

Resistência aos antimicrobianos

Clarissa Silveira Luiz Vaz
Embrapa Suínos e Aves, Concórdia, SC
clarissa.vaz@embrapa.br

A produção de proteína animal tem participação fundamental na garantia da segurança alimentar, especialmente nos países em desenvolvimento que, segundo a Organização das Nações Unidas, devem concentrar o maior crescimento populacional até 2050 (ONU, 2024). Os grandes produtores mundiais, como é o caso do Brasil, serão ainda mais demandados a atender esses novos consumidores, cada vez mais exigentes quanto ao impacto da produção de alimentos na saúde humana, no ambiente e no bem-estar animal. Simultaneamente, as grandes mudanças globais em curso, dentre as quais a resistência aos antimicrobianos, já obrigam o setor de proteína animal a se adaptar e assimilar novas tecnologias e melhoria de práticas produtivas para manter a sustentabilidade e competitividade. A presente abordagem se aplica à produção animal em geral, mas com foco mais direcionado à avicultura.

Está claro que a condição sanitária dos plantéis é crítica na produção de proteína animal. Desde a sua descoberta, os antimicrobianos vêm sendo a forma mais eficiente de enfrentamento de enfermidades bacterianas humanas e animais, sendo também coadjuvantes na produção animal ao longo das décadas. Antimicrobianos compreendem agentes ou substâncias derivadas de fontes naturais ou sintéticas que atuam sobre qualquer micro-organismo (WHO, 2024) mas, para fins práticos, serão aqui abordados como fármacos que inibem ou inativam bactérias. Nos animais de produção, são usados para fim (1) terapêutico, (2) profilático, ou (3) como melhoradores de desempenho. Os dois primeiros têm o objetivo de tratar e prevenir doença bacteriana, respectivamente, enquanto os melhoradores de desempenho são usados em doses

subterapêuticas para aumentar a eficiência produtiva. O mecanismo de atuação desse último ainda não está totalmente esclarecido, mas se sabe que promovem efeito sobre populações bacterianas competidoras e modulam o sistema imune do animal (Page e Gautier, 2012; Brown et al., 2017; Mehdi et al., 2018).

A resistência aos antimicrobianos (RAM) é entendida como o crescimento de populações bacterianas na presença de concentrações citotóxicas do antimicrobiano (Wright, 2007). A RAM pode ser intrínseca, que independe da influência do antimicrobiano; ou adquirida, que decorre de mutações pontuais no genoma da bactéria ou aquisição de genes carregados por elementos genéticos móveis (MGEs), como plasmídeos, transposons e integrons. Mecanismos celulares sofisticados podem conferir RAM, como produção de enzimas que inativam os antimicrobianos, redução da permeabilidade celular, desenvolvimento de rotas metabólicas alternativas, eliminação do fármaco por bombas de efluxo, ou alteração do sítio-alvo. Resistência cruzada pode ser observada em fármacos quimicamente relacionados e com mecanismo de ligação ou de ação semelhantes (Cox e Wright, 2013; Andersson e Hughes, 2017; Lekshmi et al., 2017). Em termos de saúde, a RAM dificulta ou impossibilita o tratamento de uma infecção bacteriana, e uma série de estudos e levantamentos globais demonstram a maciça disseminação de micro-organismos multirresistentes, observada 50 anos após o início do uso terapêutico dos primeiros antimicrobianos descobertos. Além disso, o aumento de cepas bacterianas refratárias aos fármacos atualmente disponíveis e a falta de desenvolvimento de novas classes de antimicrobianos antecedeem que haverá dificuldades futuras no enfrentamento de bactérias humanas e animais, mesmo em infecções simples (Murray et al., 2022; Shim, 2023).

O desenvolvimento de RAM é um fenômeno natural ancestral, já que os micro-organismos produzem uma diversidade de moléculas bioativas com características antimicrobianas, muitas ainda não descobertas. Essas moléculas conferem aos micro-organismos capacidade de competir e desenvolver estratégias de adaptação a uma infinidade de desafios ambientais ao longo da sua evolução (Wright, 2007; Martínez, 2008; Cox e Wright, 2013; Christaki et al., 2020; Larsen et al., 2022). Entendidos os mecanismos pelos quais a RAM se estabelece, não é inesperado detectar bactérias em animais de produção,

resistentes a antimicrobianos que nunca foram usados nos lotes (Abraham et al., 2020). Todavia, o fenômeno natural de desenvolvimento de RAM é impulsionado pela ação humana, por meio do uso massivo de antimicrobianos na medicina e em produção animal e vegetal, que favorece a seleção de bactérias resistentes. Notadamente, 73% do uso global de antimicrobianos se destina à produção animal, cuja quantidade usada em 2020 indica tendência a aumentar 8% em 2030 (Mulchandai et al., 2023). Nesse cenário, a RAM deve ser responsável por perda de 11% na produção animal até 2050, principalmente nos países de baixa renda (Magnusson et al., 2021).

Olhando de forma mais ampla, cerca de 60% dos patógenos humanos são zoonóticos, e muitas das bactérias que infectam mutuamente animais e humanos são sensíveis às mesmas classes de antimicrobianos usadas em terapia humana e animal (WHO, 2023). Paralelamente, bactérias e MGEs movimentam-se facilmente entre humanos, animais e o ambiente (Magnusson et al., 2021). Além disso, parte dos fármacos antimicrobianos administrados a humanos e animais e usados em culturas agronômicas é eliminada de forma inalterada, cujo escoamento por esgotos/águas servidas urbanas e dejetos agropecuários promove dissipação dessas moléculas aos ecossistemas terrestres e aquáticos. A persistência a longo prazo nesses ecossistemas contribui para o surgimento e disseminação de bactérias resistentes (EFSA, 2021). A RAM, portanto, é um problema que interconecta a saúde humana, animal e a qualidade ambiental. Por isso, é atualmente uma prioridade mundial, tratada sob a ótica de Saúde Única, já que ações nas esferas isoladas não são capazes de combater o seu avanço.

Partindo do entendimento que os antimicrobianos são um patrimônio de todos e que a RAM afeta essas três esferas, o Plano de Ação Global sobre RAM (WHO, 2015) foi desenvolvido pela aliança tripartite Organização Mundial da Saúde (WHO) - Organização Mundial de Saúde Animal (WOAH) - Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO). Esse plano orienta as ações em todos os países para combater a RAM. Assim, no Brasil, o Ministério da Saúde coordena o Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da RAM. A interconexão com o setor animal é tratada pelo MAPA, por meio do Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da RAM no Âmbito da

Agropecuária (PAN-BR Agro), atualmente em sua segunda etapa (2023-2027). O PAN-BR Agro possui objetivos estratégicos, intervenções e atividades, com diversos atores envolvidos: setor privado regulado, órgãos estatutários de profissionais agropecuários e instituições de ensino, pesquisa, desenvolvimento e fomento setorial (Brasil, 2024).

Para reduzir o uso dos antimicrobianos críticos para fins não-humanos (particularmente em animais e agricultura) e assim preservar a saúde pública, a WHO elencou os antimicrobianos de importância médica, que foram agrupados de acordo com suas potenciais implicações para humanos e o risco de RAM. O público-alvo inclui o setor regulado, veterinários, profissionais que atuam com aquicultura, plantas e lavouras, e qualquer profissional que prescreva antimicrobianos. A revisão mais recente dessa lista (WHO, 2024) acrescenta um grupo de antimicrobianos autorizado somente para humanos. O grupo de antimicrobianos que não é medicamento importante e nem autorizado para humanos inclui os ionóforos. Já o grupo de antimicrobianos autorizados para humanos e também animais inclui os criticamente importantes com alta prioridade, que compreendem as cefalosporinas de 3° e 4° geração, as quinolonas, as polimixinas e os derivados de ácido fosfônico (WHO, 2024). Para esse último grupo, a recomendação é que sejam usados segundo o princípio do uso prudente. Como uso prudente, entende-se que todas as práticas para prevenir ou reduzir a seleção de bactérias resistentes a antimicrobianos foram atendidas e que o uso do antimicrobiano é realmente necessário, prescrito por um profissional habilitado, usando fármaco aprovado para essa finalidade, obedecendo estritamente a posologia, via de administração e tempo de uso, e amparado por testes de diagnóstico e suscetibilidade (Teale e Moulin, 2012).

Por sua vez, a WOAHA vem elencando os agentes antimicrobianos de importância veterinária desde 2007. Categoriza os antimicrobianos usados em medicina veterinária e os autorizados para uso em animais de produção, não incluindo as classes de antimicrobianos de uso exclusivo em humanos e nem os antimicrobianos usados como melhoradores de desempenho. Alguns dos antimicrobianos categorizados pela WOAHA como criticamente importantes em veterinária são também críticos para humanos, como é o caso das fluorquinolonas, cefalosporinas de 3° e 4° geração e a colistina. Antimicrobianos

dentro dessa categoria não devem ser usados com propósito profilático na ausência de sinais clínicos nos animais, nem como primeira escolha sem justificativa plausível, tampouco como melhoradores de desempenho (WOAH, 2021). É interessante observar que, desde 2017, 12 novos antibióticos para uso clínico foram aprovados nos Estados Unidos e/ou Europa, mas somente dois representam novas classes químicas. Ainda, os novos fármacos não são suficientes para enfrentamento das bactérias gram-negativas multirresistentes de importância médica (WHO, 2022). Com as dificuldades para desenvolvimento de novos fármacos, não é surpreendente que os antimicrobianos de nova geração (42,5%) estejam ganhando espaço em relação aos antimicrobianos tradicionais (57,5%) dentre os antibióticos que atualmente se encontram em fase de desenvolvimento clínico. Esses antimicrobianos de nova geração, não convencionais, incluem moduladores do microbioma, bacteriófagos e seus derivados, anticorpos e imunomoduladores (Shim, 2023). Pela falta de disponibilidade de novos fármacos, a WHO preconiza que novas classes de antimicrobianos autorizadas para humanos sejam alocadas como exclusivas para estes (WHO, 2024). Portanto, não poderiam ser usadas em animais de produção, mesmo que para propósito terapêutico. De certa forma, isso desestimula o desenvolvimento de novos antimicrobianos para tratamento de enfermidades animais e limita opções futuras para produção animal. Esse é mais um ponto que reforça a necessidade de preservar os fármacos atualmente disponíveis e a busca por melhores práticas produtivas que reduzam a dependência do uso de antimicrobianos para fins não terapêuticos na produção animal.

Um dos objetivos do PAN-BR Agro é incentivar o uso racional de antimicrobianos. Ao apresentar os resultados da primeira fase (2019-2022) do Programa de Vigilância e Monitoramento da RAM no Âmbito da Agropecuária (Brasil, 2024) às empresas e cooperativas que atuam em avicultura de corte e suinocultura (duas das cadeias regularmente monitoradas), a gestão do PAN-BR Agro reforçou necessidade de reduzir o uso de antimicrobianos na produção animal. Se a primeira fase do PAN-BR Agro (2018-2022) teve caráter mais estruturante, na segunda fase são esperadas ações mais direcionadas à desaceleração da RAM na agropecuária. O MAPA proíbe como aditivos

promotores de crescimento a avoparcina, arsenicais e antimoniais, cloranfenicol e nitrofuranos, olaquinox, carbadox, violeta de genciana, anfenicois, tetraciclina, β -lactâmicos, quinolonas e sulfonamidas sistêmicas, espiramicina e eritromicina, colistina, tilosina, lincomicina e tiamulina (Brasil, 2024). A consulta pública que propôs proibição da bacitracina e virginamicina evidencia que as opções para esse fim estarão cada vez mais limitadas antes de um provável banimento completo futuro. Pelos princípios de uso prudente, os antimicrobianos deveriam ser usados para propósito terapêutico, tanto em humanos como em animais, evitando o uso profilático e como melhoradores de desempenho em animais. Assim, nos últimos anos todos os atores envolvidos na produção animal têm intensificado a busca por estratégias e produtos alternativos não só pela redução do rol de fármacos permitidos para esses fins, mas também por uma questão de atendimento à demanda de mercado e de responsabilidade do setor de proteína animal, entendendo seu papel social na produção de alimentos e na Saúde Única. Várias alternativas se apresentam: probióticos, prebióticos, ácidos orgânicos, compostos de óleos essenciais, fitogênicos, bacteriófagos, enzimas e melhoradores de digestão, antioxidantes, dentre outros. De modo geral, buscam modular a microbiota e a inflamação intestinal. Porém, a eficiência e factibilidade de adoção depende de cada caso e não resolvem a redução de antimicrobianos sem o amparo de melhores práticas produtivas.

Visto isso, é evidente não ser mais possível usar antimicrobianos na produção animal como suporte a falhas de manejo ou de biossegurança, nem é factível esperar que o desenvolvimento de novas classes antimicrobianas postergue o problema da RAM. Todavia, a migração de um sistema de produção tradicional para outro que limita antimicrobianos profiláticos ou não usa antimicrobianos melhoradores de desempenho não é simples nem rápida. Como se sabe, diante de práticas produtivas deficientes e sem alternativas com eficiência equivalente, essa mudança resulta em piora dos parâmetros sanitários e de bem-estar animal, perda de eficiência produtiva e mortalidade. Por outro lado, mudanças voluntárias graduais, com planejamento consistente prévio, tendem a ser muito mais assertivas e oportunizam as adaptações necessárias até se chegar ao modelo de produção que é viável de ser praticado. A gestão mais eficiente do uso de antimicrobianos demanda muito menos esforço e

possibilita reduzir a quantidade de uso desses fármacos, mas que vai exigir melhoria no controle de doenças (incluindo programas de biossegurança e programas vacinais), melhoria na qualidade de ração, ingredientes e programa nutricional, qualidade de água, redução de fatores estressantes e melhoria da ambiência, melhor gestão de resíduos, aumento de intervalo entre lotes e ajustes nas densidades de alojamento.

Referências bibliográficas

Abraham, S., Sahibzada, S., Hewson, K., et al. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* among Australian chickens in the absence of fluoroquinolone use. *Applied and Environmental Microbiology*, 86: e02765-19, 2020.

Andersson, D. I., Hughes, D. Selection and transmission of antibiotic-resistant bacteria. *Microbiology Spectrum*, 5: MTBP-0013-2016, 2017.

Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no âmbito da agropecuária (PAN-BR Agro). 2023. Disponível em: [<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aos-antimicrobianos/pan-br-agro>]. Acesso: 10 Mai 2024.

Brown, K, Uwiera, R. R. E., Kalmokoff, M. L., et al. Antimicrobial growth promoter use in livestock: a requirement to understand their modes of action to develop effective alternatives *International Journal of Antimicrobial Agents*, 49: 12-24. 2017.

Christaki, E., Marcou, M., Tofarides, A. Antimicrobial resistance in bacteria: Mechanisms, evolution, and persistence. *Journal of Molecular Evolution*, 88: 26–40, 2020.

Cox, G.; Wright, G. D. Intrinsic antibiotic resistance: Mechanisms, origins, challenges and solutions. *International Journal of Medical Microbiology*, 303: 287- 292, 2013.

EFSA (EFSA Panel on Biological Hazards). Scientific Opinion on the role played by the environment in the emergence and spread of antimicrobial resistance (AMR) through the food chain. *EFSA Journal*, 19: 6651, 2021.

Larsen, J., Raisen, C. L., Ba, X., et al. Emergence of methicillin resistance predates the clinical use of antibiotics. *Nature*, 602: 135-141, 2022.

Lekshmi, M., Ammini, P., Kumar, S., et al. The food production environment and the development of antimicrobial resistance in human pathogens of animal origin. *Microorganisms*, 5: 1-15, 2017.

Magnusson, U., Moodley, A., Osbjer, K. Antimicrobial resistance at the livestock–human interface: implications for Veterinary Services. *Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)*, 40: 511-521, 2021.

Martínez, J. L. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science*, 321: 365-367, 2008.

Mehdi, Y., Letourneau-Montminy, M. P., Gaucher, M. L., et al. Use of antibiotics in broiler production: global impacts and alternatives. *Animal Nutrition*, 4:170-178, 2018.

Mulchandani, R., Wang, Y., Gilbert, M., et al. Global trends in antimicrobial use in food-producing animals: 2020 to 2030. *PLOS Global Public Health* 3: e0001305, 2023.

Murray, C. J. L., et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 399: 629-655, 2022.

Organização das Nações Unidas (ONU). World population projected to reach 9.8 billion in 2050. Disponível em: [www.un.org/en/desa/world-population-projected-reach-98-billion-2050-and-112-billion-2100]. Acesso: 10 Mai 2024.

Page, S. W., Gautier, P. Use of antimicrobial agents in livestock. *Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)*, 31: 145-188, 2012.

Shim, H. Three innovations of next-generation antibiotics: Evolvability, specificity, and non-immunogenicity. *Antibiotics*, 12: 204, 2023.

Teale, C. J., Moulin, G. Prudent use guidelines: a review of existing veterinary guidelines. *Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)*, 31: 343-354, 2012.

World Health Organization (WHO). 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva: World Health Organization, 2022. Disponível em: [<https://www.who.int/publications/i/item/9789240047655>]. Acesso: 10 mai 2024.

World Health Organization (WHO). 2015. Global Plan on Antimicrobial Resistance. Disponível em: [www.who.int/publications/i/item/9789241509763]. Acesso: 10 Mai 2024.

World Health Organization (WHO). 2023. One Health. Disponível em: [<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/one-health>]. Acesso: 13 Mai 2024.

World Health Organization (WHO). WHO's list of medically important antimicrobials: a risk management tool for mitigating antimicrobial resistance due to non-human use. 2024. Disponível em: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gcp/who-mia-list-2024-lv.pdf?sfvrsn=3320dd3d_2]. Acesso: 10 Mai 2024.

World Organization of Animal Health (WOAH). OIE list of antimicrobial agents of veterinary importance, June 2021. Disponível em: [<https://www.woah.org/app/uploads/2021/06/a-oie-list-antimicrobials-june2021.pdf>]. Acesso: 10 Mai 2024.

Wright, G. D. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nature Reviews Microbiology*, 5: 175-186, 2007.