Tabela 3). No ambiente de produção animal, os animais doentes podem ser tratados individualmente, mas é mais eficaz tratar grupos inteiros através de administração de antimicrobianos na água ou alimento. Há contudo ambientes de produção animal como avicultura ou aquacultura em que a terapêutica é administrada aos indivíduos como um todo, não havendo a possibilidade de tratamento individual²⁵. É ainda de referir, procedimentos como o tratamento profilático em massa, que tem por objetivos o tratamento de um grupo de animais doentes e a prevenção da doença nos não doentes²⁵.

Tabela 3 - Tipos de administração de antimicrobianos no ambiente de produção animal. (Adaptado de ²⁵)

Tipos de uso	Fim	Administração da medicação	Administração individual ou grupo
Terapêutico	Terapia	Injeção, alimentação, água	Individual ou em grupo
Metafilático (Tratamento dos animais em risco. Previne a população em causa da disseminação do agente infeccioso. É administrada assim que alguns indivíduos adoecem).	Profilaxia da doença, terapia	Injeção, alimentação, água	Grupo
Profilático (Previne o indivíduo ou a população antes da doença ocorrer).	Prevenção da doença	Alimentação	Grupo
Subterapêutico	Promoção do crescimento	Alimentação	Grupo
	Eficiência da alimentação	Alimentação	Grupo
	Profilaxia da doença	Alimentação	Grupo

2.1 Classes de antimicrobianos outrora utilizados como promotores de crescimento animal

A utilização de compostos antimicrobianos em animais, que mais controvérsia causou foi, sem dúvida, enquanto promotores de crescimento. Isto contribuía para a seleção de bactérias portadoras de genes de resistência a estes compostos, sendo ainda de referir, que estavam implícitos fatores económicos. Os compostos antimicrobianos como promotores de crescimento, constituem uma grande preocupação no que respeita à promoção e desenvolvimento de AMR, pois estes eram administrados a grupos inteiros de animais, usualmente por longos períodos de tempo e muitas vezes em doses subterapêuticas, condições que favoreciam a seleção e disseminação de bactérias resistentes quer para o restante ambiente de produção animal quer para o ambiente propriamente dito, atingindo o Homem. O tempo de exposição aos antimicrobianos, quando utilizados para este fim é tão exagerado (normalmente duas semanas) que, por exemplo, em frangos esse período perfaz metade do seu tempo de vida (36 dias)^{11,24, 25}.

Nos EUA, após a II Guerra Mundial, o uso de antibacterianos cresceu soberanamente no ambiente de produção animal, provocado em grande parte, pela necessidade do aumento da produção e porque estes compostos permitiam uma gestão mais eficiente das doenças infecciosas. Após começarem a surgir as primeiras correlações entre o uso abusivo destes compostos e o aumento da resistência aos antimicrobianos, a União Europeia (UE) banuiu o uso destes compostos enquanto promotores de crescimento animal, em 2006²⁵. Contudo a *Food and Drugs Association* (FDA) implementou medidas restritivas gradualmente e só em 2017, banuiu na totalidade o uso dos antibacterianos para este fim²⁷.

2.2. Medidas proibitivas da utilização de antimicrobianos enquanto promotores de crescimento animal

Os médicos veterinários têm um papel deveras importante no controlo da utilização dos antimicrobianos no ambiente de produção animal. Estudos têm evidenciado grandes diferenças entre países quanto ao uso destes compostos para esse fim. Em grande parte, isto deve-se às diferenças culturais, políticas e sociais²⁸.

Desde 1969, são demonstradas preocupações quanto ao uso destes compostos como promotores de crescimento animal conforme relatório do Reino Unido, *Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry*. Contudo só após duas décadas é que alguns países europeus adotaram medidas restritivas para a utilização destas moléculas enquanto promotores de crescimento animal. A Suécia e a Dinamarca foram os países pioneiros na adoção de medidas deste cariz: em 1986, a Suécia proibiu o uso de antibacterianos como promotores de crescimento e em 1995, a Dinamarca proibiu a utilização dos dois antibacterianos mais usados, avoparcina e virgiamicina. Em 1997, a UE banuiu o uso da avoparcina e em 1999, os restantes quatro antibacterianos usados como promotores de crescimento animal foram igualmente banidos. No ano de 2006, todos os antimicrobianos com esta finalidade estavam proibidos em toda a Europa²⁹. Estas medidas foram tomadas com base na crescente preocupação da comunidade científica, relativamente ao aumento das taxas de resistência a estes compostos em ambiente de produção animal, que promovia a disseminação das bactérias portadoras de genes de resistência aos antimicrobianos para outros nichos colocando em risco a saúde pública. Uma análise realizada em *Enterococci* em amostras de aves de capoeira colhidas antes e depois da proibição do uso de avoparcina mostrou que a prevalência de *Enterococci* resistentes à vancomicina diminuiu após a proibição do uso da avoparcina²². Após a adoção destas restrições e passados alguns anos observou-se, na Dinamarca, uma diminuição de resistência à avoparcina, macrólidos e virgiamicina entre

Enterococci. Ainda assim a resistência à vancomicina em *Enterococcus faecium* manteve-se persistente em frangos e suínos de cultura intensiva³⁰. Apesar de tudo, no geral, observou-se, na Dinamarca, uma diminuição considerável das resistências a partir do ano 2000, pois a proibição do uso destes antibacterianos para este fim foi implementada em 1997, ou seja, mais cedo do que nos restantes países Europeus^{22; 30}.

Mesmo com evidências de diminuição da AMR devemos ainda realçar que, após a proibição na Suécia, a produção de suínos nunca recuperou a nível nacional. Na Dinamarca, a morbidade e mortalidade também em ambiente de suinicultura, associada a infeções entéricas, aumentou em cerca de 11% e em Espanha, desde a proibição destes promotores de crescimento, aumentou a mortalidade e também baixou significativamente o peso dos seus animais, entre outros exemplos evidenciados em toda a Europa³⁰.

Contudo logo após o início das restrições na utilização de antibacterianos como promotores de crescimento animal, houve um aumento significativo do volume de vendas destes compostos com o propósito de terapêutica em Medicina Veterinária por toda a UE. Na Dinamarca, o aumento de antibacterianos para uso terapêutico aumentou de 48 toneladas em 1996, para 94 toneladas em 2001, evidenciando que os antimicrobianos prescritos para uso terapêutico tiveram um elevado aumento logo após as restrições na sua utilização enquanto promotores de crescimento animal. A maioria dos antibacterianos envolvidos neste aumento foram tetraciclina (116% em ambiente de suinicultura), macrólidos e lincosamidas (88%) e aminoglicosídeos (68%)³⁰.

Em relação a outras medidas tomadas com vista à redução do uso de antimicrobianos em ambiente de produção animal, cada país da UE tomou diferentes medidas ao longo do tempo. Desde 1996, que a Dinamarca implementou um programa de vigilância de consumo e AMR em ambiente de produção animal, elaborando relatórios detalhados anualmente. O sucesso da Dinamarca é atribuído à estreita colaboração entre a indústria da produção animal, veterinários, investigadores e governo. Desde 2010, que a Holanda adotou uma iniciativa similar à da Dinamarca, seguida de outros países europeus como Bélgica, França, Suécia e o Reino Unido³¹.

Houve ainda medidas adicionais implementadas como medidas de biossegurança aumentada, vacinação, melhorias na qualidade da alimentação dos animais, testes de diagnóstico regulares, entre outros³¹.

Num elevado número de países em que estes procedimentos foram adotados, o contributo para a redução do uso de antimicrobianos no ambiente de produção animal foi

significativo. Na Bélgica, por exemplo, foram introduzidos objetivos, a atingir até 2020, que incluíam uma redução de 50% na utilização destes compostos relativamente a 2011, 75% de redução em antimicrobianos considerados de uso crítico importante (CIA - *Critical Important Antimicrobials*) e 50% de redução em animais para consumo. Na Alemanha, por exemplo, apenas com a introdução de *benchmarking* (avaliação comparativa), sem objetivos iniciais implementados, verificou-se efetiva na redução do uso destes compostos³¹.

Uma revisão detalhada conhecida como “*the RONAFa opinion*” foi publicada em 2017 pela EMA (*European Medicines Agency*) e pela EFSA (*European Food Safety Authority*) com o objetivo de endereçar a necessidade de diminuir o uso de agentes antimicrobianos na UE. Esta revisão foi motivada pelos resultados do projeto ESVAC (*The European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*), após as iniciativas de alguns países terem tido sucesso na diminuição do consumo de antimicrobianos na produção animal e de também, após ter sido evidenciado neste relatório as diferenças entre países no que toca ao uso destes compostos. Assim foram recomendadas medidas integradas estrategicamente e também a eficácia da monitorização de uso de antimicrobianos e de bactérias portadoras de resistência a estes compostos. Também se evidencia o importante papel que governos, indústrias, profissionais de saúde, investigadores e consumidores têm nesta matéria³².

3. Disseminação de bactérias na cadeia alimentar

Atualmente, os programas de vigilância encontram-se dirigidos para um todo, que engloba a cadeia alimentar, animais, pessoas e ambiente numa política de *One Health*, tendo como objetivo monitorizar a evolução da AMR¹⁸. Este é um esforço coletivo, que envolve todos os profissionais das ciências da saúde para alcançar a meta de uma saúde global. Os fatores determinantes da AMR, como já anteriormente referido, estão direta e indiretamente relacionados com o uso abusivo destes compostos nos diversos setores, pois a maioria das classes de antimicrobianos utilizadas para tratar infeções bacterianas em humanos também o são em animais, assim tornou-se uma prioridade global adotar uma política *One Health*²⁶.

3.1 *Campylobacter* spp.

O género *Campylobacter* é um agente etiológico de gastroenterites transmitidas aos humanos através dos alimentos. Esta infeção é chamada de *campylobacteriosis* e é maioritariamente causada pelas espécies *C. jejuni* (cerca de 90%) e *C. coli* (cerca de 10%)^{18; 33}. Em 2016, mais de 200 000 pessoas foram infetadas com este género bacteriano na UE, assim

este agente etiológico ocupa o primeiro lugar nas infecções bacterianas transmitidas por alimentos. Os sintomas clínicos incluem diarreia, febre, dor abdominal e perda de peso^{18; 34}. Apesar da gastroenterite ser o principal sintoma desta infecção, esta bactéria tem sido associada com outras patologias como o Síndrome de *Guillain Barré*²⁹.

Geralmente, no tratamento desta infecção são utilizadas quinolonas e particularmente macrólidos, sendo este o antimicrobiano de eleição. Em casos de septicemia ou infecção sistêmica, utilizam-se aminoglicosídeos por via intravenosa²⁹.

Em relação às quinolonas, nas últimas duas décadas, houve um rápido aumento na resistência à ciprofloxacina. De acordo com a EFSA, na EU, entre 60,8% isolados de *C.jejuni* e 70,6% de *C.coli* eram resistentes à ciprofloxacina^{18; 35}. Alguns estudos justificam estas percentagens de resistência com o uso destes antimicrobianos no ambiente de produção animal, em especial em aves de capoeira. Na UE, os níveis de resistência à ciprofloxacina em amostras de aves, nomeadamente músculo (65,6% *C.jejuni* e 85,8% *C.coli*), tem vindo a tornar-se preocupante, sendo que atualmente se estima que mais de 30% das infecções por *Campylobacter* em humanos esteja associada ao consumo de carne de aves³⁵.

No caso da resistência à eritromicina, as percentagens detetadas na UE foi baixa para isolados *C.jejuni* (1,5%) e moderadamente alta para *C.coli* (14,4%)²⁹. Nos EUA, têm vindo a ser reportadas percentagens mais elevadas, tanto para *C.coli* (14,5%), como para *C.jejuni* (5,9%)³⁵.

Campylobacter spp. apresenta mecanismos de resistência intrínseca a diferentes classes de antibacterianos, que são inerentes à bactéria, contudo também apresenta resistência adquirida através de mecanismos relacionados com mutações e THG²⁹.

3.2 *Samonella* spp.

Salmonella entérica não-tifoide é a causa mais frequente de doença relacionada com bens alimentares tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento, apresentando sintomas febris e outros sintomas gastrointestinais e também manifestações sistémicas, por vezes severas. Estimando-se que ocorram cerca 93,8 milhões de casos e 155 000 mortes por ano em todo o mundo³⁶. Dados publicados pela EFSA, em 2016, indicam que os serotipos com maior prevalência foram *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium* e *S. Typhimurium* monofásica, representando cerca de 70,3% de 67,418 casos confirmados de infecções em humanos³⁵.

Salmonella tem apresentado um aumento crescente de resistências, incluindo perfis MDR, que se encontram associados ao aumento da taxa de mortalidade, risco de infecção e internamento hospitalar. Estudos têm descrito isolados clínicos com elevados níveis de resistência a sulfonamidas, tetraciclinas e ampicilina. No que diz respeito a dados sobre estirpes MDR na Europa, os níveis mais elevados estão associados a *S.Typhimurium*³⁵.

3.3 *Escherichia coli*

Escherichia coli faz parte do microbiota do Homem e da maioria dos mamíferos de sangue quente³⁷. Contudo algumas estirpes são agentes etiológicos de infeções graves na corrente sanguínea e trato urinário³⁷. Tendo em conta a sua patogenicidade e características epidemiológicas, *E. coli* encontra-se dividida em: *E.coli* produtora de Shiga-toxina (STEC), *E.coli* enteropatogénica (EPEC), *E.coli* enterotoxigénica (ETEC), *E.coli* enteroagregativa (EAEC), *E.coli* enteroinvasiva (EIEC) e *E.coli* de adesão difusa (DAEC)¹⁸. A STEC é sem dúvida a mais patogénica do ponto de vista da saúde animal e portanto é a que causa mais infeções de origem alimentar, sendo o seu maior reservatório os ruminantes, especialmente os bovinos e geralmente a transmissão ocorre quando um humano consome a carne de um animal contaminado, mas também por vegetais e água contaminada¹⁸.

Isolados de *E.coli* em carne apresentavam um perfil de elevada resistência à tetraciclina, ampicilina e estreptomicina, particularmente em aves, suínos e bovinos (por ordem decrescente). Sendo de frisar que nos últimos anos, foram encontradas estirpes portadoras de resistências a cefalosporinas de terceira geração³⁵.

4. Consequências para a saúde pública da utilização abusiva de antimicrobianos no ambiente de produção animal

Muitos antimicrobianos são administrados em doses terapêuticas ou subterapêuticas no ambiente de produção animal²⁵.

Quando endereçamos a problemática da AMR ao uso abusivo de antimicrobianos no ambiente de produção animal é importante considerar outros fatores, que podem contribuir para a seleção de bactérias portadoras de determinantes de resistência. Estes fatores podem incluir a espécie do animal, a dose, a duração do tratamento, o número de animais tratados, o deslocamento dos animais e o ambiente em que se encontram²⁵.

Os resíduos fecais de animais em produções intensivas são, muitas vezes, utilizados como fertilizantes na agricultura, incluindo pastagens, após compostagem²⁵. Águas subterrâneas, correntes e outras águas podem ser contaminadas com estes resíduos facilitando a transmissão de bactérias resistentes aos compostos antimicrobianos. A terra de cultivo e pastagem é vital para a produção de alimento para os animais, por outro lado não se conhece o impacto das práticas agrícolas nos microbioma e resistoma do ambiente. A presença de resíduos de antimicrobianos no solo pode induzir a seleção de bactérias portadoras de genes de resistência no meio ambiente e assim constituir um reservatório de genes de resistência a antimicrobianos. A persistência destes genes, no solo, pode variar e depende de diferentes fatores como a humidade, a temperatura, a altura do ano e as propriedades do solo, como pH e porosidade do mesmo^{38; 39}.

Assim, todo o processo de utilização dos compostos antimicrobianos no ambiente de produção ambiental pode afetar o Homem, outros animais e ambiente e, conseqüentemente a cadeia alimentar, pois os resíduos fecais destes animais, que não só se encontram contaminados com compostos antimicrobianos mas também genes que lhes conferem resistência, contaminam, por sua vez, as terras onde os animais pastam e assim colonizam outros animais. Além disso, esses resíduos fecais contaminados também afetam as águas superficiais e seguidamente as subterrâneas, o que constitui um sério risco para a saúde pública^{4; 25; 40}.

5. Conclusão e perspectivas futuras

A crescente AMR é sem dúvida, uma grande preocupação mundial, sendo um dos grandes objetivos inverter e corrigir esta situação.

Estima-se que em 2050 ocorram 10 milhões de mortes associadas à perda de eficácia dos antimicrobianos com um custo económico de mais de 100 triliões dólares, o que demonstra não só a gravidade da situação atual como a necessidade urgente e imperativa de agir.

A população mundial deve ser alertada para a existência deste problema e para as consequências que dele podem advir. Deve-se assim advertir as populações para o problema e para a importância da higiene, alertar para a vacinação como prevenção das infeções, alertar para o diagnóstico diferencial e para a importância do cumprimento das boas práticas da higiene alimentar.

A monitorização do uso de agentes antimicrobianos em animais foi implementada em vários países, contudo há um longo caminho a percorrer, pois nem todos os países adotam da mesma forma as políticas de monitorização, fiscalização, recolha e divulgação de dados. Não podemos deixar de observar, que enquanto a Europa adotou medidas restritivas para a utilização de antimicrobianos no ambiente de produção animal no final do século XX, os EUA só muito mais tarde adotaram medidas semelhantes ao proibirem a utilização de antimicrobianos como promotores de crescimento animal definitivamente apenas em 2017.

Deve melhorar-se a vigilância em todo o mundo para que se saiba exatamente a extensão e a quantidade de antimicrobianos consumida, especificamente no contexto do ambiente de produção animal.

É de suma importância a implementação e fiscalização dos programas de vigilância quer na monitorização do perfil de suscetibilidade bacteriana a estes compostos, quer relativamente à deteção da concentração de antimicrobianos no ambiente de produção animal, devendo também priorizar-se a qualidade das águas, pois vários estudos reportam nas águas residuais, após tratamento, a presença de resíduos de várias moléculas que incluem antimicrobianos, entre outras.

Adotando uma política sinérgica comum a todos os países será possível recolher a informação necessária para agir no sentido de contrariar o aumento das percentagens de bactérias MDR.

A responsabilidade não recai apenas sobre os governos dos diferentes países, mas também sobre todos os profissionais de saúde: médicos, farmacêuticos, médicos veterinários, outros profissionais da área da saúde, que têm responsabilidade acrescida nesta matéria ao poderem sensibilizar as populações e veicular informação sobre este tema quer aos agricultores, criadores de animais, quer ao cidadão comum.

Se cada cidadão tiver consciência da dimensão do problema e do facto da iminência do fim de uma era, em que as infeções pareciam, num passado recente, ter sido vencidas, cada um adotará um comportamento mais responsável e o seu contributo será inquestionável para uma política de *One Health*, no contexto do uso racional e responsável dos compostos antimicrobianos.

Referências Bibliográficas

1. MOHR, KATHRIN - History of Antibiotics Research. Assessment & Evaluation in Higher Education. (2012). 37:October 435. Disponível em: http://books.google.com/books?id=_DDwCqx6wpcC&printsec=frontcover&dq=unwritten+rules+of+phd+research&hl=&cd=1&source=gbs_api%255Cnpapers2://publication/uuid/48967E01-55F9-4397-B941310D9C5405FA%255Cnhttp://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.
P
2. PERRY, JULIE; WAGLECHNER, NICHOLAS; WRIGHT, GERARD - **The prehistory of antibiotic resistance**. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 6:6 (2016).
3. XIONG, WENGUANG; SUN, YONGXUE; ZENG, ZHENLING - **Antimicrobial use and antimicrobial resistance in food animals**. Environmental Science and Pollution Research. 25:19 (2018) 18377–18384.
4. LANDERS, TIMOTHY F.; COHEN, BEVIN; WITTUM, THOMAS E.; LARSON, ELAINE L. - **A review of antibiotic use in food animals: Perspective, policy, and potential**. Public Health Reports. 127:1 (2012) 4–22.
5. ROBERT J. LITTMAN, UNIVERSITY OF HAWAII, HONOLULU, HI - **The Plague of Athens: Epidemiology and Paleopathology**. Medicine. 2009) 12.
6. BOS, KIRSTEN I.; SCHUENEMANN, VERENA J.; GOLDING, G. BRIAN; BURBANO, HERNÁN A.; WAGLECHNER, NICHOLAS; COOMBES, BRIAN K.; MCPHEE, JOSEPH B.; DEWITTE, SHARON N.; MEYER, MATTHIAS; SCHMEDES, SARAH; WOOD, JAMES; EARN, DAVID J. D.; HERRING, D. ANN; BAUER, PETER; POINAR, HENDRIK N.; KRAUSE, JOHANNES - **A draft genome of Yersinia pestis from victims of the Black Death**. Nature. 478:7370 (2011) 506–510.
7. SOUSA, JOÃO CARLOS - **Manual de Antibióticos Antibacterianos**. ISBN 972-8830-41-6.
8. NICOLAOU, KYRIACOS C.; RIGOL, STEPHAN - **A brief history of antibiotics and select advances in their synthesis**. Journal of Antibiotics. 71:2 (2018) 32.
9. O'NEILL, JIM - **Tackling drug-resistant infections globally**. Archives of Pharmacy Practice. 7:3 (2016) 110.
10. HUTCHINGS, MATT; TRUMAN, ANDREW; WILKINSON, BARRIE - **Antibiotics: past, present and future**. Current Opinion in Microbiology. 51:Figure 1 (2019) 72–80.

11. HOFFMAN, PAUL S. - **Antibacterial discovery: 21st century challenges.** *Antibiotics.* 9:5 (2020).
12. CHAIN, E.; FLOREY, H. W.; GARDNER, A. D.; HEATLEY, N. G.; JENNINGS, M. A.; ORR-EWING, J.; SANDERS, A. G. - **THE CLASSIC: penicillin as a chemotherapeutic agent. 1940.** *Clinical orthopaedics and related research.* 439:2005) 23–26.
13. WALL, B. A.; MATEUS, A.; MARSHALL, L.; PFEIFFER, DIRK; LUBROTH, JUAN; ORMEL, H. J.; OTTO, P.; PATRIARCHI, A. - **The emergence of antimicrobial resistance in bacteria** Disponível em: <http://www.fao.org/documents/card/es/c/d5f6d40d-ef08-4fcc-866b-5e5a92a12dbf/>
14. HUMENIUK, CHRISTEL; ARLET, GUILLAUME; GAUTIER, VALERIE; GRIMONT, PATRICK; LABIA, ROGER; PHILIPPON, ALAIN - **β -lactamases of *Kluyvera ascorbata*, probable progenitors of some plasmid-encoded CTX-M types.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* (2002).
15. COURVALIN, P. - **Predictable and unpredictable evolution of antibiotic resistance.** *Journal of Internal Medicine.* 264:1 (2008) 4–16.
16. ALEKSHUN, MICHAEL N.; LEVY, STUART B. - **Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance.** *Cell.* 128:6 (2007) 1037–1050.
17. BAQUERO, F.; ALVAREZ-ORTEGA, C.; MARTINEZ, J. L. - **Ecology and evolution of antibiotic resistance.** *Environmental Microbiology Reports.* 1:6 (2009) 469–476.
18. FLOREZ-CUADRADO, DIEGO; MORENO, MIGUEL A.; UGARTE-RUIZ, MARÍA; DOMÍNGUEZ, LUCAS - **Antimicrobial Resistance in the Food Chain in the European Union.** *Advances in Food and Nutrition Research.* 86:(2018) 22.
19. AMÁBILE-CUEVAS, CARLOS F. - **Antibiotic resistance: From Darwin to Lederberg to Keynes.** *Microbial Drug Resistance.* 19:2 (2013) 73–87.
20. AARESTRUP, FRANK M.; OLIVER DURAN, C.; BURCH, DAVID G. S. - **Antimicrobial resistance in swine production.** *Animal health research reviews / Conference of Research Workers in Animal Diseases.* 9:2 (2008) 135–148.
21. MANYI-LOH, CHRISTY; MAMPHWELI, SAMPSON; MEYER, EDSON; OKOH, ANTHONY - **Antibiotic use in agriculture and its consequential resistance in environmental sources: Potential public health implications.** ISBN 2773832426.
22. HOELZER, KARIN; WONG, NORA; THOMAS, JOE; TALKINGTON, KATHY; JUNGMAN, ELIZABETH; COUKELL, ALLAN - **Antimicrobial drug use in food-**

producing animals and associated human health risks: What, and how strong, is the evidence?. BMC Veterinary Research. 13:1 (2017) 1–38.

23. **CONTROL, EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND - Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018.** Stockholm : [s.n.]. ISBN 9789294983879.

24. **WERNER, NICOLE; MCEWEN, SCOTT; KREIENBROCK, LOTHAR - Monitoring Antimicrobial Drug Usage in Animals: Methods and Applications.** Microbiology Spectrum. 6:4 (2018) 25.

25. **MCEWEN, SCOTT; FEDORKA-CRAY, PAULA - Antimicrobial Use and Resistance in Animals.** The Lancet Planetary Health. 1:8 (2002).

26. **MCEWEN, SCOTT A.; COLLIGNON, PETER J. - Antimicrobial Resistance: A One Health Perspective.** Microbiology Spectrum. 6:2 (2018) 1–26.

27. **Timeline of FDA Action on Antimicrobial Resistance | FDA - [Consult. 26 jul. 2020].** Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/antimicrobial-resistance/timeline-fda-action-antimicrobial-resistance>

28. **POSTMA, M.; SPEKSNIJDER, D. C.; JAARSMA, A. D. C.; VERHEIJ, T. J. M.; WAGENAAR, J. A.; DEWULF, J. - Opinions of veterinarians on antimicrobial use in farm animals in Flanders and the Netherlands.** 2015:Esvac 2012 (2016).

29. **EFSA - The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015.** EFSA Journal. 15:2 (2017).

30. **CASEWELL, MARK; FRIIS, CHRISTIAN; MARCO, ENRIC; MCMULLIN, PAUL; PHILLIPS, IAN - The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 52:2 (2003) 159–161.

31. **MORE, SIMON J. - European perspectives on efforts to reduce antimicrobial usage in food animal production.** Irish Veterinary Journal. 73:1 (2020) 1–12.

32. **MURPHY, DAVID *et al.* - EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union , and the resulting impacts on food safety (RONAFSA).** 2016:December 2016 (2017).

33. **SHEPPARD, SAMUEL K.; JOLLEY, KEITH A.; MAIDEN, MARTIN C. J. - A gene-by-gene approach to bacterial population genomics: Whole genome MLST of**

Campylobacter. Genes. 3:2 (2012) 261–277.

34. MAN, SI MING - **The clinical importance of emerging Campylobacter species.** Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. 8:12 (2011) 669–685.

35. EFSA - **The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2016 Acknowledgements: EFSA and the ECDC wish to thank the members of the Scientific Network for Zoonoses Monitoring Data and the Food and Wat.** EFSA Journal. 15:12 (2017) 5077.

36. ANTUNES, P.; MOURÃO, J.; CAMPOS, J.; PEIXE, L. - **Salmonellosis: The role of poultry meat.** Clinical Microbiology and Infection. 22:2 (2016) 110–121.

37. POIREL, LAURENT; MADEC, JEAN-YVES; LUPO, AGNESE; SCHINK, ANNE-KATHRIN; KIEFFER, NICOLAS - **Antimicrobial Resistance in Escherichia coli.** Science. 614 (2018) 1–27.

38. TYRRELL, CIARA; BURGESS, CATHERINE M.; BRENNAN, FIONA P.; WALSH, FIONA - **Antibiotic resistance in grass and soil.** Biochemical Society Transactions. 47:1 (2019) 477–486.

39. SINGER, ANDREW C.; SHAW, HELEN; RHODES, VICKI; HART, ALWYN - **Review of antimicrobial resistance in the environment and its relevance to environmental regulators.** Frontiers in Microbiology. 7:NOV (2016) 1–22.

40. TOPP, EDWARD; LARSSON, D. G. JOAKI.; MILLER, DANIEL N.; EEDE, CHRIS VAN DEN; VIRTA, MARKO P. J. - **Antimicrobial resistance and the environment: Assessment of advances, gaps and recommendations for agriculture, aquaculture and pharmaceutical manufacturing.** FEMS Microbiology Ecology. 94:3 (2018).