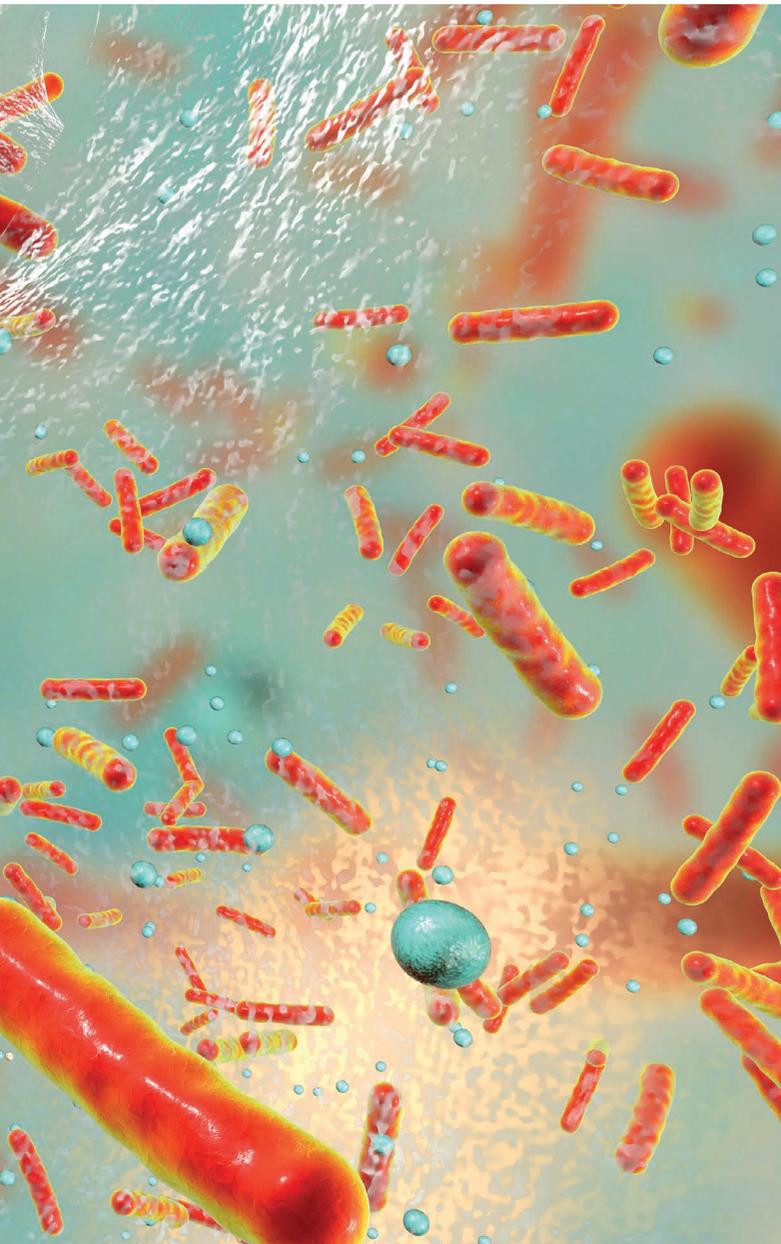




EMERGÊNCIA DA RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM EXPLORAÇÕES ANIMAIS

A resistência aos antibióticos é um problema global de saúde pública e saúde animal, atualmente considerada como uma pandemia silenciosa. A utilização abusiva ou inadequada de antibióticos nas medicações humana e veterinária, na produção animal e na agricultura constitui uma das principais causas da atual crise da resistência bacteriana, responsável por perdas humanas e animais, para além dos elevados custos associados à saúde.



O que são antibióticos e o que é a resistência antibacteriana?

Os antibióticos são medicamentos utilizados na prevenção e tratamento de infeções bacterianas. A crescente e repetida utilização destes medicamentos tem levado à emergência e disseminação de bactérias resistentes, com capacidade de sobreviver e multiplicar-se na presença destas substâncias. Algumas bactérias podem ser resistentes a vários agentes, sendo por isso consideradas bactérias **multirresistentes** aquelas que apresentam resistência a três ou mais classes de antibióticos diferentes.

A resistência aos antibióticos pode ser intrínseca – a qual é devida a propriedades inatas da bactéria, sendo característica de todos os indivíduos dessa espécie – ou **adquirida** – em que a bactéria adquire a capacidade de resistir a um antibiótico através de alterações no seu material genético, ou aquisição de genes provenientes de uma bactéria resistente a esse antibiótico (transferência horizontal).

Sob o ponto de vista epidemiológico, as bactérias classificam-se em suscetíveis, sensíveis ou do “tipo selvagem”, quando não possuem mecanismos de resistência adquirida detetáveis fenotipicamente, e bactérias não suscetíveis, resistentes ou do “tipo não selvagem”, quando possuem mecanismos de resistência adquirida, estando assim comprometida a eficácia do tratamento.

Como surgem as bactérias resistentes a antibióticos e como se disseminam?

Sempre que um antibiótico é utilizado, é introduzida uma pressão de seleção, favorecendo a sobrevivência e dominância de microrganismos com a capacidade de resistir à ação dessa substância (Figura 1).

As bactérias resistentes podem disseminar genes de resistência a outras bactérias através da transferência vertical (às células filhas) ou horizontal (para células não relacionadas), podendo a transferência horizontal ocorrer entre bactérias da mesma espécie ou de espécies diferentes. As bactérias resistentes são transmitidas entre populações humanas e animais e podem contaminar e colonizar outros ambientes incluindo o solo, plantas e água. Os resíduos de antibióticos presentes nos estrumes, no so-

Joana Gião, Célia Leão, Lurdes Clemente, Ana Amaro
Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária



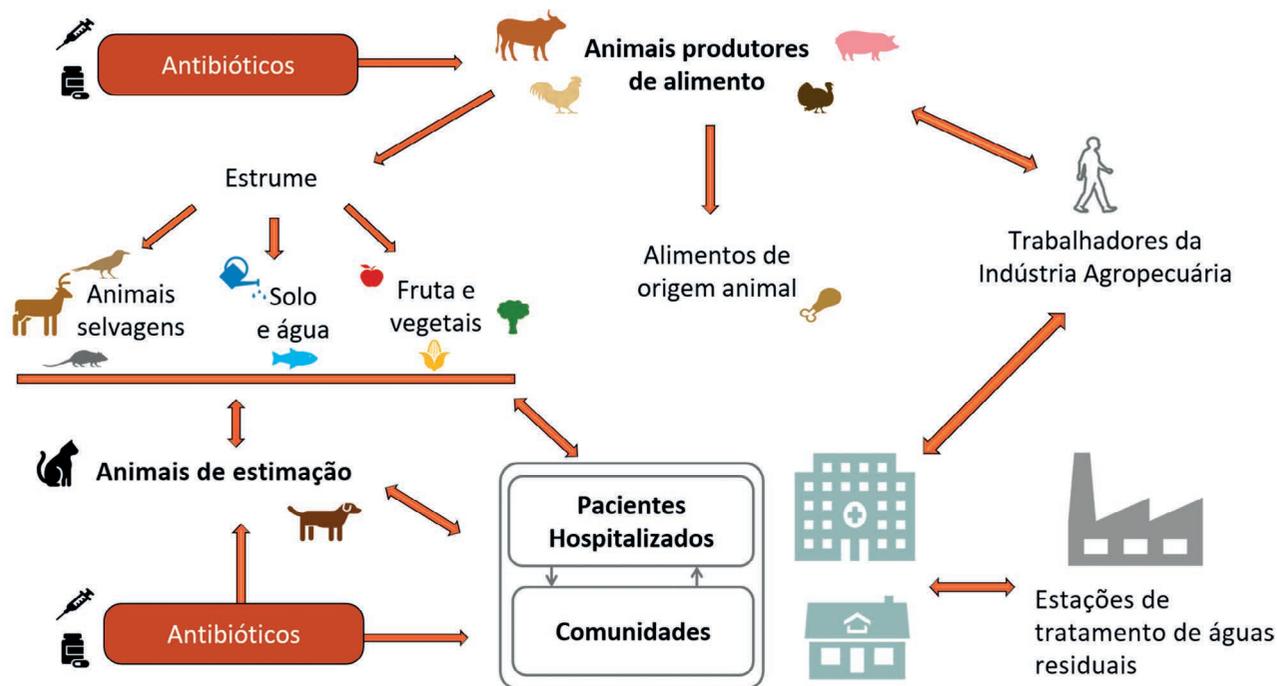


Figura 1 – Vias de disseminação da resistência antibacteriana entre os principais reservatórios: o homem, os animais e o ambiente.

lo e nas águas residuais exercem uma pressão seletiva sobre as comunidades bacterianas ambientais, constituindo reservatórios de bactérias resistentes. A movimentação de animais entre explorações e para os matadouros, assim como a contaminação cruzada ao longo da linha de abate, a manipulação das carcaças pelos trabalhadores e todo o circuito até ao retalho contribuem para a disseminação de bactérias resistentes ao longo da cadeia alimentar.

Como podemos evitar a emergência e disseminação de bactérias multirresistentes?

A saúde humana, a saúde animal e meio ambiente estão interconectadas e intimamente relacionados. A necessidade de tratarmos a saúde de forma universal levou à criação do conceito “One Health” (Um Mundo, Uma Saúde) pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) e a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO), que constitui uma abordagem multidisciplinar, multisectorial, nacional e internacional, visando otimizar a Saúde Humana, a Saúde Animal e Ambiental (Figura 2).



Figura 2 – Representação do conceito de One Health (Uma só Saúde), com os seus componentes principais: os humanos, os animais e o ambiente.

No que diz respeito à medicina veterinária e à produção animal, várias medidas importantes têm sido tomadas no sentido de controlar a disseminação da resistência aos antibióticos na cadeia alimentar:

- A abolição da utilização de antimicrobianos como promotores de crescimento em 2006 nos países da UE (Regulamento 1831/2003/EC);
- A **limitação na utilização de antibióticos com objetivos profiláticos** (utilização antes da manifestação de sinais clínicos) **ou metafiláticos** (quando os antibióticos são administrados a todos os animais, embora a doença tenha sido apenas diagnosticada numa parte do grupo), que terá de ser justificada (Regulamento (UE) 2019/6);
- A **não utilização do alimento medicamentoso para fins profiláticos**, o qual não deve incorporar mais do que um medicamento veterinário que contenha antimicrobianos (DGAV, 2021);
- A **categorização dos antibióticos utilizados em animais em quatro grupos** (EMA, 2020) (Tabela 1), consoante a sua utilização deva ser evitada (Categoria A), restrita (Categoria B), devam ser utilizados com precaução (Categoria C) ou com prudência (Categoria D);
- A restrição de vários antibióticos que passaram a ser de **uso exclusivo humano**. Importa destacar a categorização dos antibióticos pela OMS, que identificou os antibióticos de importância crítica como aqueles que permanecem a única ou uma das únicas opções terapêuticas contra algumas infeções bacterianas no homem (Tabela 2) (WHO, 2019).

O estabelecimento de programas de monitorização da resistência aos antibióticos, tanto a nível nacional como internacional, contribuem não só para o conhecimento da emergência de bactérias resistentes e novos mecanismos de resistência associados, como para o seguimento das intervenções efetuadas no sentido de limitar a disseminação da resistência.

Na luta contra a resistência aos antibióticos, o papel dos médicos veterinários e dos demais profissionais envolvidos na produção animal e na preservação da saúde animal é fundamental. **Nas explorações, é necessário promover a saúde e o bem-estar animal, definir e respeitar as regras de biossegurança para prevenir a introdução, propagação e persistência de doenças, de modo a ser reduzida a utilização de antibióticos** (DGAV, 2021).

No caso de ser necessária a administração de antibióticos, devem ser seguidas as boas práticas da sua utilização, as quais devem incluir:

- O recurso, sempre que possível, a testes de suscetibilidade aos antibióticos para escolha do fármaco mais apropriado;
- O uso da formulação e via de administração com menor impacto estimado na resistência aos antibióticos;
- A utilização correta das doses e o respeito pelos

Tabela 1 – Categorização de antibióticos para uso animal, segundo a Agência Europeia do Medicamento, adaptado da Categorização dos antibióticos utilizados em animais (adaptado de EMA, 2020)

| Categoria | Descrição da Categoria | Exemplos de antibióticos |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A “EVITAR” | <ul style="list-style-type: none"> • antibióticos não autorizados como medicamentos veterinários na UE • não devem ser utilizados em animais destinados à produção de alimentos • podem ser administrados a animais de companhia em circunstâncias excecionais | Lipopéptidos, glicopeptidos, oxazolidinonas, gliciliclinas, carbapenemes, associações de cefalosporinas de 3.ª geração com inibidores das Lactamases, rifamicinas |
| B “RESTRINGIR” | <ul style="list-style-type: none"> • antibióticos extremamente importantes na medicina humana e a utilização em animais deve ser restringida • devem ser considerados apenas quando não existem antibióticos nas categorias C ou D que possam ser clinicamente eficazes • a utilização deve basear-se em testes de suscetibilidade antimicrobiana, sempre que possível | Quinolonas e fluoroquinolones, cefalosporinas de 3.ª e 4.ª geração (exceto em combinações com inibidores das β-lactamases), polimixinas |
| C “PRECAUÇÃO” | <ul style="list-style-type: none"> • para os antibióticos nesta categoria existem alternativas na medicina humana • devem ser considerados apenas quando não existem antibióticos na categoria D que possam ser clinicamente eficazes | Aminoglicosídeos (exceto espectinomicina), aminopenicilinas com inibidores das β-lactamases, macrólidos, pleuromutilinas, anfenicóis, lincosamidas |
| D “PRUDÊNCIA” | <ul style="list-style-type: none"> • devem ser utilizados como tratamentos de primeira linha, sempre que possível • devem ser utilizados com prudência, apenas quando necessário | Tetracilinas, espectinomicina, aminopenicilinas sem inibidores das β-lactamases, metronidazol, ácido fusídico, bacitracina |

Tabela 2 – Lista de Antibióticos de Importância Crítica (Prioritários e de Elevada Prioridade), segundo a Organização Mundial de Saúde (adaptado de WHO, 2019)

| | Classes | Exemplos de antibióticos |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Prioritários | Cefalosporinas de 3. ^a e 4. ^a geração e 5. ^a geração | Cefoperazona; Ceftriaxona; Cefovecina; Cefquinoma, Ceftarolina, Ceftiofur |
| | Glicopéptidos | Vancomicina, Teicoplanina |
| | Macrólidos | Eritromicina; Espiramicina; Tilosina; Tilmicosina; Tulatromicina |
| | Polimixinas | Colistina |
| | Quinolonas | Enrofloxacin; Ciprofloxacin; Marbofloxacin; Danofloxacin; Norfloxacin |
| Elevada Prioridade | Oxazolidinones | Linezolida; Tedizolida |
| | Ansamicinas | Rifampicina; Rifamixina |
| | Carbapenemes | Imipeneme; Meropeneme; Ertapeneme |
| | Lipopéptidos | Daptomicina |
| | Gliciliclinas | Tigeciclina |
| | Aminoglicosídeos | Gentamicina; Neomicina; Apramicina; Estreptomicina |
| | Aminopenicilinas | Amoxicilina; Ampicilina |
| | Aminopenicilinas com inibidores das B-lactamases | Amoxicilina + Ácido clavulânico; Ampicilina + Sulbactam |
| | Monobactamos | Aztreonam |
| | Derivados do ácido fosfórico | Fosfomicina |
| Medicamentos utilizados exclusivamente para o tratamento da tuberculose | Isoniazida; Etambutol; Pirazinamida; Etionamida | |

intervalos de administração e de segurança do medicamento (DGAV, 2021).

Controlo, monitorização e combate à resistência antibacteriana

No âmbito do programa de vigilância à resistência aos antibióticos em bactérias zoonóticas e indicadoras, é realizada anualmente a vigilância de todas as fases da cadeia alimentar, desde a produção primária à alimentação animal e aos géneros alimentícios. Estes planos são da responsabilidade da Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) e envolvem o Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária (INIAV), enquanto Laboratório Nacional de Referência para a Saúde Animal e de Segurança Alimentar.

Atualmente, o Plano de Recuperação e Resiliência (PRR), através da Agenda de Investigação e Inovação para a Sustentabilidade da Agricultura, Alimentação e Agroindústria, aprovou o projeto “HubRAM”, o qual visa a criação de uma plataforma que integra

toda a informação referente à prescrição de medicamentos (incluindo alimentos medicamentosos), assim como informação relativa à segurança dos alimentos, vigilância e monitorização da resistência aos antimicrobianos (RAM), bem-estar e saúde animal. Outros projetos aprovados incluem o projeto “RumiRes”, que permitirá ampliar a vigilância epidemiológica da RAM e resíduos medicamentosos em pequenos ruminantes, bem como o projeto “USAM SuLei”, que visa a utilização segura de antimicrobianos na produção de suínos e leite de bovino. Além da vigilância e monitorização, também o desenvolvimento de novas soluções para deteção de bactérias resistentes e de resíduos de antibióticos é importante no controlo da resistência a estes fármacos. O PRR, através da Agenda Mobilizadora para a Inovação Empresarial, aprovou o projeto “SmartGnostics”, que pretende apresentar tecnologias inovadoras no âmbito dos testes de diagnóstico aplicáveis em saúde humana, animal e ambiente através do desenvolvimento de três produtos dife-

rentes: Biossensor e Nariz Artificial, para detecção e identificação de bactérias resistentes, e a Plataforma SERS, para monitorização dos resíduos de antibióticos.

Considerações finais

O uso excessivo de antibióticos na prática clínica humana, na medicina veterinária, na produção animal e na agricultura, a sua prescrição inadequada e a escassez global de novos antibióticos alternativos no mercado constituem os principais fatores que têm perpetuado e exacerbado a crise da resistência antibacteriana.

A elevada prevalência de bactérias resistentes e multirresistentes a antibióticos de importância crítica em animais produtores de alimentos saudáveis é preocupante.

Para combatermos esta pandemia silenciosa e garantirmos que estes fármacos mantenham a sua eficácia, é importante vermos a saúde como um conceito global que envolve a saúde humana, a saúde animal e o ambiente. Os planos de vigilância à resistência antibacteriana, o adequado controlo e prevenção de doenças e a correta administração de antibióticos adequados são fundamentais para preservar a eficácia dos antibióticos e evitar a disseminação de bactérias resistentes. 📌

Agradecimentos

Projeto n.º PRR-C629999497-00464705 “SmartGnostics”; Projeto n.º PRR-C05-i03-I-000199 “HubRAM”; Projeto n.º PRR-C05-i03-I-000190 “RumiRes”; Projeto n.º PRR-C05-i03-I-000173 “USAM SuLei”.

Referências

- WHO (2019). *Critically Important antimicrobials for human medicine*, 6th revision 2018.
- EMA (2020). *Categorização dos antibióticos utilizados em animais*.
- DGAV (2021). *Manual de boas práticas: Utilização de Antimicrobianos em Animais Produtores de Géneros Alimentícios*.
- DGAV (2021). *Regulamento dos Medicamentos Veterinários: Utilização de Medicamentos Veterinários Contendo Antimicrobianos*.