



ISSN 2595-5519

RESISTENCIA AOS ANTIBIÓTICOS: PAPEL DE USO ABUSIVO DE ANTIBIÓTICOS NA INDÚSTRIA DA AGROPECUÁRIA

Vivian Maria Giglio Cavalcante¹
Sikiru Olaitan Balogun²

RESUMO

A resistência aos antibióticos é um problema de profunda preocupação científica, tanto no ambiente hospitalar como no comunitário. Os antimicrobianos β -lactâmicos constituem a principal classe de antibióticos em uso na prática clínica. No entanto, o seu uso indiscriminado provocou a emergência de cepas resistentes produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL) e multirresistentes a várias classes de antibióticos. A disseminação destas cepas levou ao aumento da utilização de antibióticos β -lactâmicos de última linha, os carbapenemos, e ao aparecimento de cepas produtoras de carbapenemases, colocando novos desafios na terapêutica e no controlo de infeção. O problema da resistência microbiana a medicamentos assumiu uma dimensão global e uma magnitude alarmante, sendo um dos principais problemas de saúde pública que acomete a população mundial. Dentre as preocupações pertinentes à resistência antimicrobiana, destaca-se a produção de β -lactamases de espectro estendido (ESBL), que vem sendo apontada como um dos mecanismos de resistência microbianas mais prevalentes em infecções hospitalares. Diante disso, esse trabalho tem como objetivo disseminar conhecimentos a respeito das ESBLs, enfatizando seu mecanismo de resistência e a sua relevância clínica no contexto da saúde pública. Além de mostrar o papel do uso abusivo destes medicamentos na indústria de agropecuária na seleção de cepas resistentes. Estudos para a compreensão da diversidade dessas enzimas no Brasil são escassos e, além disso, muitos deles são direcionados à pesquisa de isolados de origem hospitalar.

Palavras Chave: Infecções bacterianas, resistência antimicrobiana, β -lactamases de espectro estendido.

ABSTRACT

Antibiotic resistance is a problem of deep scientific concern in both the hospital and community settings. B-lactam antimicrobials constitute the main class of antibiotics in use in clinical practice. However, their indiscriminate use has led to the emergence of multidrug-

¹ CAVALCANTE, Vivian Maria Giglio. Graduanda, aluna de iniciação científica, Curso de Farmácia, Faculdade do Noroeste de Mato Grosso- AJES, Juína -MT Avenida Gabriel Muller, 1065, módulo 1, CEP: 78320-000, Juína – MT.

² BALOGUN ,Sikiru Olaitan .Professor Doutor, Curso de Farmácia, Faculdade do Noroeste de Mato Grosso- AJES, Juína -MT. e-mail: balogunsikiru@hotmail.com



ISSN 2595-5519

resistant and extended-resistant β -lactamase-producing strains (ESBL). The spread of these strains has led to increased use of last-line beta-lactam antibiotics, carbapenems, and the emergence of carbapenemase-producing strains, posing new challenges in therapy and infection control. The problem of microbial drug resistance has taken on a global dimension and an alarming magnitude, being one of the main public health problems affecting the world population. Among the pertinent concerns to antimicrobial resistance is the production of extended spectrum β - lactamases (ESBL), which has been pointed out as one of the most prevalent microbial resistance mechanisms in hospital infections. Given this, this paper aims to disseminate knowledge about ESBLs, emphasizing their mechanism of resistance and their clinical relevance in the context of public health. In addition to showing the role of the misuse of these drugs in the agriculture industry in the selection of resistant strains. Studies to understand the diversity of these enzymes in Brazil are scarce and, in addition, many of them are directed to the research of isolates of hospital origin.

Key words: Bacterial infections, antimicrobial resistance, extended spectrum β -lactamas

1 INTRODUÇÃO

O que vem se tornando um dos principais problemas de saúde pública, é o amplo uso de antibióticos na medicina humana e na produção animal e tem resultado no aumento do número de bactérias comensais e patogênicas resistentes a agentes antimicrobianos (LÍVIA DE CARVALHO, 2012).

Os antibióticos são compostos produzidos por bactérias e fungos que inibem o crescimento de outros microrganismos. Esses produtos podem ser utilizados para promover o crescimento e/ou a eficiência alimentar ou prevenir/controlar as doenças que afetam os suínos. Em geral, se aceita que a ação benéfica desses compostos resulta da alteração seletiva da população microbiana no intestino animal (FRANCO et al., 2010).

Os antimicrobianos são usados em suínos, bovinos, caprinos, ovinos e aves de forma terapêutica, profilática e para aumentar o crescimento, produção e eficiência alimentar dos animais que geram produtos para o consumo humano, como carne, leite e ovos, incluindo criações de peixes, camarões e moluscos (VICKY et al., 2010).

As justificativas para o uso de antimicrobianos em veterinária são a proteção do bem-estar animal, prevenção da propagação epidêmica de doenças infecciosas, melhora da eficácia da produção animal, prevenção da transferência de zoonoses de animais aos seres humanos, segurança dos produtos de origem animal e prevenção de doenças de origem alimentar; assim,



ISSN 2595-5519

os antimicrobianos são fármacos vitais em medicina veterinária e dificilmente podem ser substituídos se não existirem alternativas viáveis (VICKY et al., 2010).

Os antimicrobianos, quando usados como promotores de crescimento na alimentação animal, podem exercer forte pressão seletiva sobre os patógenos e a microbiota saprofítica, principalmente quando utilizados abusivamente, podendo resultar no aparecimento de resistência quer seja na microbiota saprofítica e/ou patogênica, em dependência da codificação de genes para resistência antimicrobiana pela ação de plasmídios e transposons, colocando em perigo quem ingere produtos de origem animal pelo rápido desenvolvimento da resistência por mutação (FRANCO et al., 2010).

A principal classe de antibióticos em uso na prática clínica são os antibióticos β -lactâmicos. Eles são os principais agentes antibacterianos utilizados em medicina devido ao seu efeito bactericida, baixa toxicidade e largo espectro de ação. A sua utilização levou ao aparecimento durante a década de 80, de cepas produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL). São enzimas que conferem resistência às penicilinas e oximinocefalosporinas, mas, são sensíveis aos inibidores das β -lactamases (ácido clavulânico, tazobactam) e inativas contra carbapenemos e cefamicinas (MONIZ et al., 2016).

Por se tratar um dos principais problemas de saúde pública que aflige a população, a resistência de organismos patogênicos para o uso de antibióticos tornou-se objeto de estudo de imensa relevância clínica. É um problema mundial com sérias consequências no tratamento de doenças infecciosas. O uso intensivo e abusivo de antibióticos na medicina humana, agricultura e veterinária está contribuindo principalmente para o fenômeno. Vêm ocorrendo um aumento alarmante de resistência aos antibióticos em bactérias que causam infecções na comunidade ou infecções adquiridas em hospitais (SHAIKH et al., 2015).

Ha décadas os antimicrobianos vem sendo utilizados na produção animal tanto no tratamento, prevenir ou tratar infecções bacterianas na medicina humana e veterinária, são adicionados às rações animais para promover crescimento e aumentar a eficácia alimentar os antimicrobianos, o que ajudou a aumentar a sua eficiência alimentar e consequente produtividade (BAJAJ et al., 2015).



ISSN 2595-5519

A utilização de antimicrobianos, de maneira excessiva e indiscriminada na produção animal intensiva, tem desencadeado o aumento no número de microrganismos resistentes, os quais podem ser transportados para o solo, alimentos e ambientes aquáticos (SCHNEIDER, 2009).

Porém devido seu uso contínuo, resíduos dessas substâncias podem permanecer nos alimentos de origem animal. Ao ingeri-los, fenômenos alérgicos podem ser desencadeados; o equilíbrio do trato intestinal dos consumidores pode ser alterado; além de genes de resistência antimicrobiana podem ser selecionados e transferidos à microbiota residente dos humanos, o que dificultaria o tratamento de diversos tipos de doenças (ALINE BATISTA; GUIMARÃES, 2016).

O objetivo deste trabalho é relatar o papel do uso intensivo e/ou abusivo dos antibióticos na criação e manutenção de animais para o consumo humano no desenvolvimento de resistência aos antibióticos β -lactâmicos.

2 METODOLOGIA

O tipo de estudo trata-se de uma Revisão de literatura composta de pesquisas disponíveis em publicações nacionais e internacionais de artigos científicos, com abordagem do tema apresentado. Para obtenção do assunto, foi efetuado um levantamento bibliográfico junto às bases de dados MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), PubMed, Google acadêmico, BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde) e Scientific Eletronic Library Online (SCIELO). Foram utilizados artigos científicos publicados nos últimos anos, que abordassem a relevância clínica das β -lactamases no contexto da saúde pública no Brasil e no mundo. A pesquisa bibliográfica compreende as seguintes etapas: identificação do tema, elaboração dos critérios de inclusão e exclusão de artigos, avaliação e análise dos artigos selecionados na pesquisa, interpretação e discussão das informações obtidas e apresentação da revisão. Os critérios de inclusão foram: artigos científicos publicados em português e inglês nos últimos 10 anos, disponíveis em íntegro, que abordam resistência aos antibióticos, e utilizados na agropecuária. As principais palavras-chaves utilizadas nas bases de dados foram: resistência antimicrobiana, β -lactâmicos, β -lactamases de

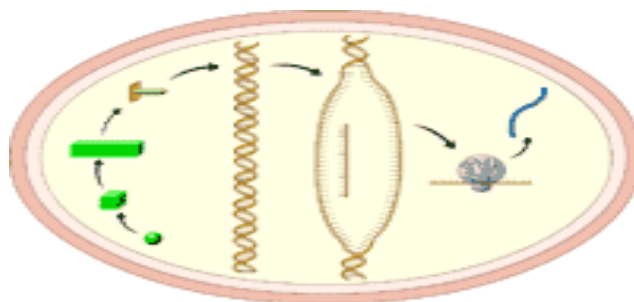
espectro estendido, antibióticos no uso veterinário e suas traduções em inglês – antimicrobial resistance, β -lactams, extended spectrum β -lactamases, antibiotics used in veterinary.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse trabalho foram analisados 54 artigos, dissertações e teses publicadas nacional e internacionalmente, dos quais foram utilizados somente 15 artigos, onde relatos sobre antimicrobianos, como os β -lactâmicos, que são os principais agentes antibacterianos utilizados em medicina veterinária devido ao seu efeito bactericida, uso de antibióticos na medicina humana e na produção animal, e também são amplamente aplicados na pecuária.

O grupo de antimicrobianos classificados como β -lactâmicos possui em comum no seu núcleo estrutural o anel β -lactâmico, o qual confere atividade bactericida. Conforme a característica da cadeia lateral definem-se seu espectro de ação e suas propriedades farmacológicas a qual pertence a esses grupos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenens e monobactams (SANTOS et al., 2018).

O mecanismo de ação dos antimicrobianos β -lactâmicos resulta em parte da sua habilidade de interferir com a síntese do peptidoglicano (responsável pela integridade da parede bacteriana). Para que isto ocorra devem penetrar na bactéria através das porinas presentes na membrana externa da parede celular bacteriana; não devem ser destruídos pelas β -lactamases produzidas pelas bactérias; devem ligar-se e inibir as proteínas ligadoras de penicilina (PLP) responsáveis pelo passo final da síntese da parede bacteriana. Conforme figura:



Fonte: adaptada de SANTOS et al.(2018)

A figura mostra o mecanismo de ação dos antimicrobianos β -lactâmicos que resulta em parte da sua habilidade de interferir com a síntese do peptidoglicano.



ISSN 2595-5519

Mecanismo de resistência aos β -lactâmicos é descritas em três formas principais pelas quais as bactérias apresentam resistência aos antimicrobianos β -lactâmicos:

- Produção de β -lactamases: é o meio mais eficiente e comum das bactérias se tornarem resistentes aos antimicrobianos β -lactâmicos;
- Modificações estruturais das proteínas ligadoras de penicilina (PLP) codificadas pelo gene;
- Diminuição da permeabilidade bacteriana ao antimicrobiano através de mutações e modificações nas purinas, proteínas que permitem a entrada de nutrientes e outros elementos para o interior da célula.

Contaminação através de micro-organismos patogênicos com perfil de resistência a diferentes antimicrobianos se torna um problema grave que vem acontecendo nos países em desenvolvimento, onde os antimicrobianos são amplamente aplicados na pecuária e aquicultura (WEGENER e FRIMODT-MOLLER, 2000). Dessa forma, a evolução e disseminação da resistência têm ocorrido nos últimos 50 anos, como resultado do aumento da pressão seletiva (BECEIRO et al., 2013), causando a transmissão de Genes de Resistência Antimicrobiana (GRAs) entre cepas patogênicas e não patogênicas (BOUKI et al., 2013; IBRAHIM et al., 2014), afetando os humanos e os animais (LOPES MACHADO et al., 2015).

Os antimicrobianos, usados como promotores de crescimento na alimentação animal podem exercer forte pressão seletiva sobre os patógenos e a microbiota saprofítica, principalmente quando são usados abusivamente, podem resultar no aparecimento de resistência quer seja na microbiota saprofítica e/ou patogênica, em dependência da codificação de genes para resistência antimicrobiana pela ação de plasmídeos e transpostos, colocando em perigo pela ingestão de produtos de origem animal pelo rápido desenvolvimento da resistência por mutação (FRANCO et al., 2010).

Conforme o aumento do uso de antimicrobianos como promotores de crescimento e até mesmo com fins terapêuticos na criação de animais de produção, há o interesse global referente ao consumo de baixos níveis de resíduos de antimicrobianos em alimentos e os efeitos destes na saúde humana. Com a ingestão de alimentos contendo resíduos de fármacos antimicrobianos pode ocasionar resistência bacteriana aos antimicrobianos utilizados rotineiramente na terapêutica humana, dificultando o tratamento de enfermidades infecciosas humanas (FRANCO et al., 2010).



ISSN 2595-5519

Bactérias que residem por períodos prolongados no trato intestinal, como *Escherichia coli* (*E. coli*), representam potencialmente um importante reservatório de aumento contínuo da resistência antimicrobiana na cadeia alimentar. Embora nem sempre tenha sido identificada usando-se análises epidemiológicas moleculares ou dados baseados em DNA, acredita-se que as bactérias do gado sejam uma fonte importante de resistência antimicrobiana das bactérias (ARM) no ambiente, e bactérias resistentes e genes de resistência podem ser adquiridos pelo intestino humano microbiano.

Algumas fazendas usam rotineiramente antimicrobianos de prescrição veterinária como aditivos alimentares para profilaxia contra infecções bacterianas e / ou como promotores de crescimento.

Esse uso é problemático, pois é cada vez mais compreendido que a aplicação imprudente de antimicrobianos durante o ciclo de produção pode aumentar a resistência antimicrobiana das bactérias em fazendas, estudos indicam a probabilidade de transmissão de bactérias de animais da fazenda para o produto e, portanto, para o consumidor (KITITAT LUGSOMYA , JITRAPA YINDEE , WAREE NIYOMTHAM , CRÉDITOS DA TRIBO; HAMPSON; PRAPASARAKUL, 2008).

Tanto em medicina humana como em medicina veterinária o uso, o abuso e o mau uso dos antibióticos, durante as últimas décadas propiciou a rápida subida dos níveis de resistência assim como o aparecimento de novos mecanismos e de bactérias multirresistente, que muitas vezes o são contra todos os antibióticos conhecidos. Da mesma forma, e por uma série de circunstâncias, nas últimas décadas a indústria não centrou o seu esforço em procurar novos antibióticos (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Tem sido apontado como uma das possíveis causas da emergência de linhagens bacterianas resistentes o uso crescente de antimicrobianos em animais (Costa et al., 2006; Macedo et al., 2007). Nesse sentido, o monitoramento do nível de resistência de bactérias intestinais, como *Escherichia coli*, tem sido proposto como um bom indicador da pressão de seleção exercida pelos antimicrobianos (SILVA; SANTOS; SCHMIDT, 2008)

Vem sendo estudado o efeito de resistência antimicrobiana em bactérias de origem animal. O uso de drogas para tratamentos em humanos que estão sendo utilizadas como promotores de crescimento ou como drogas profiláticas na alimentação de suínos tem sido o maior foco nos estudos. As atividades agrícolas relacionadas à produção animal intensiva têm



ISSN 2595-5519

sido apontadas como a maior fonte de poluição fecal em águas superficiais e subterrâneas. (SCHNEIDER, 2009).

Entre as bactérias presentes no ambiente, o grupo dos coliformes tem sido extensivamente utilizado como um indicador da qualidade da água. Entre os coliformes, a contagem de *Escherichia coli* e considerada uma das melhores técnicas para estimar o grau de poluição fecal. Amostras de *E. coli* resistentes a antimicrobianos tem sido observadas em águas subterrâneas, rios e esgoto (SCHNEIDER, 2009).

Nos humanos, linhagens patogênicas de *E. coli* tem sido identificadas como causa primária de infecções no trato urinário, meningite neonatal e enterites. A resistência a pelo menos duas classes de antimicrobianos tem sido um achado comum tanto na medicina humana quanto veterinária, restringindo as opções terapêuticas disponíveis (SCHNEIDER, 2009).

Algumas mudanças na população microbiana podem levar à evolução de novos micro-organismos patogênicos e ao desenvolvimento de novos fatores de virulência em patógenos antigos (MELLMANN; BIELASZEWSKA; KARCH, 2009). Dessa forma, emerge a resistência antimicrobiana, um problema global de saúde pública, que é impactado e provocado pelo uso de antimicrobianos tanto em humanos quanto na medicina veterinária (ALINE BATISTA; GUIMARÃES, 2016).

Segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2015), uma das bactérias mais frequentes em surtos alimentares no Brasil, além de *Salmonella* spp. e *Staphylococcus aureus*, é a *Escherichia coli*. Comumente encontrada no intestino de humanos e mamíferos, sendo que a maioria dos isolados é saprófita e inofensiva, porém algumas – como a *E. Coli* – podem causar severas doenças de origem alimentar, incluindo Síndrome Urêmica Hemolítica (do inglês, HUS), especialmente em crianças e idosos (ALINE BATISTA; GUIMARÃES, 2016).

Os β -lactâmicos fazem parte de um grupo de antimicrobianos criticamente importantes tanto em medicina humana quanto veterinária. É Caracterizado por possuírem um anel β -lactâmico ligado a um anel de tiazolidina, e ainda uma cadeia lateral variável. A integridade do anel β -lactâmico é imprescindível à sua atividade, que consiste em inibir a síntese da parede celular bacteriana pela inativação das transpeptidases que catalisam ligações cruzadas



ISSN 2595-5519

na fase final de síntese do peptidoglicano. A hidrólise do anel β -lactâmico implica na inativação dos β -lactâmicos (JULIANA TIEMI, 2015).

Os antimicrobianos mais usados no tratamento de infecções bacterianas são os β -lactâmicos enquanto as β -lactamases continuam sendo o principal mecanismo de resistência das bactérias Gram-negativas a esse grupo de antimicrobianos. Com isso, novos medicamentos vêm sendo desenvolvidos, e a pressão seletiva exercida por estes propiciou a seleção de isolados cujos genes codificadores das β -lactamases clássicas sofreram pequenas mutações, que permitiram ampliar seu espectro de inativação (ALINE BATISTA; GUIMARÃES, 2016).

Os agentes antimicrobianos β -lactâmicos fazem parte do tratamento mais comum para infecções bacterianas, e a causa proeminente de resistência a antibióticos β -lactâmicos entre bactérias Gram-negativas em todo o mundo. A exposição persistente de cepas bacterianas a uma multiplicidade de β -lactâmicos induziu produção dinâmica e contínua e mutação de β -lactamases nestas bactérias, expandindo sua atividade mesmo contra os antibióticos β -lactâmicos recentemente desenvolvidos. Essas enzimas são conhecidas como β -lactamases de espectro estendido (ESBLs) (SHAIKH et al., 2015)..

➤ RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS

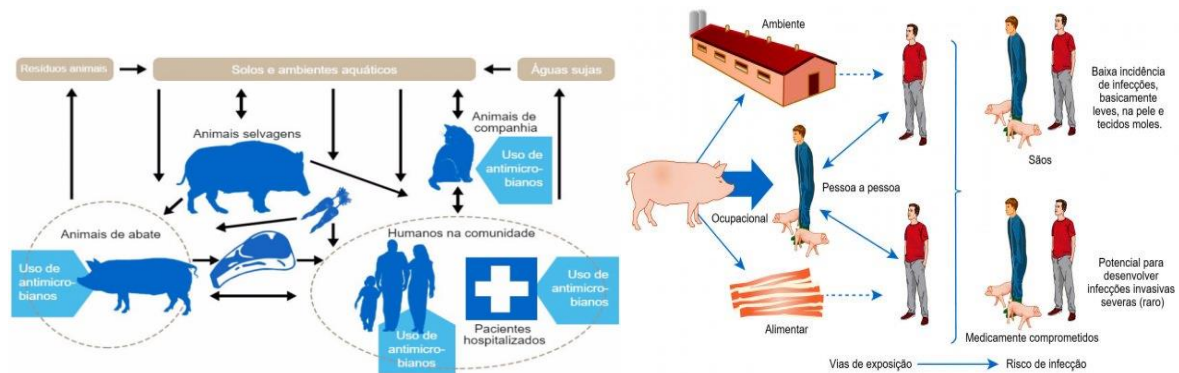
Um dos maiores problemas do século XXI é a resistência a antimicrobianos onde alguns fatores podem induzir a ineficácia da terapêutica levando ao aumento do risco de resistência a antimicrobianos, tais como o uso excessivo que pode contribuir com a emergência de bactérias resistentes (TERRA; STERZA; NICOLLETE, 2008).

Os microrganismos resistentes são aqueles capazes de se multiplicar quando submetidos a concentrações sistêmicas ou mais altas dos agentes antimicrobianos na maioria das vezes atingíveis nos regimes terapêuticos normais dados a humanos (NCCLS, 2003). Este fenômeno tem múltiplas causas, algumas já bem determinadas, outras ainda a ser esclarecidas, sendo um fenômeno complexo (TERRA; STERZA; NICOLLETE, 2008).

A utilização generalizada de antimicrobianos na medicina humana e veterinária, nutrição de animais e agricultura e também à capacidade das bactérias serem altamente resistentes a muitos antimicrobianos utilizados resultam em pressão seletiva que tem

impactado no aumento da prevalência de bactérias patogênicas resistentes a antimicrobianos (TERRA; STERZA; NICOLLETE, 2008).

São várias as formas que as bactérias de origem animal podem atingir a população. Existem as contaminações de fontes hídricas, contaminações no abate, efluentes de granjas e outros. Isto se torna particularmente importante com bactérias entéricas. Indivíduos que são mais expostos, como trabalhadores da indústria da carne, tratadores de animais e veterinários, costumam ter um grau de resistência a antimicrobianos maior do que a população em geral. Entretanto, torna-se quase impossível quantificar a transferência desta resistência visto que o mesmo princípio ativo pode ter sido usado também em humanos (VAZ, 2009).



Fonte: adaptada de SANTOS et al.(2018)

As figuras mostram as formas de contaminações existentes que são as contaminações de fontes hídricas, contaminações no abate, efluentes de granjas e outros.

A contaminação ocasionada pelos medicamentos de uso veterinário é geralmente mais intensa, já que a excreção é feita diretamente para o ambiente sem qualquer tratamento prévio. Descartar de modo incorreto esses resíduos, como jogá-los em aterros comuns ou despachá-los pela rede de esgoto, pode promover a contaminação de solo, lençóis freáticos, lagos, rios e represas, afetando também a fauna e flora que fazem parte do ciclo de vida da região contaminada (TANNUS, 2011).



ISSN 2595-5519

4 CONCLUSÃO

A alimentação é uma das formas mais fáceis de disseminação de micro-organismos e de genes de resistência, devido à comercialização globalizada. As bactérias multirresistentes desenvolvem diferentes estratégias para combater os efeitos dos antibióticos. Diante disso, a identificação do mecanismo de resistência pode ajudar na descoberta e no planejamento de novos agentes antimicrobianos. Além disso, é indispensável à adoção de estratégias adequadas de prevenção e controle de infecção para evitar a propagação e os surtos de cepas bacterianas produtoras de ESBL.

Por isso, analisar as possíveis diferenças entre as espécies quanto à capacidade de produção de ESBL pode subsidiar a avaliação dos atuais métodos de produção animal, permitindo modificá-los ou adaptá-los com enfoque no uso mais racional dos antibióticos pelos profissionais da área, bem como a administração cautelosa desses medicamentos nos seres humanos, a fim de evitar pressão seletiva nos micro-organismos.

Esses dados revelam que pode haver associação entre o excessivo uso de antimicrobianos em animais de produção e o isolamento de bactérias resistentes aos mesmos. A presença de bactérias resistentes aos antimicrobianos em carnes destinadas ao consumo humano consiste em um problema de saúde pública e pode afetar as relações comerciais do país, já que o Brasil é um dos maiores exportadores de carne do mundo.

REFERENCIA

ALINE BATISTA, L.; GUIMARÃES, A. G. PRESENÇA DE *Escherichia coli* PRODUTORA DE BETA-LACTAMASE DE ESPECTRO ESTENDIDO EM ALIMENTOS. **Cadernos De Prospecção**, v. 9, n. 3, p. 362–375, 2016.

BAJAJ, P. et al. Distribution and molecular characterization of genes encoding CTX-M and AmpC β -lactamases in *Escherichia coli* isolated from an Indian urban aquatic environment. **Science of the Total Environment**, v. 505, p. 350–356, 2015.

FRANCO, R. M. et al. RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE *Escherichia coli* ISOLADAS DE CARNE E DEJETOS SUÍNOS. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 4, n. 1, p. 31–36, 2010.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. DA S.; PUPO, M. T. ANTIBIÓTICOS:



ISSN 2595-5519

- IMPORTÂNCIA TERAPÊUTICA E PERSPECTIVAS PARA A DESCOBERTA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS AGENTES. v. 33, n. 3, p. 667–679, 2010.
- JULIANA TIEMI, T. Detecção e Identificação de Beta-lactamases de Espectro Estendido e de Genes de Resistência às Quinolonas em Enterobacteriaceae Isoladas de Amostras de Carnes de Frango, Suína e Bovina Destinadas ao Consumo Humano. 2015.
- KITTITAT LUGSOMYA , JITRAPA YINDEE , WAREE NIYOMTHAM , CRÉDITOS DA TRIBO, P. T.; HAMPSON, D. J.; PRAPASARAKUL, E N. Resistência Antimicrobiana em Enterobactérias : p. 1259–1262, 2008.
- LÍVIA DE CARVALHO, F. MONITORAMENTO DA RESISTÊNCIA AOS ANTIBACTERIANOS EM MEMBROS DA FAMÍLIA ENTEROBACTERIACEA RECUPERADOS DE AMBIENTES AQUÁTICOS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL. 2012.
- LOPES MACHADO, A. et al. RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM CEPAS DE Escherichia coli ISOLADAS DE PESCADO MARINHO COMERCIALIZADO NA FEIRA LIVRE DO MUCURIBE-FORTALEZA-CE, BRASIL ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN Escherichia coli STRAINS FROM MARINE FISH SOLD OF FAIR MUCURIBE IN THE CITY OF F. v. 41, n. 4, p. 931–943, 2015.
- MONIZ, S. et al. Prevalência de β -Lactamases de espectro estendido (ESBL) e Carbapenemases (KPC) em Escherichia Coli e Klebsiella Pneumoniae no Laboratório BMAC - Análise retrospectiva de 2011 a 2015. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 5, n. 1, p. 45–51, 2016.
- OLIVEIRA, M.; AQUINO, S. Resistência aos antimicrobianos : uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento. p. 1–11, 2019.
- SANTOS, D. V. DE A. DOS et al. ANTIBIÓTICOS ATRAVÉS DA ABORDAGEM DO MECANISMO DE RESISTÊNCIA BACTERIANA. 2018.
- SCHNEIDER, R. N. c oli obtidos de águas superficiais e subterrâneas , em área de produção de suínos Material e Métodos. v. 22, n. 3, p. 11–17, 2009.
- SHAIKH, S. et al. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 22, n. 1, p. 90–101, 2015.
- SILVA, F. F. P.; SANTOS, M. A. A.; SCHMIDT, V. Resistência a antimicrobianos de Escherichia coli isolada de dejetos suínos em esterqueiras. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 60, n. 3, p. 762–765, 2008.
- TANNUS, M. M. POLUIÇÃO AMBIENTAL CAUSADA POR FÁRMACOS PARA USOS HUMANOS E VETERINÁRIOS. 2011.
- TERRA, M. R.; STERZA, R.; NICOLLETE, M. G. USO INDISCRIMINADO DE ANTIMICROBIANOS NA MEDICINA HUMANA. 2008.
- VAZ, E. K. Resistência antimicrobiana : como surge e o que representa para a suinocultura Antimicrobial resistance : how it appears and what it represents for swine production. v. 37, n. Supl 1, p. 147–150, 2009.
- VICKY, M. et al. Resistência antimicrobiana nos animais e no ser humano . Há motivo para preocupação ? Antimicrobial resistance in animals and in human being . There is reason for concern ? p. 775–790, 2010.