

Artigo de Revisão

Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana

Rinaldo Aparecido MOTA¹;
Karla Patrícia Chaves da
SILVA²;
Manuela Figueiroa Lyra de
FREITAS¹;
Wagner José Nascimento
PORTO¹;
Leonildo Bento Galiza da
SILVA¹

1- Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife - PE

2- Departamento de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Ciências Biológicas e da Saúde da FEJAL, Maiceió - AL

Resumo

Os antimicrobianos são amplamente utilizados na clínica veterinária e o uso indiscriminado destas drogas contribui com o aumento progressivo da resistência bacteriana. A resistência aos antibióticos é um sério problema do ponto de vista clínico e de saúde pública, devido ao tratamento dos animais tornar seus produtos e derivados fonte para resistência bacteriana na espécie humana. A origem da resistência pode ser genética ou não e independente de qual seja a forma de maior importância neste processo, o fato é que o número de novas bactérias resistentes e patogênicas para os animais e humanos cresce mais rápido do que a capacidade dos laboratórios e indústrias produzirem novas drogas.

Palavras-chave:
Resistência.
Antimicrobianos.
Bactérias.

Correspondência para:

KARLA PATRÍCIA CHAVES DA SILVA
Rua Cap. Clemente da Rocha, nº 49, Areias,
Recife - PE
e-mail: kpchaves@bol.com.br

Recebido para publicação: 05/01/2004
Aceitado para publicação: 01/06/2005

O descobrimento dos antibióticos foi um grande avanço para a aplicação terapêutica tanto na medicina humana quanto na veterinária. Eles são importantes na redução da morbidade e mortalidade de doenças infecciosas¹.

A antibioticoterapia é usualmente utilizada como primeira opção no tratamento de diversas enfermidades na medicina veterinária e humana. Atualmente, uma variedade de drogas com princípios ativos diferentes são encontrados no mercado, tornando-se muito importante a avaliação da eficácia desses medicamentos frente aos microrganismos causadores destas enfermidade^{2,3}.

O aparecimento de resistência a antibióticos e outras drogas antimicrobianas foi, é e provavelmente continuará a ser um dos grandes problemas da medicina, pois é causada pela mutação espontânea e recombinação de genes, que criam variabilidade genética sobre a qual atua a seleção natural dando vantagens aos mais aptos. As drogas atuam como agentes

seletivos⁴.

O termo resistente se refere a aqueles microrganismos que não se inibem pelas concentrações habitualmente alcançadas no sangue ou tecidos do correspondente antimicrobiano, ou aqueles que apresentam mecanismos de resistência específicos para o agente estudado ao qual não havia uma adequada resposta clínica quando usado como tratamento⁵.

A resistência bacteriana pode ser transferida por mecanismos diversos, podendo estabelecer-se entre microrganismos de uma mesma população ou de diferentes populações, como da microbiota animal para humana e vice-versa⁶.

A resistência aparece porque o genoma bacteriano é extremamente dinâmico, embora pequeno e econômico. Em geral, as atividades essenciais de uma bactéria são codificadas por um só cromossomo, e as não-essenciais, como a defesa contra drogas e a transferência gênica, que levam à recombinação, são codificadas por elementos móveis (plasmídios, transposons e integrons), que não fazem parte do

cromossomo⁴.

A origem da resistência antimicrobiana pode ser genética ou não (cromossômica e extra cromossômica). Na de origem não genética, ou seja, fenotípica, a bactéria adquire resistência a determinada droga, momentaneamente e, não consegue transmiti-la para sua progênie. Este mecanismo de origem não genética, geralmente está relacionado a processos de multiplicação bacteriana necessários para a maioria das ações antibacteriana das drogas⁷.

Tudo que evita ou danifica o encontro da droga antimicrobiana com seu “alvo” (receptores de penicilina, unidade 30S e 50S dos ribossomos, enzimas responsáveis pela síntese da parede celular, síntese de DNA e de mRNA, entre outros) gera maior ou menor resistência. Os alvos geralmente são proteínas, quase sempre enzimas, importantes para o metabolismo da célula bacteriana. Assim, quanto mais específico e estratégico para a célula for o alvo, mais eficaz será a droga. A resistência cromossômica surge por mutação espontânea, que pode ser a simples troca de um nucleotídeo, desde que não torne a bactéria inviável. A bactéria pode adquirir, após a mutação, resistência cromossômica pela alteração ou superprodução do alvo, mas também, por mudanças na síntese de proteínas ligadas à permeabilidade do seu envoltório, alterando a entrada e o acúmulo da droga dentro da célula, dificultando o encontro droga-alvo⁴.

O principal mecanismo de uma bactéria sensível, numa população, tornar-se resistente é através da mutação cromossômica. Outro tipo de resistência pode ser transferida de uma bactéria resistente para uma sensível por contato. Esta resistência é referida com transferível, transmissível, ou infectível. A resistência transferível por organismos da mesma espécie e entre espécies diferentes⁸. Esta transmissão é realizada através de elementos genéticos extracromossomais denominados plasmídios⁷.

Um tipo de plasmídeo, denominado plasmídeo R (R = resistência) contém um conjunto de genes que determinam a

resistência contra antibióticos (fator R) e genes FTR (fator de transferência de resistência) que controlam a replicação autônoma do plasmídeo e são responsáveis pela transferência de resistência a outras bactérias⁹.

A resistência bacteriana a antibióticos é um sério problema do ponto de vista clínico e de saúde pública. Há evidências que o tratamento indiscriminado de animais com antibióticos tornem seus produtos e derivados, fonte para resistência aos antibióticos na espécie humana. Desta forma, é de extrema importância o isolamento e identificação desses agentes em laboratório, como prova definitiva no diagnóstico das enfermidades e, a análise *in vitro* da sensibilidade antimicrobiana se faz necessário nas amostras isoladas. Desta forma, contribui-se para um melhor controle, com a utilização de terapêutica adequada, além de promover um decréscimo na resistência aos antibióticos¹⁰.

Hoje, o desenvolvimento de resistência, por certas bactérias patogênicas é mais rápido que a capacidade da indústria para produzir novas drogas⁴.

O uso de drogas antimicrobianas tanto em animais quanto no homem, determina aumento da resistência antimicrobiana nos microrganismos de sua microbiota normal e bactérias patogênicas. Somente 50% dos antibióticos produzidos é utilizado na terapia humana, a outra metade é empregada na profilaxia, tratamento ou como promotores de crescimento animal e no extermínio de pragas na agricultura¹¹.

Bosco et al.¹² estudaram a prevalência do *Streptococcus suis* tipo II em suínos da região de Botucatu, analisando 331 animais, dos quais 34 (10,27%) foram positivos para o agente. Além do isolamento os mesmos autores verificaram a sensibilidade antimicrobiana do *Streptococcus suis* tipo II e verificaram os seguintes percentuais de resistência: cloranfenicol (3,57%), cefalotina (3,57%), oxacilina (7,14%), ampicilina (7,14%), penicilina (3,57%), gentamicina (35,72%), tetraciclina (85,72%) e sulfazotrim (85,72%). O alto percentual de resistência aos dois últimos

antibióticos demonstra como a grande utilização de determinados agentes antimicrobianos, principalmente, de amplo espectro de ação contribui para o aparecimento de resistência.

Moreno et al.¹³, trabalharam com resíduos de antibióticos e bactérias resistentes à drogas isoladas de carne bovina e de frango, verificaram que a penicilina não foi detectada em nenhuma das amostras de frango. A tetraciclina estava presente em 23% com níveis de 480-1840ng/g. Streptomicina, cloranfenicol e gentamicina estavam presentes em baixos níveis de concentração mas, numa grande quantidade das amostras (93%, 67% e 97%, respectivamente). Em galinhas, 63% das amostras estavam contaminadas com resíduos de antibióticos. Streptomicina, cloranfenicol e gentamicina foram os mais comuns.

A alimentação animal é incrementada com suplementos e antibióticos para reduzir os riscos de epidemias em criações animais. Esta prática pode selecionar microrganismos resistentes a antibióticos e a pressão seletiva exercida pelo uso intensivo de antimicrobianos está dando forças ao desenvolvimento de resistência aos mesmos¹⁴.

Se amostras droga-resistentes são transferidas para humanos, através do consumo de produtos de origem animal, eles podem colonizar esses novos hospedeiros e passar a sua resistência antimicrobiana para outra bactéria já presente¹⁵ e a presença de bactérias antibiótico-resistentes em alimentos é um sério problema para a saúde pública¹⁴.

Agentes antimicrobianos são administrados com níveis terapêuticos e subterapêuticos em animais produtores de alimentos, não apenas para controlar e prevenir doenças, mas para acelerar o ganho de peso e aumentar a eficiência alimentar¹⁶. Esta prática exerce uma pressão seletiva para genes resistentes a antimicrobianos, os quais levam à emergência de bactérias resistentes associadas com animais de produção e alimentos^{17,18,19}.

Na avicultura, a administração de certos antibióticos e quimioterápicos em pequenas concentrações e de forma contínua à ração, proporciona aumento significativo do ganho de peso e melhor conversão alimentar^{20,21}. Segundo Young²², a adoção desse manejo é relatada como subterapêutico, pois a quantidade utilizada destas drogas é inferior àquela usada no tratamento de doenças específicas, favorecendo o aparecimento de resistência antimicrobiana em cepas de bactérias patogênicas, diminuindo assim a capacidade destas drogas na cura de infecções em pessoas e animais¹⁴.

Pessanha e Gontijo Filho²³, observaram altas taxas de resistência ao ácido nalidíxico, aos beta-lactâmicos (ampicilina e cefalotina) e ao cloranfenicol, em isolados de *Escherichia coli* e enterobactérias lactose negativa obtidos de diversos estádios de criação de frangos de corte, demonstrando que os frangos de corte podem funcionar como reservatórios de genes de resistência a antibióticos importantes em medicina veterinária e humana e que o uso do promotor de crescimento na ração pode contribuir para a prevalência dos isolados multirresistentes observados.

A *Escherichia coli* é um dos agentes que apresenta maior índice de desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos dentro da suinocultura industrial, caracterizando quadro clínico grave, o que quase sempre leva ao óbito animal²⁴.

Bahnsen e Cray²⁵, trabalharam com 2174 amostras de fezes de suínos, identificando 352 amostras de *Salmonella* sp. Estas bactérias foram submetidas ao teste de sensibilidade antimicrobiana e observou-se resistência a vários antibióticos como amicacina, ciprofloxacina, ceftriaxone, trimetoprim/sulfametoxazole e, os com maiores índices de resistência observados foram para novobiocina (100%), tetraciclina (47,7%), sulfametoxazole (29,0%), neomicina (11,1%), ampicilina e ticarcilina, ambos (10,5%).

Um alto nível de resistência também foi observado por Silva et al.²⁶, que

trabalharam com isolados (*E. coli*, *Streptococcus* beta hemolítico e outros *Streptococcus*) provenientes de secreções vulvares de suínos. Estes autores relataram que princípios ativos como ampicilina, estreptomicina, tetraciclina e algumas cefalosporinas, por terem uso mais disseminado, apresentam os maiores índices de resistência e que o grau de resistência varia entre uma propriedade e outra decorrente de diferenças na rotina de utilização destes produtos.

Estudos recentes têm sugerido uma relação entre o uso de agentes antimicrobianos em animais de produção e a emergência de patógenos humanos com susceptibilidade decrescente ou completamente resistente aos antibióticos^{27,28}.

O alto nível de resistência múltipla apresenta um risco potencial para a saúde pública e pode dificultar o tratamento de doenças animais e humanos, agravando quadros clínicos curáveis²⁹.

A presença de resíduos antimicrobianos no leite destinado ao consumo humano representa uma crescente preocupação, tendo em vista a má utilização de determinados antibióticos associada às normas higiênicas de manejo e ordenha mal conduzidas, proporcionando a manutenção e disseminação de cepas resistentes entre os animais³⁰, gerando assim, também, um problema à sanidade animal. Os antibióticos pertencem ao grupo das substâncias residuais de maior influência na qualidade do leite. Eles são os contaminantes mais estudados em todo o mundo e os responsáveis pelas maiores regulamentações internacionais. Os danos que os antibióticos produzem na saúde humana são divididos em três aspectos: efeitos tóxicos diretos, indução de alergias e desenvolvimento de resistência. A maior incidência na resistência a antibióticos de

microrganismos isolados de animais de produção reflete o uso indiscriminado e assim Oliveira et al.³¹ demonstraram grande percentual de resistência para amostras de *Staphylococcus* spp isoladas de leite de vacas com mastite clínica e subclínica procedentes da Região Agreste do Estado de Pernambuco, concluindo que os isolados apresentaram-se resistentes à penicilina e tetraciclina e apontaram o uso incorreto e indiscriminado de produtos utilizando essas bases farmacológicas como os responsáveis por esta situação.

A situação do uso indiscriminado de antibióticos no tratamento e prevenção de doenças é um problema de saúde animal e pública uma vez que elevadas taxas de resistência aos antimicrobianos são registradas em estudos realizados nas diferentes espécies animais e no homem.

A carência de recursos de diagnóstico laboratorial ou a não utilização destes quando disponíveis agravam ainda mais essa situação pois muitas vezes os profissionais da área cometem equívocos de conduta e prescrevem antibióticos sem sua devida necessidade. Esse fato associado a subdosagens ou suspensão do tratamento quando da melhora clínica do animal, sem observar o tempo correto e indicado da antibioticoterapia, contribuem para o aparecimento da resistência bacteriana.

A cautela para evitar a resistência faz com que profissionais de saúde utilizem drogas de amplo espectro, resultando em muitos casos, em gastos mais elevados com o tratamento e o aumento da ocorrência de casos de resistência a antimicrobianos devido a velocidade com que os microrganismos desenvolvem resistência.

Para amenizar essa situação é necessário realizar campanhas educativas para caracterizar e orientar os profissionais de saúde para a devida utilização desses antimicrobianos e alertar a população quanto aos riscos da ingestão de subdosagens de antibióticos em produtos de origem animal.

The abuse of antimicrobials drugs and the appearance of resistance

Abstract

Antibiotics are used widely in veterinary medicine and the indiscriminate use of these drugs contributes with the gradual increase

Key-words:

Resistance.
Antimicrobials.
Bacteria.

of the bacterial resistance. The resistance to antibiotics is a serious problem of public health because of man use products and derivatives source from treated animals. The origin of the resistance can be genetic or not. Today the number of bacteria have become resistant to pharmaceutical antibiotics in veterinary medicine and human medicine beings grows more faster than the new drugs which are developing in the pharmaceutical industry.

Referências

- 1 ASCHBACHER, P. W.; Distribution and fate of growth-promoting drugs. In: HATHCOCK, J. N.; COON, J. (Ed.). **Nutrition and drugs interrelations**. New York: Academic Press, 1978.
- 2 LANGNEGGER, J.; FIGUEIREDO, M. P.; RESENDE, E. F. Eficácia terapêutica de Cefacetrile frente aos microrganismos do gênero *Staphylococcus* e *Streptococcus* isolados de mastites subclínicas. **A Hora Veterinária**, v. 30, p. 24-27, 1986.
- 3 MACKIE, D. P. et al. Antibiotic sensitivity of bovine staphylococcal and coliform mastitis isolated over four years. **Vet. Rec.**, v. 123, p. 515-517, 1988.
- 4 SOUZA, C. S. Uma guerra quase perdida. **Revista Ciência Hoje**, v. 23, n. 138, p. 27-35, 1998.
- 5 RODRIGUEZ, J. A. G. et al. **Procedimientos em microbiología clínica**. Métodos básicos para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos. 2000. Disponível em: < <http://www.seimc.org/protocolos/cap11.htm> >.
- 6 NIJTEN, R. et al. Antibiotic resistance of enterobacteriaceae isolated from the fecal flora of fattening pigs. **Vet. Quart.**, v. 15, n. 4, p. 152-157, 1993.
- 7 JAWETZ, E. et al. **Microbiologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 519 p.
- 8 SMITH, H. W. Antibiotic-resistant bacteria in animal: the danger to human health. **The British Veterinary Journal**. v. 130, p. 110-119, 1974.
- 9 KURYLOWICZ, W. et al. **Antibióticos uma Revisão Crítica**. Pernambuco: Guanabara Koogan, 1981. 341 p.
- 10 GUTIERREZ, L. M. et al. Incidence of staphylococci in ovine mastitic milk and antibiotic susceptibility of the strains. **Milchwissenschaft**, v. 45, p. 778-781, 1990.
- 11 RODRIGUES, D. P. R. Papel dos alimentos na veiculação da resistência antimicrobiana. In: XII ENCONTRO NACIONAL DE ANALISTAS DE ALIMENTOS (ENAAL), 12. 2001, Maceió-Alagoas. **Anais...** p. 33-34.
- 12 BOSCO, S. M. G. et al. *Streptococcus suis* tipo II em suínos e perfil de susceptibilidade a antimicrobianos. **Arq. Inst. Biol.**, São Paulo, v. 67, n. 2, p. 157-160, 2000.
- 13 MORENO, L. V. et al. Antibiotic residues and drugs resistant bacteria in beef and chicken tissues. **Journal of Food Science.**, v. 55, n. 3, p. 632-635, 1990.
- 14 MANIE, T. et al. Antimicrobial resistance of bacteria isolated from slaughtered and retail chickens in south Africa. **Letters in Applied Microbiology.**, v. 26, p. 253-258, 1997.
- 15 COGHLAN, A. Animal antibiotics threaten hospital epidemics. **New Scientist.**, v. 7, p. 151, 1996.
- 16 BOWER, C. K.; DAESCHEL, M. A. Resistance responses of microorganisms in food environments. **Int. J. Food. Microbiol.**, v. 50, p. 33-34, 1999.
- 17 HINTON, M.; KAUKAS, A.; LINTON, A. H. The ecology of drug resistance in enteric bacteria. **J. Appl. Bacteriol.**, v. 7, p. 775-925, 1986. Supplement.
- 18 TURTURA, G. C.; MASSA, S.; GHAZVINIADEH, H. Antibiotic resistance among coliform bacteria isolated from carcasses of commercially slaughtered chickens. **Int. J. Food. Microbiol.**, v. 11, p. 351-354, 1990.
- 19 KLEIN, G.; PACK, A.; REUTER, G. Antibiotic resistance patterns of enterococci and occurrence of vancomycin-resistant enterococci in raw minced beef and pork in Germany. **Appl. Environ. Microbiol.**, v. 64, p. 1825-1830, 1998.
- 20 GRIFFIN, R. M. The response of cage-reared cockerels to dietary medication with growth promoters. Size and consistency of response. **Poultry Science.**, v. 59, p. 412-416, 1980.
- 21 SOARES, L. L. P. restrição e uso de aditivos (promotores de crescimento) em rações para aves: visão do fabricante. In: CONFERÊNCIA APINCO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA AVÍCOLAS, 1996, Curitiba. **Anais...** Campinas: Facta, 1996. p. 27-36.
- 22 YOUNG, H. K. Do nonclinical uses of antibiotics make a difference? **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, v. 15, p. 484-487, 1994.
- 23 PESSANHA, R. P.; GONTIJO FILHO, P. P. Uso de antimicrobianos como promotores de crescimento e resistência em isolados de *Escherichia coli* e de Enterobacteriaceae lactose-negativa da microflora fecal de frangos de corte. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 53, n. 1, p. ?, 2001.
- 24 SOJKA, W. J. Enteric diseases in newborn piglets,

calves and lambs due to *Escherichia coli* infection. **Vet. Bull.**, v. 41, p. 509- 522, 1971.

25 BAHNSON, P. B.; CRAY, F. P. J. The association of antimicrobial resistance patterns and reported usage of antimicrobial in commercial growing pig production. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON THE EPIDEMIOLOGY AND CONTROL OF SALMONELLA IN PORK, 3., 1999, Washington D. C., **Proceedings...** Disponível em: <<http://www.isecsp99.org>>.

26 SILVA, J. et al. Bactérias isoladas de secreções vulvares em suínos. 2002. Disponível em: <<http://www.porkworld.com.br/trabalhos>>.

27 ENDTZ, H. P. et al. Quinolone resistance in *Campylobacter* isolated from man in veterinary medicine. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 27, p. 199-208, 1991.

28 BAGER, F. et al. Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. **Prev. Vet. Med.**, v. 31, p. 95-112, 1997.

29 SENA, M. J. **Perfil epidemiológico, resistência a antibióticos e aos conservantes nisina e sistema lactoperoxidase de *Staphylococcus* sp. isolados de queijos coalho comercializados em Recife-PE.** 2000. 75 p Tese (Doutorado) - Escola Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2000.

30 ARAÚJO, W. P. Fagotipagem de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a antibióticos, isoladas de leite. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science.** v. 35, n. 4, p. ?, 1998.

31 OLIVEIRA, A. A. F. et al. Perfil de sensibilidade antimicrobiana *in vitro* frente a amostras de *Staphylococcus* spp isoladas de mastite subclínica bovina, no agreste meridional de Pernambuco. **A Hora Veterinária**, v. 22, n. 127, p. 8-10, 2002.