

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA NATUREZA

Dandara Martins Alves de Albuquerque

**MASTITE BOVINA NA PECUÁRIA: UMA PREOCUPAÇÃO AMBIENTAL NO
BRASIL**

Buri - SP
2022

Dandara Martins Alves de Albuquerque

**MASTITE BOVINA NA PECUÁRIA: UMA PREOCUPAÇÃO AMBIENTAL NO
BRASIL**

Monografia apresentada ao Curso de Ciências Biológicas com ênfase em Biologia da Conservação da Universidade Federal de São Carlos, como requisito parcial para obtenção de título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Roberta Barros Lovaglio

Buri - SP
2022

Albuquerque, Dandara Martins Alves de

Mastite bovina na pecuária: uma preocupação ambiental no Brasil
/ Dandara Martins Alves de Albuquerque -- 2022.
51f.

TCC (Graduação) - Universidade Federal de São Carlos, campus
Lagoa do Sino, Buri

Orientador (a): Roberta Barros Lovaglio

Banca Examinadora: Thales Augusto de Miranda Medeiros, Vinicius Luiz
da Silva

Bibliografia

1. Resistência antimicrobiana. 2. Mastite bovina. 3.
Poluentes emergentes. I. Albuquerque, Dandara Martins Alves de.
II. Título.

Ficha catalográfica desenvolvida pela Secretaria Geral de Informática (SIn)

DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

Bibliotecário responsável: Lissandra Pinhatelli de Britto - CRB/8 7539

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
COORDENAÇÃO DO CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - CCCBio-LS/CCN
Rod. Lauri Simões de Barros km 12 - sp-189, s/n - Bairro Aracaçu, Buri/SP, CEP
18290-000 Telefone: (15) 32569030 -<http://www.ufscar.br>

DP-TCC-FA 2/2022/CCCBio-LS/CCN

Graduação: Defesa Pública de Trabalho de Conclusão de Curso
Folha Aprovação (GDP-TCC-FA)

FOLHA DE APROVAÇÃO

DANDARA MARTINS ALVES DE ALBUQUERQUE

MASTITE BOVINA NA PECUÁRIA: UMA PREOCUPAÇÃO AMBIENTAL NO BRASIL

Trabalho de Conclusão de Curso

Universidade Federal de São Carlos — Campus Lagoa do Sino

Buri, 17 de fevereiro de 2022

ASSINATURAS E CIÊNCIAS

Cargo/Função	Nome Completo
Orientador	Roberta Barros Lovaglio
Membro da Banca 1	Thales A. de Miranda Medeiros
Membro da Banca 2	Vinícius Luiz da Silva



Documento assinado eletronicamente por **Roberta Barros Lovaglio, Coordenador(a) de Curso**, em 22/02/2022, às 08:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Thales Augusto de Miranda Medeiros, Técnico(a) de Laboratório**, em 22/02/2022, às 12:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufscar.br/autenticacao>, informando o código verificador **0607127** e o código CRC **6091F84A**.

Referência: Caso responda a este documento, indicar expressamente o Processo no 23112.003266/2022-66 SEI 0607127 *Modelo de Documento: Defesa TCC: Folha*

Aprovação, versão de 02/Agosto/2019

Documento assinado digitalmente



VINICIUS LUIZ DA SILVA
Data: 22/02/2022 16:02:16-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Aos pretéritos imperfeitos que fazem de nós futuros incertos e presentes concretos.

Aos meus pais pela paciência e perseverança.

Aos meus amigos que tanto me apoiam e me querem bem.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, a Profa. Dra. Roberta Barros Lovaglio, pela orientação e a oportunidade de realizar esta dissertação.

Aos meus professores por me orientarem ao longo dessa graduação e preparar com afinho e esmero futuros biólogos.

Aos professores Dra. Renata Katsuko Takayama Kobayashi e Dr. Gerson Nakazato por me permitirem estagiar em seu laboratório e por me ensinarem as técnicas experimentais.

As instituições UFSCar - LS (Buri) e UEL (Londrina) por disponibilizarem espaço e infraestrutura.

A família de pesquisa do NIP3, onde fui tão bem acolhida durante meu estágio e onde pretendo regressar em breve.

Aos meus amigos que aguentaram minhas explicações intermináveis sobre antibióticos e consequências ambientais.

Aos meus pais que me ajudaram e ajudam diariamente, que me entregaram seus valores e seus princípios e por todos os ensinamentos que graduação nenhuma poderia me ensinar.

Aos meus filhos, Persephone, Maurício e Sol, que estiveram comigo ao longo da caminhada e me acompanharão por muitos anos.

E por fim, mas não menos importante, meus singelos agradecimentos aos meus que partiram e que me ajudaram a ser quem sou hoje, que me amaram e cuidaram de mim. A ausência tem sido dolorosa, e espero que com o tempo a saudade passe a ser lembranças boas de tempos bons com cheiro de chuva e terra molhada.

“Nenhuma obra de feitiçaria, nenhuma ação do inimigo, havia silenciado o renascer de uma nova vida naquele mundo golpeado pela morte. Fôra o povo, êle próprio, que fizera aquilo.”
(CARSON, 1969, p. 13)

RESUMO

MASTITE BOVINA NA PECUÁRIA: UMA PREOCUPAÇÃO AMBIENTAL NO BRASIL

ALBUQUERQUE, D. M. A. **Mastite bovina na pecuária: uma preocupação ambiental no Brasil**. 2022. 51f. (Orientador) Roberta Barros Lovaglio. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas com ênfase em Biologia da Conservação) - Universidade Federal de São Carlos, Centro de Ciências da Natureza, Buri, São Paulo, 2022.

Existe uma preocupação crescente sobre a resistência dos microrganismos aos agentes químicos no ecossistema natural. Os genes de resistência são disseminados através de mecanismos multifatoriais tais como estações de tratamento de águas residuais, hospitais ou resíduos agrícolas. A gestão do gado agrícola é o ponto de maior destaque de estirpes patogênicas de disseminação para animais selvagens. A mastite bovina é geralmente a causa de infecções que causam grandes danos à indústria leiteira, afetando a qualidade dos produtos, diminuindo a produção de leite, favorecendo o abate precoce e aumentando as despesas totais com medicamentos e cuidados veterinários nas explorações agropecuárias. Os fatores de risco associados à mastite são o processo de secagem do tratamento, ausência de práticas de desinfecção antes e depois da ordenha, tratamento incorreto com terapia antimicrobiana e a não formação profissional dos ordenadores. Este estudo é uma revisão sobre as principais fontes de disseminação de estirpes resistentes e multirresistentes e de impasses ambientais agravados no ambiente rural, especialmente na produção de gado leiteiro. Além disso, faz uma lista de alerta sobre o uso negligenciado de antimicrobianos na produção de laticínios e as principais ameaças à biodiversidade pela disseminação de estirpes resistentes em ambientes naturais.

Palavras-chave: Resistência antimicrobiana; mastite bovina; riscos ambientais.

ABSTRACT

BOVINE MASTITIS IN LIVESTOCK SPECIES: AN ENVIRONMENTAL CONCERN IN BRAZIL

There is a growing concern about microorganism resistance to chemical agents in the natural ecosystem. The spread of resistance genes through multifactorial mechanisms such as wastewater treatment plants, hospitals or agricultural waste. The management of agricultural livestock is the most hotspot of dissemination pathogenic strains for wild animals. Bovine mastitis is commonly the cause of infections that cause great damage to the dairy industry, affecting the quality of products, decreasing milk production, favoring early slaughter and increasing total expenses with medication and veterinary care on farms. The risk factors associated with mastitis are the drying process of treatment, absence of disinfection practices before and after milking, incorrect treatment with antimicrobial therapy and no-professional training of milkers. This study is a review about the main sources of dissemination of resistant and multidrug-resistant strains and aggravated environmental impacts in the rural environment, especially in dairy cattle production. In addition, it makes an alert list about the neglected use of antimicrobials in dairy production and the main threats to biodiversity by the spread of resistant strains in natural environments.

Keywords: Antimicrobial resistance; bovine mastitis; environmental risk.

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

FIGURA 1 - Sítio de ação das principais classes de antibióticos em um modelo geral de célula bacteriana.....	21
FIGURA 2 – Mecanismo de resistência adquirida em um modelo geral de célula bacteriana.	23
QUADRO 1 – Estudos com identificação de microrganismos resistentes em animais.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCS	Contagem de Células Somáticas
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CMT	California Mastitis Test
CoNS	<i>Coagulase Negative Staphylococci</i>
DDT	Dicloro-difenil-tricloroetano
DHD	Doses definidas diárias/Habitantes/Dia
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECDC	<i>European Center for Disease Prevention and Control</i>
ESBL	<i>Extended Spectrum Beta-Lactamases</i>
ETE	Estação de Tratamento de Esgoto
<i>Et. al.</i>	<i>Et alia</i> , sigla latina e significa “e outros”
ExPEC	<i>Extraintestinal pathogenic <u>Escherichia coli</u></i>
FMVZ-UNESP Estadual Paulista	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Universidade Estadual Paulista
Hab.	Habitantes
<i>i.e.</i>	<i>Id est</i> , sigla latina e significa “em outros termos”
MLS	<i>Macrolide-lincosamide-streptogramin</i>
MRSA	<i>Methicillin-resistant <u>Staphylococcus aureus</u></i>
RNA	Ácido ribonucleico
UFSCar	Universidade Federal de São Carlos

LISTA DE SÍMBOLOS

CO ₂	Gás carbônico
O ₂	Gás oxigênio
pH	Potencial hidrogeniônico
spp.	Abreviatura de espécies não identificadas para o gênero descrito
β-lactâmico	Betalactâmicos

SUMÁRIO

1	MASTITE BOVINA E SUAS IMPLICAÇÕES	17
1.1	OBJETIVOS	18
1.1.1	Geral	18
1.1.2	Específicos	18
2	MATERIAL E MÉTODOS	19
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
3.1	MECANISMOS DE RESISTÊNCIA E PRESSÃO SELETIVA INDUZIDA.....	20
3.1.1	Mecanismos de Resistência Bacterianos	21
3.1.1.1	Aspectos Genéticos dos Mecanismos Adquiridos	24
3.1.1.1.1	<i>Transformação</i>	25
3.1.1.1.2	<i>Transdução</i>	25
3.1.1.1.3	<i>Conjugação</i>	26
3.1.1.1.4	<i>Transposição</i>	26
3.1.1.2	Pressão Seletiva Induzida	27
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
4.1	RESISTÊNCIA RELATADA NO GADO LEITEIRO E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS.....	30
4.1.1	Resistência Relatada no Gado Leiteiro	31
4.1.2	Fatores de Riscos Associados	35
4.2	RISCO AMBIENTAL ASSOCIADO À RESISTÊNCIA ANTIBIÓTICA	35
4.2.1	Ameaças à Biodiversidade	37
4.2.1.1	Efeitos Biológicos	39
4.2.1.2	Fatores de Riscos Associados	40
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
	REFERÊNCIAS	43

1 MASTITE BOVINA E SUAS IMPLICAÇÕES

A mastite bovina é, comumente, a causa de infecções que acarreta grandes prejuízos à indústria leiteira impactando a qualidade dos produtos, diminuindo a produção de leite, favorecendo o abate precoce e aumentando os gastos totais com medicação e atendimento veterinário nas fazendas (SAEI, 2012; MARQUES *et al.*, 2021). A doença é caracterizada por uma inflamação no tecido glandular mamário e a causa etiológica tem caráter multifatorial e envolve patógenos diversificados, ambiente e manejo do animal (BRESSAN, 2000; RADOSTITS *et al.*, 2002).

Por sua grande afinidade com o parênquima glandular mamário *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* e *Mycoplasma bovis* são reportados como os agentes etiológicos mais comuns nas causas e recorrências subclínicas da mastite bovina relatado no gado leiteiro (BRESSAN, 2000). A transmissão entre indivíduos lactantes se dá principalmente durante a ordenha entre um animal infectado e outro saudável. A adesão ao epitélio intramamário e sua produção de biofilme por *S. aureus*, por exemplo, são os pontos críticos no desenvolvimento da patogênese da mastite subclínica (MARQUES *et al.*, 2021).

As reações inflamatórias agudas e subagudas são por microrganismos oportunistas encontrados no ambiente, água contaminada, solo, local de ordenha, entre outras fontes difusas. Os agentes, geralmente, são bactérias gram-negativas como *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp. (BRESSAN, 2000; MARQUES *et al.*, 2021).

As inflamações clínicas causam sintomas macroscópicos como edemas, úlceras, dor nos quartos mamários e alteração das características do leite, por outro lado, inflamações subclínicas não apresentam sinais visíveis e sim alterações na composição láctea, sendo necessários testes microbiológicos específicos para a sua identificação (FREITAS *et al.*, 2005), o diagnóstico é feito por contagem de células somáticas no tanque de resfriamento (CCS) e o uso do *California Mastitis Test* (CMT) (RADOSTITS *et al.*, 2002).

A antibioticoterapia é o tratamento mais indicado via parental ou intramamário. O teste de suscetibilidade antimicrobiana é imprescindível na identificação das cepas patogênicas a fim de garantir efetividade no tratamento e prevenir novas infecções. O diagnóstico e o controle da doença é importante para a saúde pública, já que, a antibioticoterapia pode causar pressão seletiva nas cepas patogênicas acarretando

no desenvolvimento de bactérias resistentes aos antibióticos, o que aumenta o risco de transferência horizontal desses mecanismos de resistência.

O uso de antimicrobianos tem sido considerado crucial tanto para a saúde de humanos e também quando se considera animais de produção, uma vez que no passado doenças infecciosas eram consideradas incuráveis, e hoje em dia com a ajuda da medicina moderna o tratamento é possível. No entanto, a liberação e o acúmulo de bactérias patogênicas, bem como de agentes antibióticos no ambiente tem contribuído para a evolução e propagação de genes de resistência, uma vez que os microrganismos possuem a capacidade de adaptação em resposta ao meio e pressões ambientais através de vários mecanismos efetivos (BAQUERO; MARTÍNEZ; CANTÓN, 2008; KRISTIANSSON *et al.*, 2011; MONTEIRO *et al.*, 2008; KATZUNG, 2017).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Geral

O objetivo geral deste estudo foi a revisão de literatura acerca das principais fontes de disseminação de cepas resistentes e multirresistentes e os impasses ambientais agravados no ambiente rural, principalmente nas produções de gado leiteiro.

1.1.2 Específicos

- Alerta sobre o uso negligenciado de antimicrobianos na produção de leite;
- Principais ameaças à biodiversidade pela disseminação de cepas resistentes nos ambientes naturais.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Esta monografia compõe uma revisão de literatura e sua abordagem seguiu as metodologias de pesquisas bibliográficas de Thiollent (2013), Marconi & Lakatos (2011), Spector (2002), e Tachizawa & Mendes (2008). Foram utilizadas para a fundamentação teórica artigos, teses, dissertações e documentos dos órgãos oficiais. Os estudos foram filtrados nas principais bases de dados de pesquisas como: Biblioteca Comunitária da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) através do sistema *pergamum*, Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), e periódicos científicos (*Web of Science*, *ScienceDirect*, *Scopus*, *PubMed*, *Scielo*). Os idiomas utilizados nas bases de dados digitais foram o português e o inglês.

O escopo deste trabalho abordou estudos dos anos de 2005 a 2021 dos casos clínicos de mastite bovina no interior de São Paulo, registros de cepas resistentes em animais silvestres (aves, peixes, mamíferos aquáticos e mamíferos terrestres de médio a grande porte) e, para a escrita geral, trabalhos de 1990 a 2021. As principais palavras chave utilizadas foram: “*antibiotic or antimicrobial*”, “*resistance*”, “*environmental risk*”, “*fish or livestock animals or birds or wild mammals*”, “*resistência antimicrobiana*”, “*São Paulo*”.

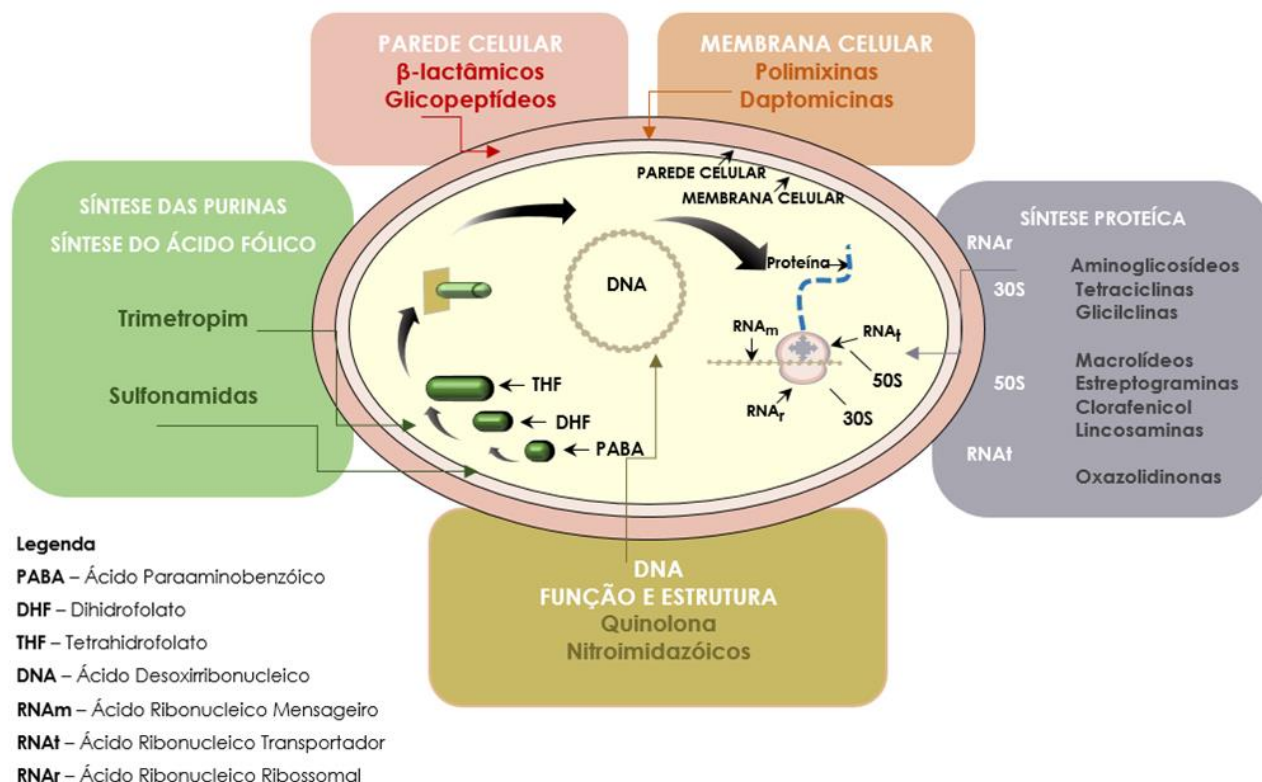
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA E PRESSÃO SELETIVA INDUZIDA

Os microrganismos possuem a capacidade de se adaptarem às condições do ambiente para assegurar sua sobrevivência. Muitos desses mecanismos conferem a eles resistências às condições estressoras como alterações de pH, temperatura, pressão, disponibilidade de nutrientes, O₂, CO₂, substâncias citotóxicas, citogenéticas, dentre outras (KATZUNG, 2017; GUMBO, 2012a). Entender esses mecanismos ajuda a elucidar melhor o debate sobre como a resistência a antibióticos oferece riscos à saúde da biodiversidade.

Os antibióticos são agentes de origem natural ou sintética. Quando naturais atuam principalmente como componentes ou ferramentas desenvolvidas evolutivamente com a finalidade de favorecer a competição por um nicho ecológico, são secretados por outros organismos a fim de eliminar o máximo de competidores aptos ou possíveis patógenos. Por outro lado, as substâncias de origem sintética - ou seja, que não são produzidas naturalmente - são usadas para combater organismos patógenos de preocupação clínica, seja na saúde humana, como também na pecuária e agricultura (KATZUNG, 2017). Podem ser moléculas com ação inibitória de crescimento interrompendo processos de replicação do ácido desoxirribonucleico (DNA), transcrição e tradução do ácido ribonucleico (RNA), síntese de componentes de membrana celular e parede celular ou inativando proteínas essenciais ao metabolismo (KATZUNG, 2017). A seguir são ilustrados os principais mecanismos de ação dos antibióticos em um modelo de célula bacteriana (Figura 1).

FIGURA 1 - Sítio de ação das principais classes de antibióticos em um modelo geral de célula bacteriana.



Fonte: própria autoria, adaptado de Tortora, Funke & Case (2017), e Madigan *et al.* (2016).

Contudo para a efetiva ação antimicrobiana é essencial que haja um alvo suscetível na célula, que esse alvo seja atingido em quantidade suficiente pela substância ativa e que os mecanismos intra e extracelulares não possam modificar ou inativar o antimicrobiano (GUMBO, 2012a; KATZUNG, 2017). Por isso, além de entender os sítios de ação, aqui daremos importância no entendimento dos fatores e bioquímicos e genéticos que envolvem os mecanismos de resistência desenvolvidos pelas bactérias contra os fármacos.

3.1.1 Mecanismos de Resistência Bacterianos

As bactérias possuem dois tipos de mecanismos para se defender dos agentes antimicrobianos, um deles é a sua capacidade natural de defesa, ou seja, mecanismos intrínsecos, sejam por suas estruturas celulares ou funcionais. Estes mecanismos atuam da seguinte forma: 1) a droga não possui sítio de ligação por não ter afinidade

ou por inacessibilidade; 2) o microrganismo produz enzimas de inativação; 3) estruturas extrusivas na composição das membranas e parede celular impede a ação do antimicrobiano (KATZUNG, 2017). Um exemplo de mecanismo inato são os aminoglicosídeos que não possuem efeito em bactérias estritamente anaeróbias, isso porque não há metabolismo oxidativo para digerir o fármaco (GUMBO, 2012a).

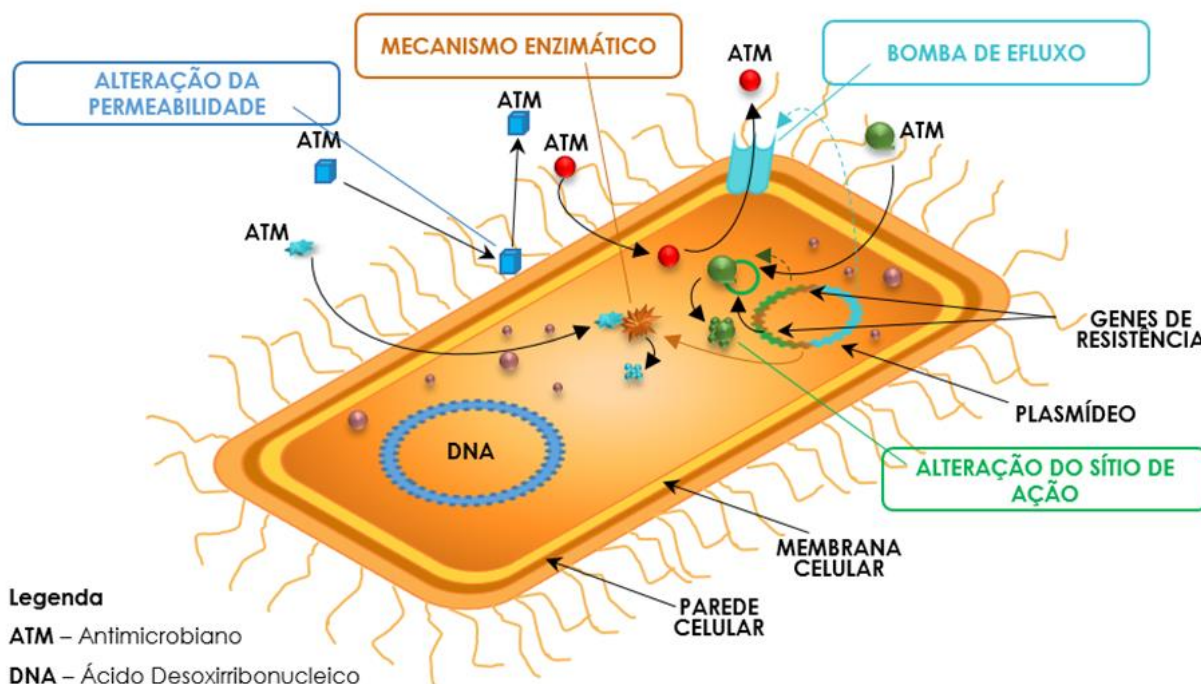
Por outro lado, há mecanismos adquiridos que nada mais são do que defesas adquiridas contra a ação da substância que antes era eficaz, geralmente são resultados de mudanças na carga genética por mutações cromossômicas, incorporação de genes externos por plasmídeos, íntegrans ou transposons, ou ainda, de forma randômica, a união de ambos mecanismos e, por fim, a produção de substâncias secretoras como biofilmes que atuam como barreira física à ação das substâncias nocivas (KATZUNG, 2017; PENESYAN; GILLINGS; PAULSEN, 2015; GUMBO, 2012a).

Bioquimicamente os mecanismos centram em bombas de efluxo, permeabilidade da membrana, inativação e modificação do sítio-alvo. A seguir é ilustrado como esses mecanismos acontecem em nível celular (Figura 2).

As bombas de efluxo e a permeabilidade da membrana externa estão associadas à diminuição da concentração intracelular do combatente sem alteração do próprio composto. As bombas de efluxo são proteínas de membrana que mantêm as concentrações intracelulares de antibióticos baixas, exportando-os para fora das células. Comumente os sistemas de efluxo são proteínas transportadoras de múltiplas substâncias e, portanto, conferem um mecanismo eficiente na resistência bacteriana a múltiplas drogas (GUMBO, 2012a).

Alternativamente, a redução da permeabilidade de membrana externa repele as moléculas de antibióticos. Pela presença de porinas em sua estrutura, a membrana externa de bactérias gram-negativas permite a passagem de moléculas essenciais ao metabolismo intracelular, assim os antibióticos aproveitam esse mecanismo para adentrar a célula. A modificação ou perda de porinas resultam em resistência já que o sítio alvo fica inacessível (KATZUNG, 2017).

FIGURA 2 – Mecanismo de resistência adquirida em um modelo geral de célula bacteriana.



Fonte: própria autoria, adaptado de Tortora, Funke & Case (2017), e Madigan *et al.* (2016).

O processo de inativação da substância ativa é regulado por enzimas com substrato específico que degradam ou modificam. Isso inclui hidrólise, transferência ou substituição química por adição de grupos adenilil, fosforil ou acetil, inviabilizando a ligação da droga ao sítio-alvo. Um exemplo desse mecanismo é o que ocorre com bactérias capazes de produzir enzimas β -lactamases, elas possuem resistência a penicilinas e cefalosporinas porque hidrolisam os anéis β -lactâmicos (SANTAJIT; INDRAWATTANA, 2016).

A alteração bioquímica dos receptores enzimáticos impedem a efetiva ligação fármaco-receptor, esse mecanismo ocorre em várias espécies de bactérias e inviabilizam a ação de macrolídeos, aminoglicosídeos, quinolonas, betalactâmicos e rifamicinas (KATZUNG, 2017; DAVEY *et al.*, 2015a).

Por fim a geração de polissacarídeos dão a formação de biofilmes, que agregam as bactérias em colônias, impossibilitando a passagem do antibiótico para o interior das células (RUER *et al.*, 2015; PENESYAN; GILLINGS; PAULSEN, 2015; ARCIOLA *et al.*, 2012; COELHO *et al.*, 2011). A formação dos biofilmes acontece em etapas, primeiramente ocorre a adesão e ancoragem das células na superfície (seja nos alvéolos pulmonares, cânulas de sondas ou tubulações de tratamento de água); depois de aderidas, as colônias iniciam o processo de crescimento bacteriano e

maturação da matriz extracelular; por fim, ocorre o processo de segregação das células precedendo a infecção, podendo ser na forma ativa (secretando enzimas), ou na forma passiva (por força mecânica de agentes externos). Os biofilmes representam um desafio nas terapias clínicas uma vez que a sua capacidade de resistir a condições adversas cria um reservatório de células sobreviventes a terapia medicamentosa e que exercem uma nova infecção, outra preocupação é que a condição de viver em biofilme confere o favorecimento de transferências genéticas horizontais e verticais (MARQUES *et al.*, 2021; DE LA FUENTE-NÚÑEZ *et al.*, 2013).

3.1.1.1 Aspectos Genéticos dos Mecanismos Adquiridos

A modulação dos fatores relacionados à resistência bacteriana envolvem a mutação genética ou transmissão horizontal de matriz genética. A resistência é relatada em estudos pela comprovação de *loci* genéticos associados à resistência a antimicrobianos compartilhados por espécies distintas (DAVEY *et al.*, 2015b; GUMBO, 2012a).

A frequência de mutações no material genético é um fenômeno espontâneo e aleatório em decorrência de erros e mecanismos de reparos na replicação do DNA, ocorrem a cada 10⁴ a 1.010 divisões celulares. Nos biofilmes, essa frequência pode chegar a ser 100 vezes maior do que em células planctônicas - células de vida livre (PENESYAN; GILLINGS; PAULSEN, 2015). As diferenciações se dão por deleção, substituição ou adição de pares de base que alteram a composição de aminoácidos e consequentemente a produção de proteínas.

A ocorrência de mutações independe da presença de substâncias estressoras, o papel atribuído às concentrações de drogas intracelulares são a seleção de organismos resistentes favorecendo seu crescimento celular já que elimina células suscetíveis. Em tratamentos prolongados, como a tuberculose ou hanseníase, esse problema se torna alarmante (KATZUNG, 2017; GUMBO, 2012b). A exposição prolongada a concentrações subinibitórias de antimicrobianos provoca um aumento na taxa de mutação, recombinação e transferências, dentro dos biofilmes essas taxas são bem maiores o que aumenta também a taxa de bactérias resistentes (DAVEY *et al.*, 2015b; COLLIGNON, 2015; PENESYAN; GILLINGS; PAULSEN, 2015).

Adicionalmente, as transferências horizontais de material genético ocorrem entre bactérias da mesma espécie ou entre espécies diferentes. Esse material genético é transferido via transformação, transdução, conjugação ou transposição (SHERPA; REESE; ALIABADI, 2015). A seguir é comentado os mecanismos de transferências horizontais.

3.1.1.1.1 Transformação

Após sofrer uma lise celular (rompimento das camadas de proteção da célula e exposição do conteúdo intracelular, *i.e.* membrana/parede celular), o material genético bacteriano é liberado no ambiente e pode ser potencialmente incorporado por outras células. A incorporação de DNA livre por células receptoras é chamada de transformação. Para que ocorra a integração dos pares de base, a célula receptora precisa ter competência - estado fisiológico para captação de fragmentos de DNA. Em linhas gerais é preciso que a célula tenha proteínas de ligação ao DNA associada à membrana, autolisinas de parede celular e nucleases, o resultado é uma maior permeabilidade para moléculas maiores pela parede celular (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017; MADIGAN *et al.*, 2016).

A transformação espontânea e eficiente é conhecida em apenas alguns gêneros como *Acinetobacter*, *Bacillus*, *Haemophilus*, *Neisseria*, e algumas linhagens de *Streptococcus* e *Staphylococcus*. Em *Bacillus subtilis* a competência é regulada por *quorum sensing* (mediado por densidade populacional), mantendo uma taxa de 20%, contudo, o gênero *Streptococcus* alcança 100% de células competentes durante seu ciclo de crescimento celular. (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017; MADIGAN *et al.*, 2016; DAVEY *et al.*, 2015b).

3.1.1.1.2 Transdução

A transdução é a integração acidental de material genético bacteriano cromossomal ou plasmidial durante a fase lítica de bacteriófagos ou fagos. Quando

generalizada, a transdução, em menor frequência, permite a transferência de genes aleatórios entre bactérias. Por outro lado, em transduções especializadas, seletivamente pequenas partes do cromossomo é transferido.

Os bacteriófagos podem atuar como vetores de transmissão de genes de resistência assimilados de regiões específicas e transmitir para outras células bacterianas (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017; MADIGAN *et al.*, 2016; SHERPA; REESE; ALIABADI, 2015).

3.1.1.1.3 Conjugação

A conjugação é a troca direta entre bactérias através de contato por componentes estruturais, codificado por genes plasmidiais (com fator F^+ de fertilização) em que uma célula doadora de plasmídeo F^+ transfere seu material para uma célula receptora F^- . Em bactérias Gram-positivas o contato se dá por moléculas aderentes de superfície, já em Gram-negativas o plasmídeo possui genes que codificam a síntese de estruturas denominadas *pili* sexuais (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017; MADIGAN *et al.*, 2016).

O material genético compartilhado pode conter genes de resistência, assim uma célula F^- se torna uma potencial doadora de plasmídeos com fatores R (com genes de resistência), logo, essa célula ao sofrer pressão seletiva por uma determinada droga pode expressar resistência e por seleção gerar organismos multirresistentes (KATZUNG, 2017; DAVEY *et al.*, 2015b).

3.1.1.1.4 Transposição

A capacidade de moléculas de DNA moverem-se entre células é atribuída aos elementos transponíveis - segmentos de DNA que se movem em unidade – denominados sequências de inserção ou transposons. Possuem repetições invertidas nas extremidades e genes codificadores de transposases (enzima que regula a transposição) (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017; MADIGAN *et al.*, 2016).

Transposons podem possuir genes de resistência e podem ser transportados entre células de mesma espécie ou espécies distintas, plasmídeos ou ainda em vírus. Exemplos desses mecanismos são: resistência à vancomicina (que foi transferida entre *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus* pelo transposon *Tn1546*); marcadores selecionáveis *Tn5* (resistência a canamicina) e *Tn10* (resistência a tetraciclina) (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017; MADIGAN *et al.*, 2016).

3.1.1.2 Pressão Seletiva Induzida

Os mecanismos descritos até o momento não surgiram somente pela exposição aos antimicrobianos. Os genes de resistência tiveram seu surgimento antes mesmo da era da antibioticoterapia, acredita-se que tenham surgido a milhões de anos atrás em consequência de competição interespecífica com organismos produtores de antibióticos (AARESTRUP, 2005). Em 1946, uma linhagem de *E. coli* desidratada continha genes de resistência para estreptomicina e tetraciclina, contudo a introdução desses antibióticos se deu a partir de 1945 (FERNANDES, 2017; BERCHE, 2012; AMINOV, 2010).

A pressão induzida é em decorrência do uso abusivo de antimicrobianos de amplo espectro por tempo prolongado. Esse uso desregulado aumenta a velocidade de seleção de resistência e o surgimento de multirresistentes, necessitando de exposições a doses maiores e a modificações nas estruturas dos princípios ativos ou a criação de drogas mais potentes (O'NEILL, 2016).

As penicilinas são o grupo de combatentes mais utilizados, segundo o censo publicado em 2013 do *Surveillance of Antimicrobial Consumption in Europe, 2010*, países como a Eslovênia e Alemanha tem uma taxa de uso de penicilinas, de 67% e 30%, respectivamente, medida em Doses Definidas Diárias (DDD/1.000 hab./dia - DHD). As Cefalosporinas, tetraciclina e quinolonas variam de 0,2 ~ 24,4% na Itália, Dinamarca, Malta e Suécia. A associação Macrolídeo-lincosamida-estreptograminas (MLS) tem seu uso na Suécia e Eslováquia em 4,4% e 24,5%, respectivamente (EUROPEAN CENTER FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2013).

Entre os anos de 2000 a 2010 na Europa se constatou crescente aumento de enzimas com fenótipo β -lactamase de espectro estendido (do inglês *Extended*

Spectrum Beta-Lactamases, ESBL), com prevalência maior de *CTX-M*, enzimas oriundas da transposição de elementos genéticos móveis na família das Enterobacteriaceae (D'ANDREA *et al.*, 2013; CANTÓN; GONZÁLEZ-ALBA; GALÁN, 2012; BUSH; JACOBY, 2010; HAWKEY, 2008). Separadas em grupos, as enzimas *CTX-M* produtoras de ESBL são enzimas de maior preocupação clínica, sua origem está atrelada ao gênero *Kluyvera*, bactérias ambientais Gram-negativas pertencentes à família Enterobacteriaceae (RODRÍGUEZ *et al.*, 2021). Estima-se que mais de 200 variantes existam e as expressões em espécies ambientais e clínicas dos genes *bla_{CTX-M}* sugerem que há troca horizontal por elementos transponíveis (ROSSOLINI; D'ANDREA; MUGNAIOLI, 2008).

Os antibióticos betalactâmicos são amplamente utilizados no tratamento de doenças infecciosas (BUSH; JACOBY, 2010) e as bactérias Gram-negativas ganharam multirresistência ao incorporarem e expressarem enzimas ESBL e carbapenemases. Essa possível co-evolução entre a terapia antimicrobiana e a resistência tem sido agravada, pela diversificação genômica, que tem ocorrido devido à pressão seletiva induzida pelo uso das drogas ao longo da revolução da terapia moderna (D'COSTA *et al.*, 2011), hoje em dia a resistência por beta-lactamases possui mais de 1.300 variantes de enzimas hidrolíticas do anel betalactâmico (BUSH, 2013; D'COSTA *et al.*, 2011; JACOBY; MUNOZ-PRICE, 2005).

Além dos betalactâmicos, outras classes de antibióticos apresentam dificuldades de efetivação. Bactérias estritamente anaeróbias possuem mecanismos intrínsecos de resistências a aminoglicosídeos, por não possuírem metabolismo oxidativo capaz de agregar as moléculas ativas, além do mais, a resistência a essa droga está relacionada a inativação enzimática pelas bactérias da família Enterobacteriaceae, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* e *Enterococcus*. Nos biofilmes de *P. aeruginosa* há secreção de proteínas *Pel* e *Psl* que conferem resistência aos aminoglicosídeos gentamicina e tobramicina (COELHO *et al.*, 2011; ARCIOLA *et al.*, 2012; PENESYAN; GILLINGS; PAULSEN, 2015). Outras moléculas hidrofóbicas, como os macrolídeos e lincosaminas, não possuem ação em bacilos Gram-negativos; além disso encontra resistência em outras células bacterianas, devido à metilações codificadas por plasmídeos, que deixam inacessível a porção 50S dos ribossomos. Essa resistência pode ser induzível e transferível, e é relatada em bacilos anaeróbicos Gram-positivos e Gram-negativos e cocos Gram-positivos, que possuem enzimas

transferases que contribuem para uma combinação de resistências para lincomicina e clindamicina (RUER *et al.*, 2015; HAWKEY, 2008).

A resistência pode ser expressa sinergicamente por fenótipos em diversos mecanismos, o que confere ao organismo a capacidade de ser multirresistente ameaçando a eficácia dos tratamentos para doenças infecciosas e promovendo riscos de transferências horizontais para outras espécies de interesse clínico (DAVIES; DAVIES, 2010; GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 RESISTÊNCIA RELATADA NO GADO LEITEIRO E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS

A introdução de antibióticos no manejo de animais de produção iniciou na década de 1960 e, desde essa época, com o aumento dos rebanhos produtivos, a recomendação do uso de antimicrobianos se tornou ampla na medicina veterinária. Guardabassi & Kruse (2010) estimam que, mundialmente, mais da metade de antimicrobianos comercializados são destinados a animais.

O uso diversificado é o responsável pelas pressões seletivas, que vão além do uso terapêutico - com doses acima da concentração inibitória mínima (CIM) - como usos profiláticos e promotores de crescimento já sendo relatados em estudos (KRISTIANSOON *et al.*, 2011; BAQUERO; MARTÍNEZ; CANTÓN, 2008; MONTEIRO *et al.*, 2008). Práticas profiláticas como a metafilaxia são amplamente utilizadas quando o animal apresenta a doença sem manifestação clínica, ou seja, a constatação da doença já é argumento para iniciar a terapia medicamentosa homogênea no rebanho (GUARDABASSI; KRUSE, 2010).

Como promotores de crescimento, os antimicrobianos têm sido usados como suplemento alimentar em níveis subterapêuticos em longos períodos de tempo (GUARDABASSI; KRUSE, 2010). Contudo, seu uso é criticado por não fornecer evidências concretas do seu papel na promoção do crescimento ou ganho de massa nos centros de produção (CHO *et al.*, 2012). Nos sistemas intensivos e semi-intensivos adota-se a prática de homogeneização terapêutica a fim de evitar a propagação de cepas patogênicas, como em granjas de aves e suínos e em rebanhos bovinos, embora, em mamíferos de produção é possível fazer o isolamento e o manejo individual ou grupal dos animais acometidos por enfermidades (GUARDABASSI; KRUSE, 2010; RADOSTITS *et al.*, 2002; BRESSAN, 2000).

Com a expressiva prescrição de antibióticos na veterinária há motivos suficientes para se preocupar com doenças epidemiológicas e reemergentes. A mastite bovina é recorrente no gado leiteiro e causa prejuízos anuais nas produções leiteiras (KREWER *et al.*, 2013; COENTRÃO *et al.*, 2008; NADER FILHO *et al.*, 2007;

FREITAS *et al.*, 2005). De origem infecciosa, a mastite bovina causa lesões no tecido mamário e aumento da CCS do leite, podendo ser contagiosa ou ambiental. Quando contagiosa, os patógenos oportunistas presentes na mucosa e nos epitélios iniciam um processo infeccioso e, quando oriunda do ambiente, a principal fonte é o próprio local do manejo do animal (LANGONI, 2013).

4.1.1 Resistência Relatada no Gado Leiteiro

A etiologia da mastite clínica são fungos, enterobactérias e outros procariotos presentes no ambiente, a contaminação se dá pelo contato com dejetos, umidade e matéria orgânica no pasto ou na sala de ordenha. Os principais agentes da mastite subclínica são *S. aureus*, *S. agalactiae*, e geralmente habitam o epitélio intramamário (RIBEIRO *et al.*, 2008; SANTOS; FONSECA, 2007; RIBEIRO *et al.*, 2006).

Os sistemas de produção pecuária concentram uma alta densidade de animais em um mesmo local. Isso ocorre com a produção aviária, suína e bovina, esta última com enfoque na produção de leite (COELHO *et al.*, 2011; COENTRÃO *et al.*, 2008). Além da resistência adquirida por administração antibiótica homogênea, os animais ficam expostos a transferência cruzada através dos dejetos e utilização de equipamentos compartilhados por indivíduos infectados, como ordenhadeiras e confinamento pós-ordenha (KREWER *et al.*, 2013; FERNANDES *et al.*, 2009; FREITAS *et al.*, 2005).

Para exemplificar, infecções por *P. aeruginosa* são veiculadas pela água contaminada durante a higienização dos quartos mamários em solução antisséptica – quando antes da ordenha é denominado *pré-dipping*, e, pós ordenha *pós-dipping* –, equipamento de ordenha (insufladores), e também das cânulas reutilizadas no tratamento intramamário (SANTOS; FONSECA, 2007; QUINN; NIEDERAUER; DENISE *et al.*, 2005).

Fernandes e colaboradores (2009) investigaram o surto de mastite bovina de 36 amostras enviadas ao Serviço de Diagnóstico de Mastite em Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista (FMZV-UNESP) de Botucatu onde isolaram *P. aeruginosa* e identificaram multirresistência em 19 isolados para ampicilina, cefalexina, gentamicina, tetraciclina, novobiocina e

cloxacilina, todos antibióticos das classes fluoroquinolonas e betalactâmicos utilizados na terapia intramamária durante a lactação e o período de seca no manejo de vacas (RIBEIRO *et al.*, 2008). A principal via de transmissão de *P. aeruginosa*, relatada por Radostists e colaboradores (2007), é a água contaminada em contato com a glândula mamária.

Infere-se então que o manejo pecuário pode possuir um papel na responsabilidade pelo banco de resistência criado dentro dos sistemas intensivos e semi-intensivos e também de sua propagação para o ambiente. O quadro 1 nos dá um panorama global sobre os principais microrganismos resistentes a antimicrobianos de interesse clínico isolados de animais de produção em todo o mundo no período de 2010 a 2018 (TORRES, 2019).

QUADRO 1 – Estudos com identificação de microrganismos resistentes em animais.

Microrganismos resistentes	Antimicrobianos	População animal	País	Autor
<i>Escherichia coli</i>	Quinolona (ácido nalidíxico)	Aves	Dinamarca	BORTOLAIA; BISGAARD; BOJESEN (2010)
<i>Escherichia coli</i>	Quinolona (ciprofloxacina, ácido nalidíxico)	Aves	Alemanha	KAESBOHRER <i>et al.</i> (2012)
<i>Escherichia coli</i>	Fluoroquinolonas	Aves	Polônia	WASYL <i>et al.</i> (2013)
<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	Fluoroquinolonas	Aves	Vietnã Indonésia Tailândia	USUI <i>et al.</i> (2014)
<i>Escherichia coli</i>	Cefalosporinas Fluoroquinolonas	Bovinos Suínos	Austrália	ABRAHAM <i>et al.</i> (2015)

<i>Escherichia coli</i>	Polimixina (colistina)	Aves Suínos	Brasil	FERNANDES <i>et al.</i> (2016)
<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Campylobacter coli</i>	Quinolona (ciprofloxacina e ácido nalidíxico) Macrolídeo (eritromicina)	Aves Suínos	Córea do Sul	LIM <i>et al.</i> (2016)
<i>Escherichia coli</i>	Quinolona (ciprofloxacina) Polimixina (colistina)	Aves Suínos	Vietnã	NGUYEN <i>et al.</i> (2016)
<i>Campylobacter</i> spp.	Quinolona (ciprofloxacina)	Aves	Canadá	AGUNOS <i>et al.</i> (2018)
<i>Staphylococcus</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Escherichia coli</i>	Quinolona (ácido nalidíxico) Macrolídeo (eritromicina) Cefalosporina (ceftiofur)	Aves Bovinos Suínos	Brasil	BORBA (2018)
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	Macrolídeo (eritromicina)	Aves Bovinos Suínos	EASSA ¹	JONG <i>et al.</i> (2018)
<i>Escherichia coli</i>	Quinolona (ciprofloxacina)	Suínos	Austrália	KIDSLEY <i>et al.</i> (2018)
<i>Escherichia coli</i>	Quinolona (ciprofloxacina) Cefalosporina (cefotaxima)	Aves	Bélgica	LAMBERCHT <i>et al.</i> (2018)
<i>Salmonella</i> spp.	Quinolona (ciprofloxacina, ácido nalidíxico)	Aves Suínos	Vietnã	NGUYEN <i>et al.</i> (2018)
<i>Escherichia coli</i>	Cefalosporina (ceftiofur) Quinolona	Aves	Itália	NIERO <i>et al.</i> (2018)

¹ *European Antimicrobial Susceptibility Surveillance in Animals.*
Fonte: TORRES (2019).

As evidências de resistência a múltiplas drogas no gado leiteiro representam uma ameaça iminente para a disseminação de cepas patogênicas entre outras espécies animais, além da possibilidade de contaminação em humanos (MANZI *et al.*, 2018). No caso do acometimento por mastite bovina, no estado de São Paulo há uma produção de 215 milhões de bovinos por ano e a média de litros de leite, em 2017, foi de 33.5 bilhões (IBGE, 2018). A prevalência de mastite bovina está em 0,73%/ano (LANGONI *et al.*, 2011), sendo o uso de antibiótico nas produções indiscriminado e recomendado amplamente no tratamento de mastites bovinas clínicas e subclínicas.

Para a terapia da mastite bovina as classes de antibióticos mais utilizados são os betalactâmicos e aminoglicosídeos (MARTINS *et al.*, 2016). Em Minas Gerais os casos reportados por mastite bovina revelaram taxas de resistência de 80,9% para ampicilina e 80,5% para penicilina (COSTA *et al.*, 2013).

A resistência à oxacilina, uma penicilina de amplo-espectro, está associada à expressão fenotípica do gene *mecA*, sendo relatado em diferentes espécies do gênero *Staphylococcus* (BENITES *et al.*, 2021). O fenótipo expressa uma proteína alternativa para a ligação do antibiótico (PBP 2a) e confere também resistência a meticilina (MRSA - Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), outra penicilina de amplo-espectro (WIELDERS *et al.*, 2002). O *cassette mec*, um elemento transponível, faz parte do genoma de *Staphylococcus* spp. e possui genes (*Tn554*, *pUB110*, e *pT181*) que conferem multirresistência a outras classes de antibióticos e é passível de transferências horizontais (WIELDERS *et al.*, 2002; ITO; HIRAMATSU, 1998).

Em outro estudo de isolados de mastite bovina, foi realizado o perfil de resistência de *Staphylococcus* spp., onde se identificou 21% (12/57) de cepas com o gene *mecA* (BENITES *et al.*, 2021). Silva e colaboradores (2014) encontram *Staphylococcus* coagulase-negativa (CoNS) com gene *mecA* resistentes a meticilina e oxacilina. Krewer e colaboradores (2013) relataram a resistência a multidrogas em 65% dos isolados *Staphylococcus* spp. em seu estudo. Testes bioquímicos permitem identificar e classificar espécies de cocos Gram-positivos como *S. aureus* (coagulase-positivas) de outros grupos heterogêneos de estafilococos (coagulase-negativos) (BROOKS *et al.*, 2014).

Em resultado da análise de 145 amostras de CoNS, o gene *mecA* foi reportado também em isolados de *S. epidermidis* (1,38%), *S. sciuri* (4,14%) e *S. chromogenes* (2,07%), todos esses isolados eram resistentes a cefoxitina e a penicilina (MELO *et al.*, 2018). No estudo de 3.987 amostras de leite, feita por Souza e colaboradores

(2009), a prevalência de CoNS foi de 11,6%, *S. aureus* 19,8% e *S. agalactiae* 13,8%. *S. epidermidis* frequentemente é relatada multirresistente (FREY *et al.*, 2013; SAMPINON *et al.*, 2011; WALLER *et al.*, 2011). No estudo de Melo e colaboradores (2018), do total de amostras analisadas (145), 9,65% dos isolados eram resistentes à oxacilina, embora 3,45% foram suscetíveis à cefoxitina, sendo a taxa de resistência à cefoxitina em CoNS variando de 2% a 10% (FREY *et al.*, 2013; WALLER *et al.*, 2011; SAMPINON *et al.*, 2011; FESSLER *et al.*, 2010; SAWANT; GILLESPIE; OLIVER, 2009).

4.1.2 Fatores de Riscos Associados

Os principais riscos associados à mastite bovina são a logística no manejo das vacas, orientação profissional e capacitação dos ordenhadores, suporte técnico e administração dos medicamentos (COENTRÃO *et al.*, 2008).

Em propriedades leiteiras onde não era constatado preparo técnico por parte dos ordenhadores e imersão das teteiras em solução desinfetante entre ordenhas, Coentrão e colaboradores (2008), encontraram 2,51 e 2,19, respectivamente, vezes mais chances dos animais apresentarem CCS acima de 200.000 células/ml.

Estudos apontam sugestões de manejo preventivo que englobam a revisão dos equipamentos de ordenha e sua assepsia correta em solução desinfetante, treinamento para ordenhadores, identificação microbiológica dos agentes infecciosos, tratamento adequado dos casos de infecção, retirada diária de dejetos e matéria orgânica, cloração da água utilizada nas salas de ordenha e troca dos equipamentos de *pré-dipping* e *pós-dipping* (LANGONI *et al.*, 2017; FERNANDES *et al.*, 2009; COENTRÃO *et al.*, 2008).

4.2 RISCO AMBIENTAL ASSOCIADO À RESISTÊNCIA ANTIBIÓTICA

As fontes de poluição ambiental são difusas e muitas vezes ocorrem indiretamente. Não se tratam somente de plumas ou pontos focais de poluição, mas

também de liberações em baixas concentrações e que à medida em que se acumulam manifestam seus problemas, geralmente a longo prazo. À medida que o mundo foi se globalizando, após a Segunda Guerra Mundial e a Revolução Industrial, muitos incipientes advindos das atividades antrópicas poluem silenciosamente o ar, solo e os corpos hídricos. O risco apresentado pela liberação de compostos tóxicos ao ambiente só entrou em pauta para discussão após a repercussão de *Primavera Silenciosa*, obra escrita por Rachel Carson nos anos 1960, e que denunciava, de maneira lúdica, os efeitos nocivos do DDT (Dicloro-difenil-tricloroetano), um pesticida altamente tóxico em aves migratórias.

Pensar em poluição é ir muito além do problema do descarte incorreto de resíduos sólidos. É um problema de origem multifatorial e que possui implicações de saúde sanitária-animal-ambiental, desde águas sem potabilidade, até desfiguração da paisagem e alteração dos níveis hormonais de espécies sensíveis. Poluir é, portanto, adicionar substâncias estranhas a um ecossistema ou alterar características intrínsecas de maneira reversível ou irreversível (MATOS, 2013).

Com o aumento da densidade populacional e a demanda por insumos, a produção de resíduos cresceu exponencialmente. Com recorrência, resíduos industriais, hospitalares, domésticos e agropecuários escoam até os rios e afluentes diminuindo sua qualidade e oferecendo riscos à saúde da fauna e flora aquática (PINTO, 2021). Em escala nacional 49,8% de esgoto é coletado, desse valor somente 70,9% passa por uma ETE (Estação de Tratamento de Esgoto), e é tratado de uma forma adequada (BRASIL, 2016).

Com tamanho problema de poluição cada vez mais nos preocupamos com o que possivelmente está presente e os impactos ambientais de substâncias químicas nocivas advindas da atividade humana (MAXIMINO, 2018). Essas substâncias podem ser definidas como poluentes emergentes, geralmente são componentes associados em que seus efeitos isolados e sinérgicos são desconhecidos mas comprovados, individualmente, efeitos adversos nos organismos aquáticos e marinhos (PINTO, 2021).

Atualmente foram elucidados a presença de variadas classes de compostos potencialmente nocivos em baixíssimas concentrações em ecossistemas aquáticos, dentre eles muitos são desreguladores endócrinos, óleos e graxas, medicamentos, pesticidas, surfactantes além de substâncias psicotrópicas (TIONG NG *et al.*, 2020). Essas substâncias possuem propriedades que os fazem persistir no ambiente, com

mecanismos de alta polaridade e resistência à biodegradação e biodisponibilidade (TIWARI *et al.*, 2017), a sinergia de mecanismos persistentes e a falta de eficiência na detecção e remoção pelas ETEs, uma vez que o tratamento principal seja focado na redução da matéria orgânica, fazem com que esses componentes tenham taxas de remoção variando de 10% a 30% (SANTOS *et al.*, 2010; HERNANDO *et al.*, 2006).

Todos os componentes, quando lançados na natureza, podem causar efeitos adversos:

- a) Sinergias e/ou antagonismos reativos;
- b) Diminuição da biodisponibilidade de degradação, como a adsorção com outras moléculas e principalmente com partículas do sedimento;
- c) Em concentrações elevadas, há possibilidade em gerar toxicidade aguda em um curto período de tempo, ou, em menores concentrações e por um longo período de tempo, geram toxicidade crônica, como o caso de alguns fármacos.

A classe dos fármacos representam um bom exemplo de compostos que podem, potencialmente, serem poluentes emergentes, uma vez que ao passarem pelos processos metabólicos seus excipientes não metabolizados são excretados com suas propriedades químicas intactas (BELONE *et al.*, 2020; BAQUERO; MARTÍNEZ; CANTÓN, 2008; MONTEIRO *et al.*, 2008; JONES; VOULVOULIS; LESTER, 2003).

Uma potencial fonte desses medicamentos advém da produção pecuária, onde são realizados tratamentos com antimicrobianos de forma preventiva nos animais de granja para garantir maior resistência às patologias, segurança do rebanho e melhor rendimento no desenvolvimento, principalmente, de animais de corte (BELONE *et al.*, 2020; FERREIRA, 2018).

4.2.1 Ameaças à Biodiversidade

As fontes de contaminação da água estão diretamente ligadas à ação antrópica. As principais causas de distúrbios estão relacionadas com contaminação por esgoto doméstico, efluentes industriais e fontes difusas advindas da agropecuária. Esses efluentes podem não receber um tratamento qualificado para a remoção parcial ou completa de algumas substâncias antes de lançadas nos corpos d'água (BANDEIRA; ESQUERRE; BORGES, 2018).

Os ambientes aquáticos tornam-se então o principal meio de disseminação de informações genéticas, uma vez que as bactérias no meio ambiente agem como fonte ilimitada de genes potencialmente diferenciados que podem atuar como genes resistentes em organismos patógenos, quando pressionadas seletivamente por um agente exógeno àquele ambiente (MONTEIRO *et al.*, 2016; KRISTIANSOON *et al.*, 2011; BAQUERO; MARTINÉZ; CANTÓN, 2008).

Os malefícios causados pelas exposições aos antimicrobianos são foco nos testes de ecotoxicologia. Em ensaios controlados com *Danio rerio* (Zebrafish) quando expostos a β -lactâmicos, houve o surgimento de coágulos em tecidos hepáticos e degeneração vacuolar do parênquima hepático, além de alterações nas expressões gênicas no sistema imunológico (WANG *et al.*, 2017). Outros estudos de sensibilidade antimicrobiana em isolados de fezes de *Lontra longicaudis* demonstram cepas de *Enterococcus* spp. resistentes à clindamicina e vancomicina. (SEMEDO-LEMSADDEK *et al.*, 2018).

Os resultados obtidos por esses autores forneceram informações sobre a distribuição da lontra, o nível de conhecimento e as atitudes das populações locais para com a espécie e identificaram ameaças para lontra e os ambientes aquáticos na região, incluindo as fontes de poluição ao longo das margens. Foi encontrada na água e nas fezes a ocorrência de bactérias resistentes aos antibióticos por uso de fármacos quimioterápicos, ou seja, antibióticos administrados na pecuária e para tratamento de doenças humanas, sendo as principais classes fluoroquinolona e vancomicina (SEMEDO-LEMSADDEK *et al.*, 2018).

Um estudo apontou uma expressiva prescrição de sulfonamidas, tetraciclina, penicilinas e cefalosporinas para animais de criação, sendo que em 61% dos casos de prescrição o tratamento era por via da dieta e dessedentação animal (REGULA *et al.*, 2009). Outro estudo, após comparações entre estações de tratamento de efluentes, constatou um valor de aproximadamente 0,02 a 1,05 mg/m³ de carga bacteriana resistente à estreptomicina, ampicilina, tetraciclina, sulfonamida, cefoxitina e ciprofloxacina (HARRIS *et al.*, 2014).

Portanto, a descarga de efluentes em corpos hídricos causam distúrbios na composição bacteriana causando resistência a quimioterápicos de interesse clínico, gerando uma provável disseminação de patógenos resistentes e potencial risco à saúde de espécies silvestres ameaçadas de extinção.

4.2.1.1 Efeitos Biológicos

Os estudos do bacterioplâncton isolado de águas superficiais, sedimentos e trato intestinal de animais silvestres servem como parâmetro para medir a extensão das atividades antrópicas. Dentro deste escopo, estudos com isolados antárticos revelaram resistência a antibióticos e metais pesados (BAKER-AUSTIN *et al.*, 2006; SOUZA *et al.*, 2006), geralmente encontradas dentro dos mesmos elementos transponíveis.

As populações isoladas geograficamente são ótimas sentinelas de monitoramento, como o caso da população de *Rangifer tarandus platyrhynchus* (renas Svalbard), isoladas nas ilhas do norte Europeu, as renas têm sido monitoradas para entender melhor como a expansão das atividades antrópicas afetam o microbioma dos indivíduos. Sunde e colaboradores (2021) encontraram cepas de *E. coli* multirresistentes, os principais antimicrobianos foram ampicilina, estreptomicina, sulfonamidas e tetraciclina, os mecanismos eram adquiridos por plasmídeos (elementos móveis), semelhantes ao que encontramos nas bactérias de animais de produção e humanos. A hipótese dos autores é que a fonte de cepas patogênicas resistentes tenham sido provenientes de aves migratórias vindas da Escócia, Holanda e Bélgica.

As aves silvestres são importantes reservatórios de patógenos resistentes, geralmente as espécies cosmopolitas possuem fatores de riscos associados aos seus hábitos ecológicos, como alimentação, habitat e padrões migratórios (MENCIA-GUTIÉRREZ *et al.*, 2021; FREITAS *et al.*, 2018).

Em 2022 foi reportado pela primeira vez a descrição de isolados de *E. coli* patogênicas extraintestinais ESBL (do inglês Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* ExPEC) com cepas contendo enzimas da família CTX-M (com genes *bla*_{CTX-M-8}) em aves silvestres insulares (EWBANK *et al.*, 2022). As cepas são causadoras de infecções urinárias em animais de companhia, como cães e gatos, e a associação com ESBL do tipo CTX-M conferem a elas mecanismos de resistência a uma gama de antibióticos da família de betalactâmicos.

Neste estudo, foram realizadas análises cloacais de *Fregata magnificens* e todos os isolados apresentaram ExPEC, pelo seu hábito migratório, os autores sugeriram que as prováveis fontes de disseminação tenham sido o transporte de

cepas entre arquipélagos, o que pode representar um grande risco a outras espécies que também utilizam esses habitats. A resistência foi confirmada para ampicilina, tetraciclina, sulfonamida, trimetoprim e fosfomicina, todos antimicrobianos betalactâmicos de amplo espectro. A resistência à fosfomicina é preocupante, uma vez que é a terapia adotada para o combate de cepas multirresistentes de *Enterobacteriaceae* produtora de ESBL e carbapenemase (POPOVIC *et al.*, 2009). As enzimas *CTX-M-8* são amplamente disseminadas entre “humano-animal-ambiente”, contudo para espécies aviárias insulares este foi o primeiro registro no Brasil (EWBANK *et al.*, 2022).

Em estudo sobre a disseminação de cepas MRSA, Moraes (2019) concluiu que a provável disseminação de cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina tenham sido veiculadas de humanos para animais de produção e as aves provavelmente se infectaram pelo contato com fezes e resíduos e, conseqüentemente, disseminaram as cepas patogênicas. A interação entre animais silvestres e domésticos pode ser um fator de risco para a disseminação de doenças interespecíficas, o que dificulta ainda mais o controle da veiculação dessas fontes de disseminação.

4.2.1.2 Fatores de Riscos Associados

O agravamento dos problemas de transmissão de doenças zoonóticas se deve à expansão dos empreendimentos antrópicos. A expansão agrícola avança sobre as áreas naturais, os processos de fragmentação e destruição de ecossistemas naturais são promotores de isolamento geográfico entre populações e espécies silvestres. Uma vez sem conexão, a fauna e flora ficam suscetíveis a contaminações ambientais e doenças.

Outros fatores envolvem o próprio manejo agropecuário. Reaproveitamento e descarte incorreto de resíduos agrícolas afetam as comunidades biológicas. Um exemplo muito comum nos sistemas produtivos independentes (geralmente agricultura de subsistência) é o reaproveitamento do leite produzido pelo animal em tratamento da mastite para fins não comerciais, como suplementação alimentar para outros animais (bezerros, porcos, entre outros), evitando assim o "desperdício", ou em outros casos, o leite é descartado em corpos hídricos ou diretamente no solo como

fertilizante (BELONE *et al.*, 2020; ALBUQUERQUE; SANCHES, 2019; SARMAH; MEYER; BOXALL, 2006).

A falta de apoio e assistência técnica na comunidade rural, também é elencada como um fator de risco, pois quanto menor a capacitação profissional e o cuidado veterinário, maiores são as chances de novas infecções, perdas de produtividade e criação de reservatórios de cepas resistentes (LANGONI, 2017; LANGONI *et al.*, 2013; LANGONI *et al.*, 2011).

A ausência de programas de vigilância e controle de usos de antibióticos veterinários são também riscos associados, uma vez que não há um banco de dados especializado no monitoramento de cepas resistentes e há carência de estudos que possam elucidar de maneira objetiva os efeitos a longo prazo nas comunidades microbianas dos sistemas naturais quando expostas a concentrações subinibitórias (ALBUQUERQUE; SANCHES, 2019; KREWER *et al.*, 2013; KRISTIANSOON *et al.*, 2011 AARESTRUP, 2005).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pensar em conservar e proteger o meio ambiente envolve abrir diálogo entre as mais diferentes frentes de estudo, isso inclui um pensamento multifatorial em escala de macro e micro ecossistema, em face de unir a ecologia, ecotoxicologia, microbiologia e áreas afins para que as decisões possam ser pensadas na mitigação dos problemas.

Relacionar os problemas enfrentados por produtores rurais, ameaças à conservação de espécies e potencial risco de saúde pública é um trabalho que pede por um olhar multidisciplinar.

Com esta revisão podemos observar que ainda é necessário explorar mais os efeitos sinérgicos dos compostos em soluções diluídas em condições mais próximas aos ambientes contaminados. A vigilância de "espécies sentinelas" mostra-se uma boa abordagem para monitorar a extensão dos danos antrópicos e entender os fatores de riscos associados.

Também é necessário que haja um melhor diálogo com os órgãos competentes para monitorar melhor a qualidade dos ambientes naturais, avaliando possibilidades de identificação e tratamento dos poluentes emergentes, combinados a metodologias melhores estruturadas e políticas públicas para vigilância das concentrações dos antimicrobianos descartados.

O Brasil como um país agroexportador e grande em produção de subsistência precisa criar novos programas de apoio agropecuário, além de fornecer ferramentas e assistência técnica aos produtores e incentivar um programa de vigilância de resistência antimicrobiana nos animais de produção integrados ao monitoramento da fauna silvestre. Imprescindível para entender melhor as complexas redes ecológicas de transmissão cruzada de genes de resistência.

Além disso, é urgente que se faça um controle de prescrição de antibióticos para a saúde pública e veterinária, de modo que as práticas profiláticas possam ser reduzidas e a terapia medicamentosa seja acompanhada por profissionais capacitados e acessíveis.

REFERÊNCIAS

- AARESTRUP, F. M. The origin, evolution, and local and global dissemination of antimicrobial resistance. In: AARESTRUP, F. M. (ed.) **Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin**. Washington, DC: AMS, 2005. p. 339-360. ISBN: 9781683671855. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/9781555817534.ch20>. Acesso em: 26 Jan. 2022. E-book
- ABRAHAM, S. *et al.* First detection of extended-spectrum cephalosporin- and fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in Australian food-producing animals. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, Amsterdam, v. 3, n. 4, p. 273-277, Dec. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2015.08.002>. Acesso em: 27 jan. 2022.
- AGUNOS, A. *et al.* Changes in antimicrobial resistance levels among *Escherichia coli*, *Salmonella*, and *Campylobacter* in Ontario broiler chickens between 2003 and 2015. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, Ottawa, v. 82, n.3, p. 163-177, July 2018. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/30026640>. Acesso em: 27 jan. 2022.
- ALBUQUERQUE, D.; SANCHES, A. Diagnóstico do uso e distribuição de antibióticos nas produções de animais em uma região do sudoeste de São Paulo. [2019] **XXVI Congresso de Iniciação Científica e XI Congresso de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação**, ISBN 9786599062728, Brasil, 2019. Disponível em: <http://www.copicevento.ufscar.br/index.php/ictufscar2019/lagoadosino-2019/paper/view/4590>. Acesso em: 08 fev. 2022.
- AMINOV, R. I. A brief history of the antibiotic era: Lessons learned and challenges for the future. **Frontiers in Microbiology**. v. 1, 2010. p.134. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>. Acesso em 26 out. 2021.
- ARCIOLA, C. R. *et al.* Biofilm formation in *Staphylococcus* implant infections. A review of molecular mechanisms and implications for biofilm-resistant materials. **Biomaterials**, v. 33, n. 26, p. 5967–5982, 2012. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.05.031>. Acesso em: 26 Jan. 2022.
- BAKER-AUSTIN, C. *et al.* Co-selection of antibiotic and metal resistance. **Trends in Microbiology**, v. 14, n. 4, 2006. p. 176–182. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2006.02.006>. Acesso em: 30 jan. 2022.
- BANDEIRA, A. A.; ESQUERRE, K.R., BORGES, R.B. The regulation of the treatment and the final disposal of industrial effluents: the evaluation of the management of effluents in the Industrial Pole of Camaçari, State of Bahia. **Revista Direito Ambiental e Sociedade**, v. 8, n. 2, 2018, p. 121-148. Disponível em: <http://ucs.br/etc/revistas/index.php/direitoambiental/article/view/5501>. Acesso em: 15 set. 2021.
- BAQUERO, F.; MARTÍNEZ, J. L.; CANTÓN, R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 19, n. 3, p. 260–265, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2008.05.006>. Acesso em: 25 jan. 2022.
- BELONI, M. V. *et al.* Biodigestão anaeróbia: uma alternativa viável para a redução dos impactos causados pelos dejetos da pecuária. In: SILVA, M. A. *et al.* (org.). **Tópicos especiais em ciência animal IX**. Alegre, ES: CAUFES, 2020. p. 390. ISBN: 9786586981094. Disponível em: <https://cienciasveterinarias.ufes.br/pt-br/topicos-especiais-em-ciencia-animal-tec>. Acesso em: 30 Jan. 2022.
- BENITES, N. R. *et al.* Genotypic evaluation of antimicrobial resistance in *Staphylococcus* spp. isolated from bovine clinical mastitis. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 73, n. 2, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4162-11984>. Acesso em: 27 jan 2022.

BERCHE, P. Louis Pasteur, from crystals of life to vaccination. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 5, 2012. p.1-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03945.x>. Acesso em 26 out. 2021.

BORBA, M. R. **Resistência a antimicrobianos criticamente importantes à saúde humana em populações bacterianas de animais de produção criados no Brasil. 2008 – 2017**. 2018. 43 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Saúde Pública) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Porto Alegre, 2018.

BORTOLAIA, V.; BISGAARD, M.; BOJESSEN, A. M. Distribution and possible transmission of ampicillin- and nalidixic acid-resistant *Escherichia coli* within the broiler industry. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v.142, n.3-4, 2010. p. 379-388. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.10.024>. Acesso em: 27 jan. 2022.

BRASIL. Ministério das Cidades. Secretaria Nacional de Saneamento Ambiental – SNSA. **Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento: Diagnóstico dos Serviços de Água e Esgotos**. 2014. Brasília: SNSA/MCIDADES, 2016. p. 24 *E-book*

BRESSAN, M. (ed.). **Práticas de manejo sanitário em bovinos de leite**. Juiz de Fora: Embrapa Gado de Leite [Área de Comunicação Empresarial], 2000. 65p. ISBN 8585748265. Disponível em: <http://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/handle/doc/594326>. Acesso em Jan. 2022. *E-book*

BROOKS, G. F. *et al.* **Microbiologia médica de Jawetz, Melnick e Adelberg**. Tradução: Cláudio M. Rocha-de-Souza. 26. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. p. 43. ISBN 9788580553352. *E-book*.

BUSH, K. Proliferation and significance of clinically relevant β -lactamases. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York. v. 1277, n. 1, p. 84–90, 2013. Disponível me: <https://doi.org/10.1111/nyas.12023>. Aces so me: 26 Jan. 2022.

BUSH, K.; JACOBY, G. A. Updated Functional Classification of β -Lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 3, p. 969–976, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.01009-09>. Acesso em: 26 Jan. 2022.

CANTÓN, R.; GONZÁLEZ-ALBA, J. M.; GALÁN, J. C. CTX-M enzymes: origin and diffusion. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00110>. Acesso em: 26 Jan. 2022.

CARSON, R. Primavera Silenciosa. [Tradução Raul de Polillo]. 2. ed. São Paulo: Portico, 1969. P.13.

CHO, I. *et al.* Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. **Nature**, v. 488, 2012. p.621–626. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature11400>. Acesso em: 27 jan. 2022.

COELHO, S.M.O. *et al.* Short communication: profile of virulence factors of *Staphylococcus aureus* isolated from subclinical bovine mastitis in the state of Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Dairy Science**, v. 94, n. 7, p. 3305–3310, 2011. Disponível me: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(11\)00323-7/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(11)00323-7/fulltext). Acesso em: 26 Jan. 2022.

COENTRÃO, C. M. *et al.* Fatores de risco para mastite subclínica em vacas leiteiras. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 60, n. 2, abr. 2008. p. 283–288. Disponível me: <https://doi.org/10.1590/S0102-09352008000200001>. Aces so me: 26 Jan. 2022.

COLLIGNON, P. Antibiotic resistance: are we all doomed? **Internal Medicine Journal**, v. 45, n. 11, 2015. p. 109-115. Doi: 10.1111/imj.12902. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26563691/>. Acesso em: 26 jan. 2022.

COSTA, G. M. *et al.* Resistência a antimicrobianos em *Staphylococcus aureus* isolados de mastite em bovinos leiteiros de Minas Gerais, Brasil. **Arquivo do Instituto Biológico**, v. 80, n.3, 2013. p. 297-302. Disponível em: <http://repositoriobiologico.com.br/jspui/handle/123456789/852>. Aces so me: 27 Jan. 2022.

D'ANDREA, M. M. *et al.* CTX-M-type β -lactamases: a successful story of antibiotic resistance. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 303, n. 6-7, 2013. p. 305–317. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.008>. Acesso em: 26 Jan. 2022.

D'COSTA, V. *et al.* Antibiotic resistance is ancient. **Nature**, v. 477, 2011. p.457-461. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature10388>. Acesso em: 26 Jan. 2022.

DAVEY, P. *et al.* The genetics and mechanisms of acquired resistance. *In*: DAVEY, P. *et al.* **Antimicrobial chemotherapy**. 7. ed. Oxford: Oxford University Press, 2015b. p. 101-117. ISBN 9780199689774. *E-book*

DAVEY, P. *et al.* The problem of resistance. *In*: DAVEY, P. *et al.* **Antimicrobial chemotherapy**. 7. ed. Oxford: Oxford University Press, 2015a. p. 91-99. ISBN 9780199689774. *E-book*

DAVIES, J.; DAVIES, D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 74, n. 3, 2010. p. 417–433. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>. Acesso em: 26 Jan. 2022.

DE LA FUENTE-NÚÑEZ, C. *et al.* Bacterial biofilm development as a multicellular adaptation: antibiotic resistance and new therapeutic strategies. **Current Opinion in Microbiology**, v. 16, n. 5, p. 580–589, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23880136/>. Acesso em: 26 Jan. 2022.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. **Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2010**. Publications Office. Stockholm: ECDC; 2013. ISBN 978-92-9193-445-4. Disponível em: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/76806>. Acesso em: 26 Jan. 2022.

EWBANK, A. C. *et al.* Extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* survey in wild seabirds at a pristine atoll in the southern Atlantic Ocean, Brazil: First report of the O25b-ST131 clone harboring blaCTX-M-8. **Science of the Total Environment**, v. 806, 2022. p. 150539. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150539>. Acesso em: 31 jan. 2022.

FERNANDES, M. C. *et al.* Surto de mastite bovina causada por linhagens de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes aos antimicrobianos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, n. 3, p. 745–748, jun. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-09352009000300031>. Acesso em jan 2022.

FERNANDES, M. R. *et al.* Silent dissemination of colistin resistant *Escherichia coli* in South America could contribute to the global spread of the mcr-1 gene. **Eurosurveillance**, Saint-Maurice, v. 21, n. 17, 2016. p. 1-6. Disponível em: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.17.30214>. Acesso em: 27 Jan. 2022.

FESSLER, A.T. Identification and characterization of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci from bovine mastitis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 65, n. 8, 2010, p.1576–1582. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jac/dkq172>. Acesso em 27 jan. 2022.

FREITAS M. F. L., *et al.* Perfil de sensibilidade antimicrobiana in vitro de *Staphylococcus coagulase* positivos isolados do leite de vacas com mastite no Agreste do estado de Pernambuco. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v.72, n.1, p. 171-177, 2005. ISSN: 1808-1657. Disponível em: http://www.biologico.agricultura.sp.gov.br/uploads/docs/arq/V72_2/freitas.PDF. Acesso em: 25 jan. 2022.

FREITAS, A. A. R. *et al.* Distribution of species and antimicrobial resistance among enterococci isolated from the fecal microbiota of captive blue-fronted parrot (*Amazona aestiva*) in Rio de Janeiro, Brazil. **Science of the Total Environment**, v. 615, 2018. p. 1428–1437. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.004>. Acesso em: 31 Jan. 2022.

FREY, Y. *et al.* Genetic characterization of antimicrobial resistance in coagulase-negative staphylococci from bovine mastitis milk. **Journal Dairy Science**, v.96, 2013. p.2247-2257. Disponível em: <https://doi.org/10.3168/jds.2012-6091>. Acesso em: 27 jan. 2022.

GUARDABASSI, L.; KRUSE, H. Princípios da utilização prudente e racional de antimicrobianos em animais. *In*: GUARDABASSI, L.; JENSEN, L. B.; KRUSE, H. **Guia de antimicrobianos em veterinária**. Porto Alegre: Artmed, 2010. p. 17-29. *E-book*.

GUIMARÃES, D.O., MOMESSO, L.S., PUPO, M.T. Antibiotics: therapeutic importance and perspectives for the discovery and development of new agents. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 667–679, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000300035>. Acesso em: 26 Jan. 2022.

GUMBO, T. Princípios gerais do tratamento antimicrobiano. *In*: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. (org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. [Tradução: Augusto Langeloh *et al.*]. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012a. p.1365-1381. ISBN 978-85-8055-117-4. *E-book*

GUMBO, T. Quimioterapia da tuberculose, complexo *Mycobacterium avium* e hanseníase. *In*: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. (org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. [Tradução: Augusto Langeloh *et al.*]. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012b. p.1549-1567. ISBN 978-85-8055-117-4. *E-book*

HARRIS, S. *et al.* *Escherichia coli* in the municipal wastewater system: effect of hospital effluent and environmental fate. **Science of the Total Environment**, v. 468-469, 2014. p.1078-1085. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.09.017>. Acesso em dez. 2021.

HAWKEY, P. M., The growing burden of antimicrobial resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 62, n. 1, 2008, p. i1–i9. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jac/dkn241>. Acesso em: 26 jan. 2022.

HERNANDO, M. *et al.* Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. **Talanta**, v. 69, n. 2, 2006. p. 334–342. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2005.09.037>. Acesso em: 30 jan. 2022.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **PPM 2017: Rebanho bovino predomina no Centro-Oeste e Mato Grosso lidera entre os estados**. 27/09/2018. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/22648-ppm-2017-rebanho-bovino-predomina-no-centro-oeste-e-mato-grosso-lidera-entre-os-estados>. Acesso em 15 ago. 2021.

ITO, T.; HIRAMATSU, K. Acquisition of methicillin resistance and progression of multi antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Yonsei Medical Journal**, v. 39, n. 6, 1998. p. 526-533. Doi: 10.3349/ymj.1998.39.6.526. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10097679/>. Aces so me: 27 Jan. 2022.

JACOBY, G. A.; MUNOZ-PRICE, L. S. The New β -Lactamases. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 4, 2005. p. 380-391. DOI: 10.1056/NEJMra041359. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra041359>. Aces so me: 26 Jan. 2022.

JONES, O. A. H; VOULVOULIS, N.; LESTER, J. N. Potential impact of pharmaceuticals on environmental health. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 81, 2003, p. 768–769. Disponível me: <https://www.scielosp.org/article/bwho/2003.v81n10/768-769/#ModalArticles>. Aces so me: 30 Jan. 2022.

JONG, A. *et al.* Antimicrobial susceptibility of enterococci recovered from healthy cattle, pigs and chickens in nine EU countries (EASSA Study) to critically important antibiotics. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 216, 2018. p. 168-175. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.02.010>. Acesso em: 27 Jan. 2022.

KAESBOHRER, A. *et al.* Emerging antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* with public health relevance. **Zoonosis and Public Health**, Berlin, v. 58, n.2, 2012. p.158-165. Disponível me: <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2011.01451.x>. Acesso em: 27 jan. 2022.

KATZUNG, B. G. (org.). **Farmacologia básica e clínica**. [Tradução: Ademar Valadares Fonseca *et al.*]. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. p.769-786. ISBN 978-85-8055-597-4. *E-book*

KIDSLEY, A. K. *et al.* Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. isolates from healthy pigs in Australia: Results of a Pilot National Survey. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 9, n. 1207, 2018. p. 1-11. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01207>. Acesso em: 27 jan. 2022.

KREWER, C. C. *et al.* Etiology, antimicrobial susceptibility profile of *Staphylococcus* spp. and risk factors associated with bovine mastitis in the states of Bahia and Pernambuco. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 5, 2013. p. 601–606. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2013000500009>. Aces so me: 26 Jan. 2022.

KRISTIANSSON, E. *et al.* Pyrosequencing of antibiotic-contaminated river sediments reveals high levels of resistance and gene transfer elements. **PLoS ONE**, v. 6, n. 2, 2011. p. e17038. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017038>. Aces so me: 31 Jan. 2022.

LAMBRECHT, E. *et al.* Characterization of cefotaxime- and ciprofloxacin- resistant commensal *Escherichia coli* originating from Belgian farm animals indicates high antibiotic resistance transfer rates. **Microbial Drug Resistance**, Larchmont, v. 24, n. 6, 2018. p. 707-717. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0226>. Acesso em: 27 jan. 2022.

LANGONI, H. *et al.* Considerações sobre o tratamento das mastites. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 11, 2017. p. 1261–1269. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2017001100011>. Aces so me: 27 Jan. 2022.

LANGONI, H. *et al.* Quality and microbiological aspects of bovine milk. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n. 12, 2011. p.1059-1065. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-736X2011001200004>. Acesso em 20 set. 2021.

LANGONI, H. Qualidade do leite: utopia sem um programa sério de monitoramento da ocorrência de mastite bovina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 5, 2013. p. 620–626. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2013000500012>. Aces so me: 26 Jan. 2022.

LIM, S. K. *et al.* Macrolide resistance mechanisms and virulence factors in erythromycin resistant *Campylobacter* species isolated from chicken and swine feces and carcasses. *The Journal of Veterinary Medical Science*, Tokyo, v. 78, n. 12, 2016. p. 1791-1795. Disponível em: <https://doi.org/10.1292/jvms.16-0307>. Acesso em: 27 jan. 2022.

MADIGAN, M. T. *et al.* **Microbiologia de Brock**. [Tradução: Alice Freitas Versiani *et al.*]. 14. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.p.301-311. *E-book*

MANZI, M.P. *et al.* Prevalência de *Mycoplasma bovis* em rebanhos de vacas leiteiras. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 4, 2018. p. 665-669. DOI: 10.1590/1678-5150-PVB-5192. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-5192>. Acesso em 25 jan. 2022.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Técnicas de pesquisa: planejamento e execução de pesquisas, amostragens e técnicas de pesquisa, elaboração, análise e interpretação de dados**. 7. ed. São Paulo: Atlas, 2011. *E-book*

MARQUES, V. F. *et al.* Expression of icaA and icaD genes in biofilm formation in *Staphylococcus aureus* isolates from bovine subclinical mastitis. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 41, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6645>. Aces so me: 26 Jan. 2022.

MARTINS, T. *et al.* Intramammary treatment with gentamicin in lactating cows with clinical and subclinical mastitis. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.36, 2016. p.283-289. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2016000400006>. Acesso em: 27 jan. 2022.

MATOS, A. T. **Poluição Ambiental: impactos no meio físico**. Viçosa, MG: UFV, 2013. p. 4-6 ISBN 9788572694803. *E-book*

MAXIMINO, M. D. **Interação entre modelos de membrana biológica e poluentes emergentes**. 2018. 125 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciência e Tecnologia, Presidente Prudente, 2018.

MELO, D. A. *et al.* Characterization of Coagulase-Negative Staphylococci and phenogenotypic beta lactam resistance evaluation in samples from bovine Intramammary infection. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 70, n. 2, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4162-9209>. Acesso em 22 jan 2022.

MENCÍA-GUTIÉRREZ, A. *et al.* Prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* from wild birds of prey in Spain. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 79, 2021. p. 101712. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2021.101712>. Acesso em: 31 Jan. 2022.

MONTEIRO, M. *et al.* Occurrence of antimicrobials in river water samples from rural region of the state of Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Environmental Protection**, v.7, 2016. p. 230-241. DOI: <http://dx.doi.org/10.4236/jep.2016.72020>. Acesso em: 15 set. 2021.

MORAES, T. P. **Similaridade genética entre cepas de micro-organismos patogênicos isolados de leitarias e de aves silvestres capturadas nestes estabelecimentos**. (Orientador) Cláudio Dias Timm. 2019. 47 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, 2019. Disponível em: <http://guaiaca.ufpel.edu.br:8080/handle/prefix/7956>. Acesso em 27 jan. 2022.

NADER FILHO, A. *et al.* Sensibilidade antimicrobiana dos *Staphylococcus aureus* isolados no leite de vacas com mastite. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 74, n. 1, p. 1–4, 3 jan. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1808-1657v74p0012007>. Acesso em: 26 Jan. 2022.

NGUYEN, N. T. *et al.* Antimicrobial residues and resistance against critically important antimicrobials in non-typhoidal *Salmonella* from meat sold at wet markets and supermarkets in Vietnam. **International Journal of Food Microbiology**, Amsterdam, v. 266, 2018. p. 301-309. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2017.12.015>. Acesso em: 27 Jan. 2022.

NGUYEN, N. T. *et al.* Use of colistin and other critical antimicrobials on pig and chicken farms in southern Vietnam and its association with resistance in commensal *Escherichia coli* bacteria. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 82, n. 13, 2016. p. 3727- 3725. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AEM.00337-16>. Acesso em: 27 Jan. 2022.

NIERO, G. *et al.* High diversity of genes and plasmids encoding resistance to third-generation cephalosporins and quinolones in clinical *Escherichia coli* from commercial poultry flocks in Italy. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v. 216, 2018. p. 93-98. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.02.012>. Acesso em: 27 Jan. 2022.

O'NEILL, J. (org.). **Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations: the review on antimicrobial resistance**. London: Wellcome Trust, HM Government, dez. 2016. [s.l:s.n]. Disponível em: <https://apo.org.au/node/63983>. Acesso em: 26 jan. 2022.

PENESYAN, A.; GILLINGS, M.; PAULSEN, I. Antibiotic discovery: combatting bacterial resistance in cells and in biofilm communities. **Molecules**, v. 20, n. 4, 2015. p. 5286–5298. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/20/4/5286/htm>. Acesso em: 25 jan. 2022.

PINTO, M. A. H. G. **Avaliação dos efeitos biológicos da orfenadrina no desenvolvimento embriolarval de ouriço do mar - *Echinometra lucunter* (Echinoidea - Echinodermata)**. (Orientador) Augusto Cesar. 2021. 24f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Ciências e Tecnologia do Mar) - Universidade Federal de São Paulo, Santos, 2021. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/61895>. Acesso em 2022.

POPOVIC, M. *et al.* Fosfomicin: an old, new friend? **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 29, n. 2, 2009. p. 127–142. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10096-009-0833-2>. Acesso em: 31 Jan. 2022.

QUINN, P. J. *et al.* **Microbiologia veterinária e doenças infecciosas**. São Paulo: Artmed, 2005. 512p. *E-book*.

RADOSTITS, O. M. *et al.* **Clínica veterinária: um tratado de doenças dos bovinos, suínos, caprinos e equinos**. 9. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 541-629. ISBN: 85-277-0706-3.

RADOSTITS, O. M.; DONE, S. H. **Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats, and horses**. 10. ed. Edinburg, New York: Saunders Elsevier, 2007. p.724-725. *E-book*.

REGULA, G. *et al.* Prescription patterns of antimicrobials in veterinary practices in Switzerland. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 63, n. 4, abr. 2009, p. 805-811. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jac/dkp009>. Acesso em 15 set. 2021.

RIBEIRO, M. G. *et al.* Fatores de virulência em linhagens de *Escherichia coli* isoladas de mastite bovina. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, n. 5, p. 724–731, out. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-09352006000500004>. Acesso em jan 2022.

RIBEIRO, M. G. *et al.* Peracute bovine mastitis caused by *Klebsiella pneumoniae*. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 60, n. 2, p. 485–488, abr. 2008. Disponível em <https://doi.org/10.1590/S0102-09352008000200031>. Acesso em jan. 2022.

RODRÍGUEZ, M. M. *et al.* Redefining the origin and evolution of chromosomally encoded *bla* CTX-M/KLU in the context of a revised taxonomy of genus *Kluyvera*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 65, n. 7, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.02424-20>. Acesso em: 8 fev. 2022.

ROSSOLINI, G.M.; D'ANDREA, M.M.; MUGNAIOLI, C., The spread of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 14, 2008. p. 33–41. Disponível me: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01867.x>. Aces so me: 08 fev. 2022.

RUER, S. *et al.* Virulence-targeted antibacterials: concept, promise, and susceptibility to resistance mechanisms. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 86, n. 4, p. 379–399, 6 fev. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cbdd.12517>. Acesso em: 26 jan. 2022.

SAEI, H. D. coa types and antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus* isolates from cases of bovine mastitis. **Comparative Clinical Pathology**, v. 21, 2012, p.301-307. Disponível em <https://doi.org/10.1007/s00580-010-1096-0>. Acesso emJan. 2022.

SAMPIMON, O. C. *et al.* Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from bovine milk samples. **Veterinary Microbiology**, v.150, 2011. p.173-179. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.01.017>. Acesso em27 Jan. 2022.

SANTAJIT, S.; INDRAWATTANA, N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. **BioMed Research International**, v. 2016, p. 1–8, 2016. Doi: 10.1155/2016/2475067. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4871955/>. Acesso em: 26 Jan. 2022.

SANTOS, L. H. M. L. M. *et al.* Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. **Journal of Hazardous Materials**, v. 175, n. 1-3, 2010. p. 45–95. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.10.100>. Acesso em: 31 Jan. 2022.

SANTOS, M. V.; FONSECA, L. F. L. **Estratégias para controle de mastite e melhoria da qualidade do leite**. Barueri: Manole, 2007. 314p. ISBN: 8598416223. *E-book*

SARMAH, A. K.; MEYER, M. T.; BOXALL, A. B. A. A global perspective on the use, sale, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (Vas) in the environment. **Chemosphere**, v. 65, n. 5, 2006, p. 725-759. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.03.026>. Acesso em21 set. 2021.

SAWANT, A.A.; GILLESPIE, B.E.; OLIVER, S.P. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative *Staphylococcus* species isolated from bovine milk. **Veterinary Microbiology**, v.134, 2009. p.73-81. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.09.006>. Acesso em: 27 Jan. 2022.

SEMEDO-LEMSADDEK, T. *et al.* Otter fecal enterococci as general indicators of antimicrobial resistance dissemination in aquatic environments. Piracicaba: **Ecological Indicators**, v. 85, p.1113-1120, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2017.11.029>. Acesso em 30 set. 2021.

SHERPA, R.T.; REESE, C.J.; ALIABADI, H.M. Application of iChip to grow "uncultivable" microorganisms and its impact on antibiotic discovery. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 18, n. 3, p. 303, 19 ago. 2015. DOI: 10.18433/j30894. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26517134/>. Acesso em: 26 jan. 2022.

SILVA, N.C.C. *et al.* Characterization of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in milk from cows with mastitis in Brazil. **Antonie van Leeuwenhoek**, v. 106, 2014. p. 227–233. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10482-014-0185-5>. Acesso em: 27 jan. 2022.

SOUZA, G.N. *et al.* Variação da contagem de células somáticas em vacas leiteiras de acordo com patógenos da mastite. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, n. 5, 2009. p. 1015-1020. ISSN 1678-4162. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-09352009000500001>. Acesso em 21 jan. 2022.

SOUZA, M. J. *et al.* Metal and antibiotic-resistance in psychrotrophic bacteria from Antarctic Marine waters. **Ecotoxicology**, v. 15, 2006. p.379-384. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10646-006-0068-2>. Acesso em: 30 jan. 2022.

SPECTOR, N. **Manual para redação de teses, projetos de pesquisa e artigos científicos**. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

SUNDE, M. *et al.* Plasmid-associated antimicrobial resistance and virulence genes in *Escherichia coli* in a high arctic reindeer subspecies. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 26, 2021. p. 317–322. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.06.003>. Acesso em: 30 jan. 2022.

TACHIZAWA, T.; MENDES, G. **Como fazer monografia na prática**. 12a.ed. Rio de Janeiro: FGV, 1998. *E-book*

THIOLLENT, M. **Metodologia de Pesquisa-ação**. 18a.ed. São Paulo: Cortez, 2013. *E-book*

TIONG NG, K. *et al.* High-throughput multi-residue quantification of contaminants of emerging concern in wastewaters enabled using direct injection liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Hazardous Materials**, v. 398, 2020. p. 122933. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122933>. Acesso em: 31 jan. 2022.

TIWARI, B. *et al.* Review on fate and mechanism of removal of pharmaceutical pollutants from wastewater using biological approach. **Bioresource Technology**, v. 224, 2017. p. 1–12. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2016.11.042>. Acesso em: 31 jan. 2022.

TORRES, M. C. **Resistência antimicrobiana em populações animais e seu impacto na saúde pública: uma revisão da literatura**. 2019. Orientador: Mauro Riegert Borba. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/200108>. Acesso em: 26 jan. 2022.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. [Tradução: Danielle Soares de Oliveira Daian; Luis Fernando Marques Dorvillé]. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. p. 226-233. *E-book*

USUI, M. *et al.* Antimicrobial susceptibility of indicator bacteria isolated from chickens in Southeast Asian countries (Vietnam, Indonesia and Thailand). **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 76, n. 5, 2014. p. 685-692. Disponível em: <https://doi.org/10.1292/jvms.13-0423>. Acesso em: 27 Jan. 2022.

WALLER, K. P. *et al.* CNS species and antimicrobial resistance in clinical and subclinical bovine mastitis. **Veterinary Microbiology**, v.152, 2011. p.112-116. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.04.006>. Acesso em 27 Jan. 2022.

WANG, X. *et al.* Screening and functional identification of lncRNAs under β -diketone antibiotic exposure to zebrafish (*Danio rerio*) using high-throughput sequencing. **Aquatic Toxicology**, v. 182, 2017, p.214-225. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2016.12.003>. Acesso em 15 set. 2021.

WASYL, D. *et al.* Antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* isolated from animals at slaughter. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 4, n. 221, 2013. p.1-12. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00221>. Acesso em 27 jan. 2022.

WIELDERS, C. L. C. *et al.* *mecA* gene is widely disseminated in *Staphylococcus aureus* population. **American Society for Microbiology**, v. 40, n. 11, 2002. p. 3970-3975. Doi: 10.1128/JCM.40.11.3970-3975.2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JCM.40.11.3970-3975.2002>. Acesso em: 27 jan. 2022.