

APLICAÇÕES DOS ANTIMICROBIANOS NA MEDICINA VETERINÁRIA: HISTÓRICO, EVOLUÇÃO, USO INDISCRIMINADO E RESISTÊNCIA

Maysa Alves Macedo¹,
Sandra Regina Marcolino Gherardi²
Jhenyfer Caroliny de Almeida³

RESUMO: Antimicrobianos são fármacos utilizados no combate a agentes infecciosos, que atuam inibindo a ação de microrganismos no hospedeiro. Na Medicina Veterinária, o uso de antimicrobianos pode ser bem versátil, uma vez que assim como na clínica médica de humanos, pode ser utilizado clinicamente em animais acometidos por doenças infecciosas, ou como promotores de crescimento em animais de produção. A grande problemática da utilização das mais variadas classes de antibióticos, se dá devido à capacidade que células procarióticas possuem de desenvolver mecanismos de resistência a esses antimicrobianos. Portanto, o objetivo desta revisão é fazer uma análise das aplicações de antimicrobianos, assim como seus mecanismos de ação e impacto na saúde pública.

Palavras-chave: antibióticos, antimicrobianos, resistência.

APPLICATIONS OF ANTIMICROBIALS IN VETERINARY MEDICINE: HISTORY, EVOLUTION, MISUSE, AND RESISTANCE

ABSTRACT: Antimicrobials are drugs used to combat infectious agents, which act by inhibiting the action of microorganisms in the host. In Veterinary Medicine, the use of antimicrobials can be very versatile, since, as in the medical clinic of humans, they can be used clinically in animals affected by infectious diseases, or as growth promoters in production animals. The major problem in the use of the most varied classes of antibiotics is due to the ability of prokaryotic cells to develop mechanisms of resistance to these antimicrobials. Therefore, the objective of this review is to analyze the applications of antimicrobials, as well as their mechanisms of action and impact on public health.

Keywords: Antibiotic, antimicrobial, resistance.

¹ Discente no curso de Medicina Veterinária no Instituto Federal Goiano, Urutaí-Go, Brasil*, E-mail: maysalmacedo@hotmail.com Autor para correspondência

² Docente no curso de Medicina Veterinária no Instituto Federal Goiano, Urutaí-Go, Brasil

³ Tecnóloga em Alimento, Instituto Federal Goiano Campus Urutaí-Go, Brasil.. E-mail: jhenyfer.caroliny@outlook.com

INTRODUÇÃO

O termo quimioterapia é conhecido como o tratamento de pacientes oncológicos, no entanto, apesar da fama, sua tradução descreve fármacos que são seletivamente tóxicos a microrganismos invasores, sem comprometer a célula do hospedeiro. Na medicina veterinária a quimioterapia antimicrobiana teve início em 1937 e ficou conhecida mundialmente após o advento das penicilinas, que protagonizaram um cenário revolucionário na história da medicina (Rang et al, 2016). Desde então, as pesquisas em relação à essas drogas intensificaram e inúmeras classes de antibióticos foram sendo descobertas, assim como suas contribuições para a população mundial.

Os novos fármacos do mercado foram promissores, no entanto, o sucesso no uso terapêutico em pessoas e animais, e ainda suas variações na agropecuária era proporcional ao surgimento de uma nova preocupação: a capacidade desses patógenos de desenvolver mecanismos de resistência às drogas antimicrobianas. O objetivo deste trabalho é descrever os mecanismos de ação que permitem as mais variadas contribuições das drogas antimicrobianas, na medicina humana, mas sobretudo, quanto à importância da Medicina Veterinária na utilização desses fármacos, e o impacto que a resistência bacteriana causa na população mundial.

Origem do uso de antimicrobianos na medicina veterinária

Segundo Van Miert, a sulfanilamida, metabólito ativo do Prontosil e primeira integrante do grupo das sulfonamidas, foi desenvolvida em 1908 pelo pesquisador Paul J. Jakob Gelmo (1879-1961), no entanto, suas propriedades anti-infecciosas não foram reconhecidas, tornando-as disponíveis à baixo custo na medicina veterinária (Miert, 1994). Alguns anos depois, em 1928, o médico Alexander Fleming constatou de forma acidental que a bactéria *Staphylococcus aureus* demonstrou ser sensível ao mofo proveniente do fungo *Penicillium*, que possuía propriedades capazes de destruir as bactérias (Rang et al, 2016).

A sulfanilamida teve sua estreia na medicina veterinária em um caso de mastite bovina em 1937 e teve suas ligações farmacológicas relatadas por Stableforth (1939), que foram posteriormente citadas por Roach e Hignett (1945) em sua revisão sobre o tratamento de mastite. Em 1946 L. Meyer Jones publicou uma reanálise sobre a penicilina e sulfonamidas para o tratamento de pneumonia em bezerras, mas foi em 1948 que ocorreu o primeiro estudo epidemiológico sobre a eficácia das sulfonamidas (Jones, 1946). Logo após, a sulfonamida revolucionou o mercado de produção animal quando foi incorporado um protocolo diário de antimicrobianos (ATMs) nas rações oferecidas em granjas avícolas, como método de prevenção à coccidiose (Toutain, 2020).

Alguns métodos analíticos sensíveis também proporcionaram um impulso considerável à farmacologia veterinária, buscando colocar em evidência as principais diferenças entre as espécies domésticas, sobretudo em relação à fisiologia e especificidades na metabolização dos fármacos, como a distribuição e excreção das drogas (Tavares, 2014). Esse significativo avanço no tratamento de patologias veterinárias se deu a partir de um conceito de farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) desenvolvido através de métodos analíticos que demonstraram a correlação entre a concentração de sangue e a eficácia clínica. Portanto, a partir desses parâmetros foi possível definir a concentração necessária de um fármaco para determinado paciente, bem como a posologia e o tempo estimado de duração do tratamento (Aliabadi, Landoni & Lees, 2003; Katzung et al., 2014).

Segundo Pierre L. Toutain (2020), à medida que novos estudos surgiam, os parâmetros farmacocinéticos foram sendo aprimorados, contribuindo de maneira considerável aos avanços da ciência e sobretudo da medicina. Nesse sentido, através de um estudo em ovinos e caprinos, o médico veterinário Folke Rasmussen, relatou que algumas classes antibióticas atravessaram a barreira sangue-leite através da difusão passiva, resultando na queda de concentração ácido-base. Na universidade de Milão em 1962, o farmacologista veterinário Franco Faustini desenvolveu e patenteou uma série de sulfonamidas especificamente para o uso na terapêutica veterinária. Somado a tais fatos, inúmeros estudiosos da área publicaram relatos que deixaram claro que as sulfonamidas estabeleceram marcos e padrões para a farmacologia de todos os medicamentos veterinários.

Farmacoterapêutica de drogas antimicrobianas em animais de companhia

Em meados do século XX a medicina veterinária já havia alcançado grandes avanços quanto ao uso de antibióticos em animais domésticos e respectivamente à forma com que essas drogas se comportavam no organismo. No entanto, apesar do êxito nos relatos do uso do protocolo de antimicrobianos em animais de produção, a documentação de autoria clínica abordando doenças infecciosas em pequenos animais ainda era limitada. David Watson da universidade de Sydney na Austrália foi um dos primeiros farmacologistas veterinários a documentar o PK de antimicrobianos em cães e gatos (Watson et al., 1991). De acordo com Shryock (2004), foi somente nos anos 90 que as empresas de saúde animal desviaram o olhar de animais de grande porte e posicionaram o foco das pesquisas em animais de companhia.

Na década de 70 as empresas farmacêuticas apenas transcreviam a posologia das drogas definidas na medicina humana para animais de companhia. Por esse motivo, os ensaios clínicos tiveram um papel fundamental no desenvolvimento do protocolo do uso de ATMs voltados para cães e gatos. Entretanto, uma parcela dos regimes historicamente estabelecidos foi recentemente debatida e atualizada. Acontece que os ensaios clínicos conduzidos pelos laboratórios na época, relataram excelentes resultados com uma dose fixa oral administrada em uma ou duas vezes ao dia (Toutain, 2020). Este protocolo ainda é comercializado, no entanto as diretrizes consensuais agora indicam que a dosagem seja administrada por quilo de peso corporal e não uma dose por animal, uma vez que, um mesmo antibiótico pode divergir a dose em miligramas de acordo com a patologia e o sistema em questão (Lappin et al., 2017).

Assim como na medicina humana, o emprego de ATMs em animais de companhia é voltado ao uso terapêutico e profilático, com o objetivo de conter uma doença infecciosa em determinado paciente (Spinosa et al., 2011). Os dados sobre o consumo de antibióticos para esses casos se baseiam em estimativas, uma vez que a maioria da documentação se refere à venda desses medicamentos pelos fabricantes. Em contrapartida o sucessivo interesse no bem-estar de animais de estimação, e ainda com a preocupação quanto aos prejuízos que o estreitamento dessas relações pode causar à saúde pública, atualmente médicos veterinários têm acesso a um amplo acervo de informações sobre o assunto baseados em estudos científicos, detendo assim, um papel de suma importância e responsabilidade à saúde de toda população mundial (Albarellos & Landoni, 2009a, b).

Na clínica médica veterinária voltada para pequenos animais, o profissional de saúde responsável pelo caso deve estar comprometido com parâmetros significativos no que se refere às decisões sobre o caso. Além de desenvolver um bom trabalho na anamnese, é imprescindível que o médico veterinário esteja familiarizado quanto aos fármacos adequados e a forma com que o mesmo se comporta no organismo de cada espécie de sua área (MAPA, 2022). O

protocolo farmacológico deve ser seguro e promover a recuperação do paciente quanto aos sinais clínicos, além de controlar a infecção inibindo a atividade do agente responsável.

A medicina veterinária abrange uma infinidade de espécies, por esse motivo, requer uma atenção especial não só aos conceitos clínicos e farmacológicos, mas também quanto a especificidade de cada animal, uma vez que cada um deles apresenta patologias específicas de acordo com cada espécie, além de divergências não só anatômicas, mas principalmente fisiológicas e metabólicas. O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (2022), reitera que médicos veterinários devem estar atentos às particularidades existentes entre os animais de companhia, e ainda adquirir fármacos de fontes autorizadas, estar alerta quanto à qualidade e regularidade do laboratório responsável pelo antibiótico eleito, evitando o uso de medicamentos sem indicação para a veterinária, além de implementar programas de controle de infecção e de gestão das políticas de uso racional de antimicrobianos.

Teste de Sensibilidade à Antimicrobianos

O antibiograma é uma ferramenta de suma importância no ambiente clínico, uma vez que viabiliza a escolha correta do fármaco a ser utilizado na terapia antimicrobiana. A forma com que antibiótico age na célula, varia de acordo com o mecanismo de ação do ATM eleito e sobretudo da classificação morfológica do microrganismo. Por esse motivo, com o uso de testes de sensibilidade é possível definir a classe de antibiótico ideal para combater determinado patógeno, além de permitir o perfil de monitoramento bacteriano, auxiliando nas medidas profiláticas contra a resistência bacteriana.

O Teste de coloração Gram foi criado em no século XIX pelo bacteriologista dinamarquês Hans Christian Gram e tem como fator principal a coloração da parede celular das células procariontes (Tortora et al., 2012). Com base na resposta à metodologia de coloração Gram, as bactérias foram divididas em Gram-negativas e Gram-positivas. O que determina a classe à qual uma bactéria pertence, é a coloração que se dá de acordo com a composição da parede celular. Bactérias Gram positivas possuem uma parede celular espessa e uniforme, composta por muitas camadas de peptidoglicanos e ácidos teicoicos. Ácido teicoicos são formados por álcool e fosfato, participam do crescimento celular impedindo a ruptura da parede e lise da célula, além fornecer uma parcela da especificidade gênica da parede, contribuindo para o processo de coloração do teste de sensibilidade. (Quinn et al., 2005; Rang et al., 2016).

De acordo com Tortora et al. (2012), a parede celular de bactérias Gram-negativas possui uma camada sutil de peptidoglicanos coberta por uma membrana externa (ME). A camada peptidoglicana se liga a lipoproteínas na ME, e a um fluido altamente concentrado de proteínas de transporte e enzimas de degradação denominado periplasma. A ausência de ácido teicoico e a pequena fração de camadas peptidoglicanas, a torna mais vulnerável ao rompimento mecânico. Por outro lado, sua forte carga negativa confere à célula vantagens quanto ao mecanismo de resistência, uma vez que auxilia na promoção da fagocitose e lise da célula. (Tortora et al., 2012).

Classificação dos antibióticos de acordo com os mecanismos de ação

Bactérias são organismos relativamente simples, unicelulares e envolvidos por uma parede celular composta de carboidratos e uma proteína denominada peptidoglicano. Geralmente se reproduzem por fissão binária em duas células iguais e de acordo com sua classificação podem se alimentar de compostos orgânicos derivados de organismos da natureza,

fotossíntese ou compostos inorgânicos. Quando as defesas normais do organismo não são capazes de se proteger contra uma doença, na grande maioria das vezes ela pode ser tratada por drogas antimicrobianas (Tortora et al., 2012). As drogas utilizadas na terapêutica ATM de cães e gatos geralmente são bactericidas e agem eliminando o patógeno do organismo, no entanto, os antimicrobianos podem também agir como bacteriostáticos, quando inibem o crescimento e a multiplicação dos microrganismos.

A classificação das bactérias em Gram-positivas ou Gram-negativas confere uma maior credibilidade quanto a seleção das drogas para determinados patógenos. Gram-positivas consistem em uma membrana citoplasmática envolta por uma parede celular densa e rígida, em contraste com as bactérias Gram-negativas que consistem em uma parede celular fina e uma membrana externa (ME). A ME se trata de uma camada protetora extra composta por lipossacarídeos capazes de impedir a entrada de substâncias nas bactérias (Junqueira & Carneiro 2012a, b). Por outro lado, esta membrana contém canais chamados porinos, que permitem a entrada de várias moléculas, sobretudo as drogas. A parede celular é uma camada resistente que dá a bactéria uma forma característica e evita tensões osmóticas e mecânicas. A membrana citoplasmática impede que os íons entrem ou saiam da célula e mantém os componentes citoplasmáticos e bacterianos em um espaço delimitado (Kapoor et al., 2017).

Inibição da síntese da parede celular

A parede celular das bactérias, células procarióticas, é formada por uma longa cadeia de polímeros de açúcar denominados peptidoglicanos. Essa substância não está presente na morfologia das células eucarióticas, dessa forma, os antibióticos conseguem afetar estruturas ou funções da parede celular microbiana e garantir baixos níveis de toxicidade para a célula do hospedeiro (Tortora et al., 2012). O peptidoglicano é submetido a ligações cruzadas dos fios de glicosídeo pela ação das transglicosidases, as cadeias de peptídeos estendem-se dos açúcares dos polímeros e formam elos cruzando um peptídeo ao outro. Drogas ATMs como a penicilina, beta-lactâmicos e glicopeptídeos agem inibindo a síntese da parede celular, ocasionando a lise. (Rang et al., 2016; Katzung et al., 2014).

Inibição da síntese proteica

A subunidade que define a constituição dos ribossomos é a quantidade de ribonucleoproteínas na célula, sua unidade de medida (S) é baseada na taxa de sedimentação relativa em uma centrífuga de alta velocidade, a unidade Svedberg. A composição dos ribossomos procarióticos consiste em uma subunidade 30S e uma subunidade 50S (Tortora et al., 2012) Inicialmente, em um processo de transcrição, a informação do DNA bacteriano é utilizada para sintetizar uma molécula de RNA através do RNA mensageiro (RNAm), formando o molde para a síntese proteica. Por conseguinte, através do RNA transportador, as subunidades presentes no ribossomo se conectam aos aminoácidos que determinarão a proteína a ser formada, e dão sequência ao processo de leitura da fita (Kapoor et al., 2017).

A síntese de proteínas é comum a todas as células, no entanto existem algumas diferenças entre elas que garantem a toxicidade seletiva dos antibióticos. As células eucarióticas possuem ribossomos 80S, enquanto o ribossomo bacteriano consiste em uma subunidade 50S e uma subunidade 30S. De acordo com Tavares (2014), algumas classes de antibióticos atuam na inibição da síntese proteica inibindo o acoplamento ribossômico nas subunidades, dentre eles, estão os aminoglicosídeos e tetraciclina na porção 30S e Cloranfenicol e Macrolídeos na

porção 50S. Em contrapartida, as mitocôndrias presentes nas células eucarióticas, portam ribossomos 70S semelhantes aos bacterianos e podem desencadear efeitos adversos nas células dos hospedeiros. (Tortora et al., 2012).

Inibição da síntese de ácidos nucleicos

Ácidos nucleicos, compreendidos entre ácido desoxirribonucleico (DNA) e ácido ribonucleico (RNA), são macromoléculas compostas por nucleotídeos e são responsáveis por codificar e traduzir informações genéticas que determinam a síntese das proteínas nas células. Existe uma grande cartela de quimioterápicos que interferem nos processos de replicação e transcrição. Todavia, os mecanismos de síntese, replicação e transcrição dos ácidos nucleicos, são comuns tanto à células eucariontes quanto às procariontes e por esse motivo, algumas drogas apresentam baixo teor de toxicidade seletiva uma vez que, parte delas atuam ligando-se ao DNA, ocasionando a inibição de sua replicação ou transcrição (Chengappa et al., 2017).

A síntese de ácidos nucleicos é uma considerável etapa da expressão gênica e da divisão celular, nesse caso, a interferência desses processos é um mecanismo fundamental na ação de muitos fármacos quimioterápicos. O fato de a síntese de ácidos nucleicos acontecer no decorrer de uma sequência de etapas, permite a existência de uma série de mecanismos capazes de interferir em sua formação, resultando na morte celular. Dentre os mais importantes inibidores da síntese de ácidos nucleicos, estão aquelas que agem inibindo a DNA-girase, as fluoroquinolonas, inicialmente efetivas contra bactérias Gram-negativas, e que, em estudos mais recentes de apresentações da droga, demonstraram espectro amplo e efetivo contra Gram-positivas (Sepúlveda et al., 2008).

Destruição da membrana plasmática

Situadas abaixo da parede celular, as membranas são as responsáveis por controlar a passagem de substâncias para dentro e para fora da célula, o contato entre lipossacarídeos e ATMs da classe ocasiona a perda de cálcio e magnésio, moléculas responsáveis por sua estabilização. A mudança na permeabilidade da célula resulta no extravasamento de metabólitos importantes (íons, proteínas, nucleotídeos) ocasionando a morte celular. Os antimicrobianos que atuam na destruição da membrana plasmática compreendem sobretudo a classe dos imidazóis, polimixinas, monensina e polienos antifúngicos (Case et al., 2012).

Inibição da síntese de metabólitos essenciais

O ácido fólico ou folato, é um importante componente do complexo B12 de vitaminas. Apesar de não sintetizado por células eucariontes, é um metabólito importante tanto para bactérias, quanto para mamíferos. Atua principalmente na metabolização de aminoácidos, principalmente no que diz respeito à síntese de DNA. Seres humanos e outros animais dependem do consumo de alimentos, como folhas verdes e cereais, no entanto, por mais que as bactérias sejam naturalmente favorecidas por esse metabólito, algumas espécies bacterianas não apresentam mecanismos capazes de captar a forma primária do folato e necessitam sintetizá-lo novamente (Marchioro et al., 2010; Rang & Dale, 2016).

À vista disso, o ácido paraminobenzoico (PABA) conduz a produção de ácido fólico para que ocorra a síntese bacteriana de folatos. Algumas moléculas podem ser química e morfológicamente muito semelhantes ao substrato normal da enzima, sendo assim, ocupam o sítio ativo de uma enzima e acabam competindo com o substrato que realmente deveria estar ali. Desta forma, as sulfanilamidas atuam como antimetabólitos, inibidores competitivos, que competem com o PABA e inibem o crescimento bacteriano (Kapoor et al., 2017).

Mecanismos de resistência bacteriana

O advento das drogas antimicrobianas trouxe à humanidade uma sensação otimista de que finalmente as infecções poderiam ser controladas e prevenidas. Partindo de um princípio de seletividade tóxica para mecanismos invasores e com o objetivo de destruir ou inibir o crescimento de patógenos infecciosos, os antibióticos desempenharam um papel notável quanto ao avanço da terapêutica farmacológica. Em contrapartida, à medida que novas drogas surgiam e ganhavam espaço na medicina e na medicina veterinária, esses mesmos microrganismos alvo desenvolviam mecanismos para combater o efeito dos ATMs na célula (Rang & Dale, 2016a, b).

A resistência antimicrobiana (RAM) ocorre de acordo com a presença de genes em determinado organismo e respectivamente à sua capacidade de codificar diferentes mecanismos prejudiciais à ação das drogas. Na maioria dos casos, não são as propriedades químicas dos antibióticos que conferem às bactérias a capacidade de se tornarem sensíveis ou resistentes a uma determinada droga (McVey et al., 2017). Nesse caso, o processo de resistência antimicrobiana caminha pelo princípio de seleção natural de Charles Darwin. Sendo assim, quando expostos a um antibiótico desconhecido, a vulnerabilidade e a taxa de mortalidade dos micróbios tendem a aumentar, dentre uma população de milhões de indivíduos, aqueles que sobrevivem desenvolvem mutações genéticas resistentes ao fármaco em questão, no qual toda sua progênie permanece igualmente resistente. (Tortora et al., 2012).

Segundo o último documento emitido pelo MAPA sobre o uso racional de antimicrobianos (2022), devido a características genéticas inerentes aos microrganismos, algumas classes de ATMs nunca foram de fato eficazes quanto ao combate de determinadas bactérias, nesse caso se trata de agentes naturalmente resistentes a certos tipos de antibióticos. Em contrapartida, durante o processo reprodutivo algumas bactérias são capazes de modificar seus genes através de erros de cópia na sequência que formam as bases do DNA, esse fenômeno é denominado resistência adquirida. Em suma, a resistência bacteriana está relacionada à concentração inibitória que a droga atinge no sangue, todavia deve-se atentar ao fato de que a concentração necessária para a droga inibir uma bactéria no sangue, pode ser inferior a outros fluidos e tecidos orgânicos. Nesse caso, uma bactéria que sobreviveu ao ATM presente no sangue, pode não resistir à sua presença na urina, por exemplo.

Inativação enzimática

A destruição ou inativação da estrutura de ATMs é o mecanismo de resistência de maior importância. Dentre as classes de antibióticos, aquelas que apresentam formulação totalmente sintética estão menos suscetíveis aos danos causados pelas enzimas, uma vez que são relativamente recentes e não dispuseram de tempo suficiente para adaptação das células à estrutura do fármaco. Por outro lado, drogas provenientes de matéria-prima orgânica como

penicilinas, cefalosporinas e carbapenemos compartilham em sua estrutura o anel β -lactâmico, alvo das enzimas β -lactamases (Tortora et al., 2012). As β -lactamases são enzimas produzidas por bactérias Gram-positivas e Gram negativas, agem provocando a hidrólise da ligação amida do anel β -lactâmico, ocasionando a destruição irreversível dos antibióticos da classe.

Dentre as Gram-positivas produtoras de β -lactamase de maior importância estão as bactérias do gênero *Staphylococcus*, adquiridas por mutação ou transferência de plasmídeos e são resistentes à uma considerável cartela de ATMs. Bacilos Gram-negativos são capazes de produzir a enzima inativadora através da conjugação de plasmídeos ou transposons. Enzimas produzidas por bacilos Gram-negativos entéricos são capazes de inativar não somente penicilinas, cefalosporinas e carbapenemas, mas também quinolonas e aminoglicosídeos, sendo as de maior importância a *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) e *New Delhi metallo-beta-lactamase-1* NDM-1 (Tavares, 2014).

De acordo com Rang & Dale (2010) a *cloranfenicol-acetiltransferase* origina-se tanto de bactérias Gram-positivas quanto das Gram-negativas, seus genes de resistência são transportados por plasmídeos, e através de sua ação enzimática o cloranfenicol perde a capacidade de se ligar ao ribossomo bacteriano, inativando a atividade antimicrobiana. Apesar da inativação enzimática não ser o principal mecanismo de resistência, os aminoglicosídeos podem ser inativados por genes de resistência transportados por plasmídeos ou encontrados em transposons, a atividade de inativação pode ocorrer por fosforilação, adenilação ou acetilação.

Prevenção da entrada no sítio-alvo dentro do micróbio

Devido a sua pequena camada de peptidoglicanos, as bactérias Gram-negativas estão mais suscetíveis ao rompimento mecânico. Em contrapartida, além de ser um fator importante como promotora da fagocitose e ainda na lise das células, sua membrana externa executa um papel importante na barreira para algumas classes de antibióticos. Para que ocorra a passagem de moléculas essenciais, as estruturas responsáveis pela permeabilidade da ME são as porinas, proteínas responsáveis pela seleção de substâncias que entram na célula (Tortora et al., 2012).

O mecanismo de resistência que previne a entrada no sítio-alvo, ocorre através do processo de mutação. As porinas são geneticamente modificadas a fim de impedir que os antibióticos atravessem a ME lipopolissacarídica, impossibilitando-os de atingir seu local de ação. Segundo Tavares (2014) foram encontrados em muitos países *estafilococos* resistentes a glicopeptídeos em consequência ao aumento da síntese desencadeada pelo aumento na quantidade de proteínas ligantes de penicilinas.

Alterações no sítio-alvo da droga

Patógenos que possuem como mecanismo de resistência a modificação do receptor das drogas, atuam em ATMs que trabalham inibindo a síntese de proteínas. A alteração ocorre geralmente por mutação cromossômica em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas e impedem que fármacos como clorafenicóis, tetraciclinas e estreptomicinas interfiram na leitura da fita. Algumas classes bacterianas apresentaram mecanismos de resistência aos beta-lactâmicos, em função da redução da afinidade desses antibióticos pelas proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs) (Kapoor et al., 2020).

O desvio de foco dos beta-lactâmicos às PBPs desencadeou uma série de variações desse mecanismo de resistência. Isto posto, o contato da droga com a célula pode resultar na ausência

ou diminuição do fator de mutação resistente da principal PBP de ligação do antibiótico, aumento da produção de uma PBP de menor importância ao mecanismo de ação do antibiótico, eclosão de uma PBP acessória com baixa afinidade de ligação ao antibiótico, resultando ainda, na modificação da morfologia da PBP de eleição primária da droga, sendo a última o mecanismo de resistência de maior importância dos estafilococos à ação da meticilina, uma vez que permite a síntese de uma parede celular adequada à sobrevivência do mesmo (Tortora et al., 2012; Tavares, 2014).

Efluxo rápido do antibiótico

De acordo com Auda, Salman e Odah (2020), bombas de efluxo são proteínas que exportam substratos nocivos às células, mantendo baixas suas concentrações intracelulares e são comuns a bactérias e células eucarióticas. Em bactérias Gram-negativas são tripartidas e localizadas na ME e na membrana interna através do periplasma, atravessando a proteína de fusão da membrana (MFP) ao mesmo tempo em que esses ATMs penetram a membrana, os mecanismos de efluxo os bombeiam simultaneamente para fora da célula antes que eles atinjam seu alvo. As bombas de efluxo de bactérias Gram-positivas são formadas por um único polipeptídeo na membrana plasmática.

Algumas bombas são específicas para determinada substância, devido à especificidade do substrato. No entanto, a maioria é capaz de ejetar compostos que diferem da sua estrutura química (agentes antimicrobianos), impedindo-os de alcançarem uma concentração efetiva (Auda, Salman e Odah, 2020). De maneira geral, as bombas de efluxo são responsáveis pela resistência às tetraciclinas. No entanto, as bombas de efluxo são responsáveis pela resistência de uma gama de bactérias, entre elas *estafilococos* e *pneumococos* resistentes aos macrolídeos e *Streptococcus* resistentes às fluoroquinolonas respiratórias. Além disso, o mecanismo de efluxo está também envolvido na resistência dos fungos aos azóis antifúngicos, como o fluconazol e o itraconazol (Van Bambeke, Balzi & Tulkens, 2000; Chevalier et al., 2004).

A problemática da resistência a antibióticos em ambiente hospitalar

Existe uma grande preocupação mundial relacionada à resistência bacteriana principalmente em ambientes hospitalares. Apesar do fenômeno não se tratar de uma novidade para pesquisadores e para a medicina. A resistência dos estafilococos às penicilinas já era realidade no Brasil, contudo a problemática tomou maiores proporções no início do século XXI, com a difusão da resistência de enterococos e pneumococos às penicilinas e cefalosporinas (Tavares, 2014). Dentre os mecanismos de resistência a ATMs no ambiente hospitalar, uma enzima produzida por bactérias Gram-negativas vem protagonizando o cenário, a *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC).

A KPC se trata de um mecanismo de resistência bacteriana de suma importância no contexto hospitalar. Sua disseminação é atribuída à mobilidade de genes *blaKPC*, transposons e plasmídeos de ampla gama de hospedeiros. A atividade enzimática da KPC confere ação contra cefalosporinas, penicilinas, monobactâmicos e principalmente carbapenêmicos, antimicrobianos utilizados no tratamento de infecções provenientes de *Enterobacteriaceae*, microrganismos multirresistentes (Dienstmann et al., 2010).

No Brasil, as bactérias responsáveis pela produção de KPC eram até então restritas ao ambiente hospitalar. No entanto, o esgoto hospitalar tem sido responsável pela troca de genes

de resistência entre patógenos clínicos, uma vez que pacientes infectados são capazes de dissipar bactérias produtoras de KPC nas excretas, acompanhadas de antimicrobianos de amplo espectro (Taylor, Verner-Jeffreys & Baker-Austin, 2011). Ainda que significativa a concentração da carga bacteriana presente nos efluentes hospitalares, o tratamento do esgoto ocorre em conjunto com outros efluentes urbanos para só posteriormente serem lançados em ambientes naturais (Picão et al., 2013).

Biofilmes

Microrganismos em forma planctônica (solitários), quando em contato com superfícies bióticas (matéria orgânica) ou abióticas (elementos não vivos) em condições que permitam sua adesão, assumem uma forma de vida aderida à um substrato, passam a se multiplicar e até mesmo servir de substrato para uma nova comunidade bacteriana. Essas comunidades são denominadas biofilmes, estruturas de bactérias envoltas em uma matriz polimérica extracelular, que se comportam como película protetora capaz de conferir vantagens microambientais às bactérias, como a sua sobrevivência em condições tóxicas e consequentemente proteção contra antimicrobianos (Caetano, 2018).

Bactérias-biofilmes são mais propensos ao desenvolvimento de resistência aos antibióticos por mecanismos convencionais e incomuns, levando ao atraso na cicatrização de feridas, aumento de infecções recorrentes, crônicas e hospitalares devido à contaminação de dispositivos médicos. Destacam-se como exemplos de superfícies abióticas os materiais utilizados em tratamentos médicos como cateteres ou mesmo os biomateriais, e os materiais de superfícies bióticas, tais com tecidos humanos como o epitélio pulmonar no caso da Fibrose Cística (Arias, 2015)

Uso não terapêutico de antimicrobianos

Uso de protocolos antimicrobianos está mais presente na vida das pessoas do que muitos acreditam. O fato é que antibióticos vão muito além de terapias clínicas, são utilizados em diversas áreas do setor alimentício, na indústria para a conservação de alimentos, na agropecuária como tratamento de vegetais e engorda animal, e outros. A preocupação de cientistas é que o crescimento exponencial do uso desses protocolos caminha paralelamente com a crescente da resistência antimicrobiana. Por esse motivo, cientistas do mundo todo demonstram empenho na pesquisa e produção de novos agentes antimicrobianos, a fim de minimizar os danos e evitar problemas futuros (Toutain, 2020).

De acordo com Tavares (2014), apenas metade dos antibióticos utilizados no país são utilizados em hospitais ou em protocolos farmacológicos, a outra porção estaria sendo utilizada para a promoção do crescimento de animais de produção. O uso de antimicrobianos como promotores de crescimento teve início em 1940 quando animais alimentados com micélio seco de *Streptomyces aureofacies* contendo resíduos de clortetraciclina demonstraram melhora no crescimento, devido às interações do fármaco com a população da microbiota intestinal desses animais (Castanon, 2007).

De fato, o uso de antimicrobianos como prevenção e\ou aditivos na agropecuária cooperou para o sucesso do agronegócio e superávit da balança comercial brasileira, uma vez que além de contribuir para a redução de doenças subclínicas, evitando que bactérias sensíveis

entrem em competição com o hospedeiro por nutrientes, ainda apresentou um impacto positivo no sistema imune do hospedeiro (McEwen & Fedorka-Cray, 2002). Em contrapartida, foi reconhecido que o uso de ATMs, especialmente na promoção do crescimento e quando usado em quantidades sub-terapêuticas, favoreceu a seleção e o desenvolvimento de bactérias portadoras de mecanismos de resistência, com animais servindo como reservatório de patógenos resistentes a ATM presentes na carne (Toutain, 2020).

No final do século XIX o Comitê Econômico e Social da União Europeia em conjunto com a OMS concluiu que o risco potencial que microrganismos portadores de genes resistentes representam para seres humanos, caracteriza o uso de ATMs em alimentos de origem animal uma questão de saúde pública. As restrições que entraram em vigor a partir de então, desencadearam um aumento nas infecções desses animais e conseqüentemente a utilização de antibióticos terapêuticos para esses casos. Apesar disso, as restrições reduziram a quantidade de ATMs utilizados na produção animal, e, portanto, o risco de transferência de microrganismos com genes resistentes aos antibióticos (Casewell et al., 2013).

O uso inconsequente de ATMs nesses animais está relacionado principalmente aos baixos níveis de bem-estar animal, que inclui aspectos como a alta concentração de animais nos alojamentos, associado ao manejo inadequado de alimentação, hidratação e principalmente sanitário. A ausência de um ambiente adequado para que esses animais se comportem de maneira natural à espécie, os condicionam ao sofrimento principalmente mental. O descumprimento das normas de bem-estar animal acarreta danos econômicos ao sistema de produção, uma vez que diminui consideravelmente o rendimento desses animais. (Koknaroglu & Akunal, 2013; Broom & Molento, 2004).

Uso irracional e resistência a antimicrobianos: implementação de programas de controle e prevenção

A problemática da resistência bacteriana configura uma preocupação global desde o final do século XIX, onde países principalmente da Europa já difundiam diretrizes com restrições de uso acerca dos fármacos, a fim de minimizar a seleção de bactérias resistentes (Toutain, 2020). Apesar de alcançar o efeito desejado de reduzir o uso irracional de ATMs as medidas tomadas pela União Europeia se tornaram alvo de discussão pela comunidade científica internacional, isso acontece porque a atitude desencadeou efeitos clínicos negativos aos animais de produção, ao aumentar o número de protocolos terapêuticos com antibióticos (Spinosa, 2017).

A implantação de medidas internacionais de combate é fundamental no processo de controle e prevenção da RAM. Nesse sentido, a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO), juntamente com a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) e a OMS estabeleceram um consenso com algumas diretrizes embasadas em oito ações prioritárias quanto à segurança e controle da resistência microbiana. Desse modo, os governos devem estar empenhados em estabelecer programas de vigilância nacionais sobre o uso não terapêutico de ATMs e ainda sobre a presença de bactérias e genes antimicrobianos em animais e alimentos, além de estabelecer estratégias para prevenir a disseminação de bactérias resistentes a antibióticos (Tacconelli et al., 2018).

O uso irracional da terapêutica com antibióticos é um grande colaborador para a problemática atual. De acordo com Swami (2014), o número de pacientes tratados com as diretrizes de tratamento padrão é menor 35% tanto nos setores públicos quanto nos setores privados. Além disso, apesar da obrigatoriedade de prescrição médica para a venda de

antibióticos nas farmácias, o mesmo ainda vem sendo comercializado de forma desregulada em países com menor índice de desenvolvimento.

As diligências de prevenção e controle de agentes infecciosos em estabelecimentos são de demasiada importância no que diz respeito ao combate da RAM e são projetadas a fim de reduzir a propagação dos patógenos. A educação populacional e da comunidade de profissionais de saúde acerca das boas práticas de higiene é um dos principais fatores de prevenção, somadas a ela, o uso racional de antimicrobianos pelos médicos, assim como o diagnóstico e tratamento eficaz da infecção. (Swami et al., 2014).

Profissionais de saúde de forma geral têm um papel essencial no combate à resistência antimicrobiana. Colaboradores de casas veterinárias e farmacêuticos devem compreender o uso apropriado dos fármacos e aconselhar os pacientes com infecções virais quanto a importância de cumprir o regime do tratamento prescrito, e ainda a ineficácia de antibacterianos para situações inespecíficas. Além disso, em caso de suspeita de infecção bacteriana, a obrigatoriedade do encaminhamento ao médico é inegociável.

Bergeron e Ouellette (1998) sugeriram que a genotipagem de bactérias e a identificação de genes resistentes em bactérias podem impactar no tratamento de infecções e contribuir para o controle da RAM, e ainda, a formulação de novas drogas que promovam reversão ao estado de sensibilidade primitiva por perda de fatores de resistência ou genes de mutação. Quanto aos antibióticos, associação de fármacos e ainda uso de altas concentrações a fim de suplantar o mecanismo de ativação podem ser alternativas viáveis para a inibição do mecanismo bioquímico de resistência. (Tavares, 2014; McGowan & Tenover, 1997a, b).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento acerca dos mecanismos de ação dos medicamentos antimicrobianos, bem como a interação das bactérias com estes, é de suma importância na área de medicina veterinária, em especial, para os animais de companhia como gatos e cachorros.

O uso indiscriminado de antimicrobianos, acrescido de desprezo às instruções de uso, instaurou o cenário ideal para a crescente resistência dos microrganismos.

Para que seja cumprida as diretrizes que reforçam as medidas de controle e fiscalização é necessário a implementação de políticas públicas delegadas pelos órgãos responsáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBARELLOS, G. A.; LANDONI, M. F. Current concepts on the use of antimicrobials in cats. *The Veterinary Journal*, 180(3), 304-316., 2009.
- ALIABADI, F. S., LANDONI, M. F.; LEES, P. Pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), and PK-PD integration of danofloxacin in sheep biological fluids. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2003.
- ARIAS, L. C. Bacterias-Biofilms y resistencia antimicrobiana. *Revista Facultad Ciencias de la Salud: Universidad del Cauca*, 17(1), 20-27, 2015.
- AUDA, I. G., SALMAN, I. M. A.; ODAH, J. G. Efflux pumps of Gram-negative bacteria in brief. *Gene Reports*, 20, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100666>.
- BROOM, D. M.; MOLENTO, C. F. M. Bem-estar animal: Conceito e Questões relacionadas revisão. *Archives of veterinary Science*, 9(2), 2004.
- CASEWELL, M., FRIIS, C., MARCO, E., MCMULLIN, P.; PHILLIPS, I. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 52(2), 159-161, 2003.
- CASTANON, J. I. R. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. *Poultry science*, 86(11), 2466-2471, 2007.
- CAETANO, A. C. L. Biofilmes e antimicrobianos. 2018. 66 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2018.
- CHEVALIER, J., BREDIN, J., MAHAMOUD, A., MALLÉA, M., BARBE, J., PAGÈS, J. M. Inhibitors of antibiotic efflux in resistant *Enterobacter aerogenes* and *Klebsiella pneumoniae* strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(3), 1043-1046. Doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.48.3.1043-1046.2004>.
- DIENSTMANN, R. ET AL. Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em *Enterobacteriaceae* de ambiente hospitalar. *Medicina Laboratorial • J. Bras. Patol. Med. Lab.* 46 (1), 23-27, 2010.
- JONES, L. M. *Sulfonamide Therapy in Calf Pneumonia*. University of Minnesota.
Katzung, B. *et al.* *Farmacologia Básica e Clínica*. 12. ed. atual. São Paulo: AMGH Editora LTDA, 2014. 1244 p., 1946.
- KOKNAROGLU, H., AKUNAL, T. (2013). Animal welfare: An animal science approach. *Meat Science*, 95(4), 821-827, 2013.
- LAPPIN, M. R. et al. Diretrizes de uso de antimicrobianos para o tratamento de doenças do trato respiratório em cães e gatos: Grupo de Trabalho de Diretrizes Antimicrobianas da Sociedade Internacional para Doenças Infecciosas de Animais de Companhia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 31 (2), 279-294, 2017.

MAPA, Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Guia de Uso Racional de Antimicrobianos para Cães e Gatos. 1. ed. Secretaria de Defesa Agropecuária: [s. n.], 110 p., 2022.

MARCHIORO, A. A., SÁ-NAKANISH, ABD, CAMPANERUT, PAZ. Importância do ácido fólico. *Revisão Uningá*, 1 (1), 2010.

MCGOWAN JR, J. E., TENOVER, F. C. Controle da resistência antimicrobiana no sistema de saúde. *Infectious Disease Clinics of North America*, 11 (2), 297-311, 1997.

MCVEY, D. SCOTT *et al.* Microbiologia Veterinária. 3. ed. atual. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 932 p., 2017.

MIERT, A. V. The history of sulfonamide-diaminopyrimidine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 17 (4), 309-316, 1994.

PICÃO, R. C. *et al.* (2013). The route of antimicrobial resistance from the hospital effluent to the environment: focus on the occurrence of KPC-producing *Aeromonas* spp. and Enterobacteriaceae in sewage. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 76(1), 80-85.

QUINN, P. J. *et al.* Microbiologia Veterinária e Doenças Infecciosas. 2. ed. rev. [S. l.]: Artmed, 418 p., 2005.

RANG, H. P. *et al.* Rang, Dale Farmacologia. 8. ed. rev. [S. l.]: Elsevier LTDA, 1939 p., 2016.

SPINOSA, H. S. *et al.* Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária. 6. ed. atual. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1420 p., 2017.

ROACH, R. W., HIGNETT, S. L. Quimioterapia no tratamento da mastite contagiosa crônica—II. *The Veterinary Journal (1900)*, 101 (5), 99-108, 1945.

TACCONELLI, E., SIFAKIS, F., HARBARTH, S., SCHRIJVER, R., VAN MOURIK, M., VOSS, A., ... WOLKEWITZ, M. Vigilância para o controle da resistência antimicrobiana. *The Lancet Infectious Diseases*, 18 (3), e99-e106, 2018.

TAVARES, W. *et al.* Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico. 3. ed. rev. São Paulo: Atheneu, 746 p., 2014.

TAYLOR, N. G. H., VERNER-JEFFREYS, D. W., BAKER-AUSTIN, C. Aquatic systems: maintaining, mixing and mobilising antimicrobial resistance. *Trends in ecology & evolution*. 26(6):278-84, 2011.

TORTORA, GERARD J. *et al.* Microbiologia. 10. ed. atual. Porto Alegre: Artmed, 967 p., 2012.

TOUTAIN, PIERRE-LOUIS *et al.* A history of antimicrobial drugs in animals: Evolution and revolution. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, E Royal Veterinary College, University of London, London, UK, p. 1-35, 8 jun. 2020.

VAN BAMBEKE, F., BALZI, E., TULKENS, P. M. Antibiotic efflux pumps. *Biochemical pharmacology*, 60(4), 457-470, 2000.