

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**

Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca



Rafael Almeida da Silva

**A resistência a antimicrobianos: revisão sobre o uso de antibióticos em animais e a  
resistência em humanos**

Rio de Janeiro

2019

Rafael Almeida da Silva

**A resistência a antimicrobianos: revisão sobre o uso de antibióticos em animais e a  
resistência em humanos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Políticas Públicas e Saúde

Orientadora: Gabriela Costa Chaves

Rio de Janeiro

2019

Catálogo na fonte  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde  
Biblioteca de Saúde Pública

S586r Silva, Rafael Almeida da.  
A resistência a antimicrobianos: revisão sobre o uso de antibióticos em animais e a resistência em humanos / Rafael Almeida da Silva. -- 2019.  
145 f. : il. color. ; graf.

Orientadora: Gabriela Costa Chaves.  
Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2019.

1. Carne. 2. Doenças Transmitidas por Alimentos. 3. Indústria Agropecuária. 4. Resistência Microbiana a Medicamentos. 5. Farmacorresistência Bacteriana. I. Título.

CDD – 23.ed. – 616.9041

Rafael Almeida da Silva

**A resistência a antimicrobianos: revisão sobre o uso de antibióticos em animais e a  
resistência em humanos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Políticas Públicas e Saúde

Aprovada em 26 de fevereiro de 2019

Banca Examinadora

Titulares:

Dra. Claudia Garcia Serpa Osório de Castro  
ENSP/FIOCRUZ

Dr. Eduardo Hage Carmo  
ISAGS/UNASUL

Rio de Janeiro

2019

Dedico esta dissertação aos meus pais e ao meu irmão, meus exemplos de virtude e amor.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente ao espírito que me rege, o qual eu chamo de Deus, por ter me permitido trilhar o meu caminho.

Agradeço aos meus pais e irmão pelo amor e apoio incondicionais que me deram ao longo da minha vida.

Agradeço à minha amiga e orientadora Gabriela Costa Chaves por ter se dedicado a meu crescimento profissional e pessoal ao longo desses dois anos de convivência.

Agradeço aos amigos de trabalho do Departamento de Política de Medicamentos e Assistência Farmacêutica (NAF/ENSP) pelo apoio e companherismo durante os dois anos de trabalho.

Agradeço aos meus amigos do mestrado e da vida pelo ombro amigo nas horas de angústia e as risadas em momentos de alegria.

*“The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops. Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant”*

FLEMING, 1945, p. 93.

## RESUMO

Na última década, houve um aumento significativo do número de bactérias resistentes a antimicrobianos por todo o mundo. Entre os diferentes fatores que podem promover a pressão seletiva que leva à resistência a antimicrobianos (AMR), está o uso de antibióticos em animais. Neste sentido, considerou-se oportuno mapear os estudos na literatura científica que abordassem a temática do uso de antibióticos em animais e a AMR em humanos para localizar o *status* do debate. Além disso, também se considerou relevante identificar como a questão do uso de antibióticos em animais vem sendo tratada na Organização Mundial da Saúde (OMS) no contexto das discussões e medidas para o enfrentamento da AMR. O presente estudo é uma pesquisa qualitativa, envolvendo uma série de abordagens e etapas, entre elas: revisão de escopo (do inglês *Scoping Study* ou *Scoping Review*) sobre a relação em questão e análise documental dos relatórios e resoluções da OMS sobre o plano global de enfrentamento a resistência a antimicrobianos. Os trabalhos selecionados e analisados na revisão de escopo identificaram diferentes desenhos de estudo e abordagens visando demonstrar a relação entre o uso de antibióticos em animais e a AMR em humanos. Os artigos analisados apontam para uma relação entre o uso de antimicrobianos em animais e a AMR em humanos. No entanto, o que alguns autores consideram sem resposta é a magnitude dessa relação, representando uma lacuna de conhecimento. A vigilância epidemiológica foi identificada como fundamental para desvendar as lacunas de conhecimento. Para evitar o avanço da resistência a antimicrobianos, alguns atores recomendam utilizar uma estratégia intersetorial que aborde diferentes pontos do problema, controlando o consumo do medicamento em seres humanos e animais e diminuindo a poluição do meio ambiente. Diversos países, tais como o Brasil, e instituições desenvolveram planos de enfrentamento ao problema. A partir disto, conclui-se que a relação entre a saúde humana e animal, no que diz respeito à AMR, é reconhecida por diversos países e instituições como um problema de saúde pública e que as lacunas de conhecimento não foram barreiras para a implementação de estratégias de enfrentamento, pois elas foram implementadas com base no conhecimento atual sobre o problema. No debate sobre os efeitos provocados à saúde humana por atividades ou uso de produtos, sempre há controvérsias baseadas em diferentes argumentos científicos e interesses econômicos. Diante da ameaça que a resistência a antimicrobianos representa à saúde humana, deve-se dar prioridade aos interesses da saúde pública.

Palavras-chave: carne, doenças transmitidas por alimentos, indústria agropecuária, resistência microbiana a medicamentos, Saúde Única.



## ABSTRACT

In the last decade, there has been a significant increase in the number of antimicrobial-resistant bacteria all over the world. Many factors promote selective pressure in bacteria that leads to antimicrobial resistance (AMR). The use of antibiotics in animals is one of the factors. In this regard, it was considered appropriate to map the studies in the scientific literature that approached the subject of the use of antibiotics in animals and AMR in humans to find the status of the debate. It was also considered relevant to identify how the issue of the use of antibiotics in animals is being considered at the World Health Organization (WHO) in the context of discussions and measures to address AMR. The present study is a qualitative research involving a series of approaches and steps, among them: scoping review about the relationship investigated and documental analysis of the reports and resolutions of the WHO global plan addressing antimicrobial resistance. The studies analysed in this scope review identified different study designs and approaches aiming at the demonstration of the relationship between the use of antibiotics in animals and AMR in humans. Articles reviewed indicate that there is a relationship between the use of antimicrobials in animals and AMR in humans. However, some authors consider the strength of this relationship remains unanswered, thus, being a knowledge gap. Epidemiological surveillance has been identified as key-point to fill knowledge gaps. To prevent antimicrobial resistance, some stakeholders recommend the adoption of an intersectoral strategy that addresses different points of the problem, like controlling the consumption of medicines in humans and animals and decreasing pollution of the environment. Several countries, such as Brazil, and institutions have developed plans to address the problem. This work concludes that the relationship between human and animal health, with regards to AMR, is recognized by several countries and institutions as a public health problem, and that knowledge gaps were not barriers to the implementation of strategies to address the problem, and were implemented on the basis of the current existing knowledge about it. In the debate about the human health effects caused by activities or use of products, there is always controversy based on different scientific arguments and economic interests. Considering the threat that the antimicrobial resistance represents the human health, it must be given priority to the interest of public health.

Keywords: meat, food borne diseases, livestock industry, antimicrobial resistance, One Health.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMR	Resistência a antimicrobianos (do inglês <i>Antimicrobial Resistance</i> )
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOA	Alimento de origem animal
ARG	Genes de resistência a antibióticos (do inglês <i>Antibiotic Gene Resistance</i> )
CIPARS	Programa Canadense Integrado de Vigilância Epidemiológica
DAF	Impressão digital de amplificação de DNA (do inglês <i>DNA Amplification Fingerprint</i> )
DANMAP	Programa Dinamarquês Integrado de Pesquisa e Monitoramento da Resistência a Antimicrobianos
DeCS	Descritores em Saúde
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
ECDC	Centro Europeu de Controle de Doenças e Prevenção
ECO-92	Conferência das Nações Unidas sobre o Meio Ambiente e o Desenvolvimento.
EIP	Programa de Infecções Emergentes como Vigilância para AMR (do inglês <i>Emerging Infection Program as Surveillance for AMR</i> )
EU	União Européia
EUA	Estados Unidos da América
FAO	Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura
GHSA	Agenda Global de Segurança Sanitária
HGT	Transferência Gênica Horizontal (do inglês <i>Horizontal Gene Transfer</i> )
HLPC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (do inglês <i>High Performace Liquid Cromathography</i> )
JVARM	Sistema Japonês de Monitoramento da Resistência Veterinária a Antimicrobianos
LMR	Limite máximo de resíduos
MAPA	Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento
AMS	Assembleia Mundial da Saúde
MDR	Multidroga resistente (do inglês <i>Multiple drug resistance</i> )

MGE	Elementos Genéticos Móveis (do inglês <i>Mobile Genetic Elements</i> )
OIE	Organização Mundial da Saúde Animal
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PFGE	Eletroforese em Gel de Campo Pulsado (do inglês <i>Pulsed-Field Gel Electrophoresis</i> )
SWARM	Instituto Veterinário Suéco
SWERM	Instituto Suéco de controle de doenças infecciosas
VRE	Enterococos resistentes à vancomicina

### LISTA DE SÍMBOLOS

DDD	Dose Diária Definida
%	Porcentagem
Mg/kg/dia	Miligramas por quilogramas por dia
µg/mL	Microgramas por mililitros

## SUMÁRIO

Capítulo 1 - Introdução.....	14
1.1 Descrição do problema .....	14
Capítulo 2- Justificativa e objetivos .....	17
2.1 Tema .....	17
2.2 Objeto .....	17
2.3. Justificativa.....	17
2.4 Perguntas de pesquisa.....	17
2.5Objetivos.....	18
Capítulo 3 - Referencial teórico.....	19
3.1 O mecanismo da resistência a antimicrobianos .....	19
3.2 O uso de antibióticos em animais e a estratégia de enfrentamento à resistência a antimicrobianos .....	27
Capítulo 4- Metodologia.....	36
4.1 Revisão de escopo .....	36
Capítulo 5 – Resultados e Discussão .....	41
5.1 Resultados Gerais .....	42
5.2 Tipos de uso de antibióticos na produção animal.....	48
5.3 A relação entre o uso de antibióticos na produção animal e o aumento da incidência de resistência bacteriana a antibióticos em humanos .....	51_Toc8149405
5.3.1 Mapeamento dos desenhos de estudos adotados para investigar o problema .....	61
5.4 Disputa de discurso.....	70
5.5 A estratégia de enfrentamento à resistência a antimicrobianos .....	76
5.6 A resistência a antimicrobianos na agenda da Organização Mundial da Saúde.....	83
6- Considerações finais e recomendações .....	92
7 - Referências Bibliográficas .....	94
Apêndice A- Artigos selecionados para a revisão de escopo .....	111
Apêndice B – Incidência de bactérias resistentes a antibacterianos (Antibióticos e Sulfas)..	145

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Estratégias de transferência horizontal de genes (HGT) .....	21
Figura 2- Desenho esquemático do fluxo de genes entre o ser humano e o meio ambiente .....	23
Figura 3- Desenho esquemático sobre fatores de pressão seletiva e rotas de disseminação da .....	25
Figura 4- Diminuição da taxa de mortalidade em algumas cidades por tuberculose e pneumonia após a introdução dos antibióticos (penicilina, sulfonamidas e estreptomicina) entre o período de 1937-1949 .....	26
Figura 5- Ávore de busca e seleção.....	42
Figura 6- <i>Ranking</i> de produção científica .....	46
Figura 7- Carne de origem animal analisada.....	47
Figura 8- Quantidade de artigos publicados por ano.....	47

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Mecanismos de resistência a antimicrobianos .....	21
Quadro 2-Fatores que contribuem para o aumento da resistência a antimicrobianos .....	24
Quadro 3- Argumentos sobre a relação entre o uso de antibióticos na produção animal e o aumento da resistência a antimicrobianos em humanos .....	29
Quadro 4-Categorias adotadas para análise dos artigos incluídos.....	43
Quadro 5-Listas de documentos analisados para descrever a estratégia global proposta pela OMS e Organização das Nações Unidas (ONU) para o enfrentamento da resistência a antimicrobianos .....	44
Quadro 6-Classificação dos estudos incluídos na revisão .....	45
Quadro 7-Artigos selecionados como categoria analítica “Tipos de uso de antibióticos na produção animal” .....	48
Quadro 8- Artigos selecionados para a categoria analítica “A relação entre o uso de antibióticos na produção animal e o aumento da incidência de resistência bacteriana a antibióticos em humanos” ....	51
Quadro 9- Classes de antibacterianos (antibióticos e sulfonamidas) cuja suscetibilidade foi analisada nos estudos incluídos na revisão de escopo.....	63
Quadro 10- Artigos selecionados para a categoria analítica “Disputa de discurso” .....	70
Quadro 11- Artigos selecionados para a categoria analítica “Estratégia de enfrentamento” .....	76
Quadro 12-Estratégias para redução do consumo de anitbióticos na produção animal .....	79
Quadro 13-Princípios e objetivos estratégicos desenvolvidos pelo Comitê Científico de especialistas da Organização Mundial da Saúde (OMS) no ano de 2015 .....	86
Quadro 14-Orientações sobre o uso de antibióticos importantes para a saúde humana na produção animal .....	89

## Capítulo 1 - Introdução

### 1.1 Descrição do problema

Na última década, houve um aumento significativo do número de cepas bacterianas resistentes a antibióticos por todo o mundo (ROCA *et al*, 2015; VENTOLA, 2015). Este rápido crescimento compromete a eficácia dos antibióticos, que são utilizados na medicina para salvar milhões de vidas. O Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC, do inglês *European Center For Disease Prevention and Control*) estima que aproximadamente quatro milhões de pessoas adquirem infecções associadas a cuidados de saúde a cada ano na União Europeia (UE) e que cerca de 37 mil indivíduos morrem em decorrência de infecções resistentes adquiridas em ambiente hospitalar (ECDC, 2017). A maioria (25 mil) destas mortes é provocada por bactérias multirresistentes a antibióticos, tais como *Estafilococos aureus*; *Enterobacterias spp* e *Pseudomonas aeruginosa* (ECDC, 2017).

Além do problema de saúde pública, a resistência a antimicrobianos também promove um impacto econômico. Nos Estados Unidos da América (EUA), estima-se que infecções resistentes gerem um gasto excedente de US\$20 bilhões a cada ano (Jim O`Neill, 2016, p.10). Caso nada seja feito, os estudos preveem que até 2050 a resistência a antimicrobianos promova 10 milhões de morte no mundo e gere um custo cumulativo de US\$100 trilhões (GRACE, 2015; JIM O`NEILL, 2016).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considerou a infecção bacteriana resistente como a doença emergente de maior importância para a saúde global (ROCA *et al*, 2015). O tema é abordado pela organização desde 2001, de forma que ela vem propondo estratégias de intervenção e estabelecendo técnicas de vigilância epidemiológica (GRACE, 2015).

A OMS vem atuando em parceria com a Organização Mundial da Saúde Animal (OIE) e a Organização das Nações Unidas para Alimentação em Agricultura (FAO). As parcerias entre estas instituições têm o objetivo de aperfeiçoar a colaboração entre a saúde humana e animal. Juntas estas instituições definiram que resistência a antimicrobianos (AMR, do inglês *Antimicrobial Resistance*) é um dos problemas prioritários a serem enfrentados no campo da saúde pública (GRACE, 2015).

É importante ressaltar que resistência a antimicrobianos e resistência bacteriana a antibióticos são termos que possuem definições diferentes. A OMS define AMR como a capacidade dos microrganismos (bactéria, fungo, vírus e parasita) de se alterarem quando

expostos a antimicrobianos e de resistir a estes medicamentos, tornando-os ineficazes (WHO, 2017a). A resistência bacteriana a antibióticos ocorre quando bactérias anteriormente suscetíveis a antibióticos, tornam-se resistentes a estes medicamentos (LOUREIRO *et al*, 2016; WHO, 2017a).

O termo resistência a antimicrobianos (AMR) é amplo, pois se refere a todos os microorganismos, enquanto a resistência bacteriana a antibióticos diz respeito somente aos organismos do reino monera. Apesar de o termo AMR ser usado como jargão na literatura internacional para se referir a todos os microorganismos resistentes, o presente trabalho optou por ressaltar a diferença entre os dois termos pois, conforme será discutido nos próximos capítulos, o recorte da presente pesquisa buscou caracterizar o processo da resistência a antimicrobianos a partir do exemplo da resistência bacteriana a antibióticos.

A resistência bacteriana a antimicrobianos é um processo natural de resposta adaptativa. Ela ocorre em consequência da plasticidade genética bacteriana que a permite se modificar em resposta a ameaças ambientais, tais como, as moléculas de antibióticos.

Entre os diferentes fatores que podem promover a pressão seletiva que leva à resistência a antimicrobianos, está o uso de antibióticos em animais. Eles são utilizados na agropecuária com o objetivo de tratar e prevenir infecções e para promover o crescimento animal. A relação entre o uso de medicamentos em animais e os efeitos na promoção de resistência a antimicrobianos em humanos tem sido objeto de embates na esfera política, tendo os diferentes atores perspectivas diferentes quanto ao controle do uso desses medicamentos em animais como uma das respostas para o enfrentamento da AMR em humanos.

Apesar dos avanços feitos com a tecnologia de análise metagenômica, que nos permite extrair o ácido desoxirribonucleico (DNA) das espécies diretamente do ambiente, os pesquisadores estimam que apenas 1% de todos os microorganismos presentes nos ambientes tenham sido identificados. Devido às lacunas de conhecimento sobre o assunto, a comunidade científica diverge entre si. Enquanto médicos e profissionais da saúde argumentam que o uso de antibióticos em animais promove um risco maior que os benefícios à saúde humana, alguns médicos veterinários defendem que os benefícios sobrepõem os riscos (KAHN, 2016).

Além do discurso científico, a disputa de discurso sobre o tema envolve argumentos políticos e econômicos que são utilizados por diferentes setores da sociedade com premissas e perspectivas diferentes (KAHN, 2016). Apesar das divergências, alguns países como a Dinamarca e Suécia e blocos econômicos, como a União Europeia, implementaram políticas para o controle da resistência a antimicrobianos (KAHN, 2016). Ademais, a OMS propôs em

2014 uma estratégia global de enfrentamento a AMR, a qual incluiu o conceito de “Saúde Única”. O plano de enfrentamento envolve diversos atores da sociedade no combate à AMR, tais como médicos, médicos veterinários, agricultores, farmacêuticos e sociedade civil (WHO,2014).

Neste sentido, considerou-se oportuno mapear os estudos na literatura científica que abordassem a temática do uso de antibióticos em animais e a AMR em humanos para localizar o *status* do debate. Além disso, estando inserido numa área de concentração de “Políticas Públicas e Saúde”, também se considerou relevante identificar como a questão do uso de antibióticos em animais está sendo tratada na OMS no contexto das discussões e medidas para o enfrentamento da AMR.



## **Capítulo 2- Justificativa e objetivos**

### **2.1 Tema**

A relação entre a saúde humana e animal.

### **2.2 Objeto**

A relação entre o uso de antibióticos em animais e a resistência a antimicrobianos em humanos.

### **2.3. Justificativa**

Vários fatores contribuem para o aumento da resistência a antimicrobianos em humanos, entre eles está o uso de antibióticos na produção animal intensiva. Considerou-se oportuno investigar o estado da arte da literatura científica sobre o uso de antibióticos em animais e a resistência em humanos, assim como localizar como a questão está sendo tratada no nível internacional. A relação entre a saúde animal e humana, no que diz respeito a resistência a antimicrobianos e a estratégia de enfrentamento adotada tem sido discutida por diversos atores da sociedade. Sendo assim, esta revisão de escopo contribuirá para o mapeamento das evidências científicas e dos argumentos e premissas utilizados pelos atores envolvidos no debate.

### **2.4 Perguntas de pesquisa**

- Como a literatura científica aborda a relação entre o uso de antibióticos em animais e o aumento da resistência a antimicrobianos em humanos?
- Existem divergências a respeito desta relação?
- Como a questão do uso de antibióticos em animais foi abordada no âmbito da Organização Mundial da Saúde e Organização das Nações Unidas no que se refere às estratégias de enfrentamento a resistência a antimicrobianos?

## **2.5Objetivos**

### **a) Geral**

Analisar as evidências científicas e os diferentes argumentos a respeito da relação entre o uso de antibióticos em animais de produção e a resistência a antimicrobianos em humanos e descrever estratégias de enfrentamento consideradas no nível internacional.

### **b) Objetivos específicos**

1. Realizar uma revisão de escopo sobre o uso de antibióticos em animais de produção e a resistência a antimicrobianos em humanos;
2. Identificar quais são as divergências e lacunas de conhecimento sobre a relação entre o uso de antibióticos em animais de produção e a resistência a antimicrobianos em humanos;
3. Identificar as estratégias de enfrentamento adotadas para o controle da resistência a antimicrobianos na literatura científica e em organizações internacionais (OMS e ONU), com ênfase no uso de antibióticos em animais
4. Mapear os diferentes argumentos a respeito da adoção de medidas restritivas ao uso de antibióticos na produção animal.

## Capítulo 3 - Referencial teórico

### 3.1 O mecanismo da resistência a antimicrobianos

A resistência a antimicrobianos é um processo natural de resposta adaptativa provocado pela interação entre os organismos no meio ambiente. Ela ocorre em consequência da plasticidade genética bacteriana que a permite se modificar e desenvolver mecanismos em respostas a ameaças ambientais, tais como as moléculas de antibióticos (MUNITA&ARIAS, 2016).

A resistência a antimicrobianos é classificada em intrínseca e extrínseca (HU *et al*, 2017; MUNITA&ARIAS, 2016). A resistência intrínseca é uma característica natural que as bactérias possuem para se defender. Esta característica é estacionária, ou seja, ela não pode ser transferida de uma bactéria a outra (HU *et al*, 2017).

As bactérias podem adquirir resistência por meio de outros mecanismos. Esta forma de resistência é intitulada de resistência extrínseca ou adquirida. Ela ocorre quando bactérias anteriormente suscetíveis adquirem resistência a antibióticos por meio de mecanismos de recombinação genética que permitem que elas evoluam e se adaptem ao meio ambiente (ALLEN HK & STANTON TB, 2014; MUNITA&ARIAS, 2016).

Os mecanismos de recombinação genética são a mutação e a transferência horizontal de genes (HGT, do inglês *Horizontal Gene Transfer*) (MUNITA&ARIAS, 2016). A mutação genética ocorre em bactérias originadas de uma população suscetível. Esta modificação permite que elas desenvolvam mecanismos de defesa que impedem a ação dos antibióticos. A aquisição do gene de resistência a antibióticos (ARG, do inglês *Antibiotic Gene Resistance*) mediante HGT ocorre quando uma bactéria adquire o gene de resistência de outra bactéria ou do meio ambiente. Os organismos bacterianos fazem isso por meio de estratégias, tais como: transformação, transdução e conjugação e agentes de transferência de gene (FIGURA 1) (MUNITA&ARIAS, 2016).

As estratégias mencionadas são classificadas de acordo com a forma de aquisição de DNA de outro organismo ou do meio ambiente. A **conjugação** é uma estratégia direta de transferência de DNA, ou seja, ela é realizada pelo contato de uma célula bacteriana a outra. O contato superficial, mediado pela pilis ou adesinas, permite que as bactérias transfiram ARG entre elas. Esta forma de transferência de gene foi identificada em bactérias que estavam em diferentes ecossistemas, tais como: insetos, água, solo, água e alimentos (WINTERSDORFF, 2016).

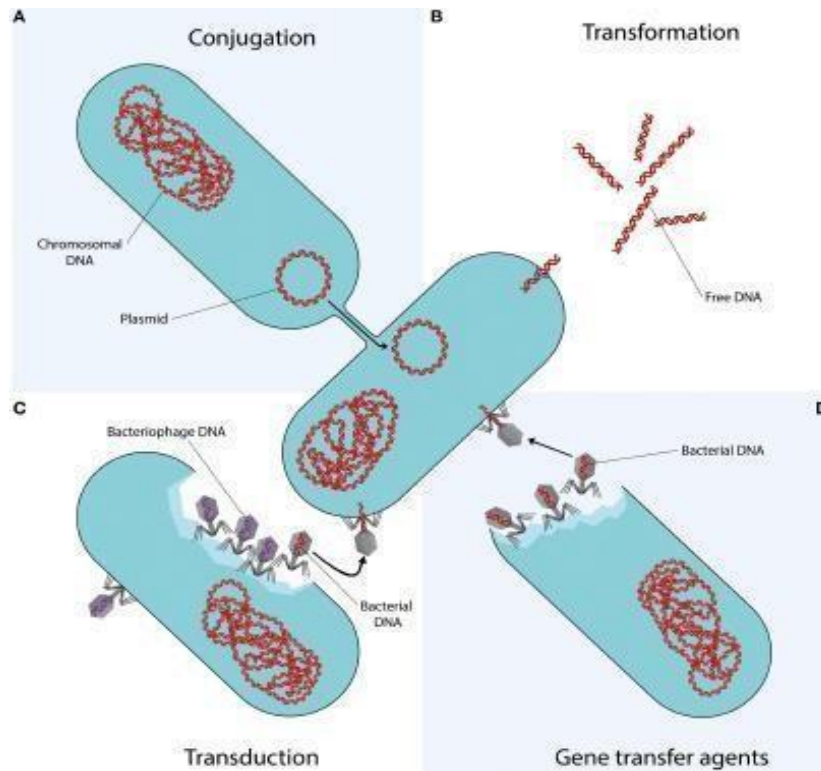
A **transformação** ocorre quando uma bactéria capta DNA “nú” do meio ambiente para seu meio intracelular (WINTERSDORFF *et al*, 2016). Exemplos desta estratégia são demonstrados em estudos *in vitro*. Hotichkiss *et al* (1951 *apud* WINTERSDORFF *et al*,2016) induziu a resistência a penicilina e estreptomicina, mediante a exposição de bactérias suscetíveis ao DNA de cepas resistentes.

A **transdução** é mediada por bacteriófagos, que são capazes de transferir DNA cromossômico e elementos de mobilidade genética (MGE, do inglês *Mobile Genetic Elements*) de uma bactéria a outra. Este tipo de vírus já foi isolado em amostras de água, oriundas de rios e esgotos; no trato respiratórios de pacientes; nas fezes de humanos e animais; e, na carne de frango. A sua presença em diversos ambientes sugere que esta estratégia representa um papel importante na disseminação de ARG (WINTERSDORFF *et al*, 2016).

Os **agentes de transferência de genes** são estruturas semelhantes aos bacteriófagos. São capazes de transferir ARG entre bactérias, mas possuem características peculiares, como por exemplo (FIGURA 1):

- a. Transferem pedaços aleatórios de produtores de genoma celular;
- b. O DNA capturado pelo GTA é insuficiente para codificar os componentes proteicos, o que o torna incapaz de se auto propagar;
- c. A produção de GTA é controlada por mecanismos de regulação; e,
- d. As partículas de GTA são liberadas com a lise celular.

Figura 1- Estratégias de transferência horizontal de genes (HGT)



Fonte: Wintersdorff *et al* (2016).

Os mecanismos de mutação genética e de HGT permitem que as bactérias desenvolvam mecanismos de defesa que impedem a ação das moléculas de antibióticos. Estes mecanismos de resistência a antimicrobianos estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1- Mecanismos de resistência a antimicrobianos

Mecanismo	Modo	Ação
Alteração química da molécula de antibióticos	Enzimas	Diminuem a interação entre a molécula de antibióticos e o sítio alvo
		Destruição da molécula de antibióticos
Diminuição da permeabilidade de membrana bacteriana	Poros	Diminuem a permeabilidade das membranas e impedem as passagens das moléculas de antibióticos
	Bombas de fluxo	Mecanismo capaz de expelir a molécula de antibiótico para fora do meio intracelular
Alteração na estrutura do sítio alvo	Codificação das proteínas	Protegem o sítio alvo, impedindo a interação com a molécula de antibióticos
	Mutação nos genes que Codificam o sítio alvo	Diminuem a interação entre a molécula de a e o sítio alvo
	Alteração enzimática do sítio alvo	
	Substituição do sítio alvo ou da via metabólica	

Fonte: Munita&Arias (2016)

A disseminação de genes de resistência a antimicrobianos é feita por elementos de transferência de genes tais como, plasmídeos, transposons, integrons e genes cassetes (MAKAL&POWPOWSKA,2016; SILVA *et al*, 2016). Os **plasmídeos** são elementos genéticos extracromossomais que possuem a capacidade de se autorreplicar. Eles contêm genes de resistência que são transferidos de uma bactéria a outra por meio da conjugação. Ademais, os plasmídeos não possuem nenhuma especificidade para transferir DNA, o que os permite transferir os genes para diferentes gênero e reinos (bactérias, fungos, plantas, animais e humanos) (SILVA *et al*,2016, p.12).

Os **transposons** são fragmentos de DNA que são capazes de se realocar na cadeia da molécula. Eles estão presentes dentro dos plasmídeos e possibilitam a introdução de genes cassetes, integrons e enzimas que são capazes de eliminar ou proporcionar a captura e o acréscimo de elementos genéticos de resistência (SILVA *et al*,2016).

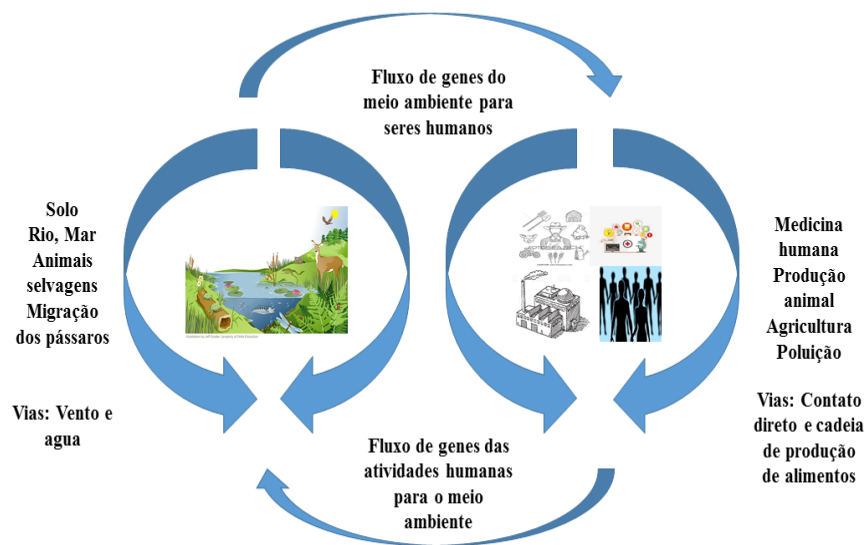
**Integrons** são unidades genéticas não móveis que possuem sítios de recombinação com capacidade para mobilizar e capturar os genes presentes nos cassetes gênicos, os quais estão presente de forma livre na cadeia de DNA ou incorporado ao próprio integron (SILVA *et al*;2016; VAN T *et al*, 2012).

Os mecanismos de transferência de genes permitem que as bactérias sejam capazes de adquirir resistência a vários antibióticos de uma mesma classe terapêutica, sendo este fenômeno intitulado de resistência cruzada. Os antibióticos são classificados em grupos de moléculas que possuem estruturas e modos de ação semelhantes. Em uma mesma classe o modo de ação da molécula do antibiótico pode ser o mesmo ou possuir um sistema semelhante. Considerando esta peculiaridade, algumas cepas bacterianas podem ser resistentes a grande parte ou a todos os antibióticos pertencentes a uma mesma classe. A resistência cruzada também pode acontecer entre classes diferentes de antibióticos não relacionados, caso atuem no mesmo alvo bacteriano ou se o mecanismo de resistência não for específico (EFSA, 2008).

Outros fenômenos que ocorrem são a co-resistência e a multirresistência. A co-resistência acontece quando dois ou mais ARG diferentes estão ligados fisicamente e são disseminados para outra bactéria de uma só vez por meio dos elementos de mobilidade genética, permitindo que a bactéria se torne resistente a dois antibióticos ou mais pertencentes a classes terapêuticas diferentes (EFSA, 2008). A resistência múltipla ou multirresistência (MDR, do inglês *Multiple drug resistance*) é um termo utilizado para denominar uma bactéria que é resistente a três ou mais antibióticos da mesma classe ou de classes diferentes (MAGIORAKOS AP, 2012)

Os genes de resistência a antimicrobianos estão presentes em diversos lugares, quais sejam, no solo, na água, no intestino de seres humanos e nos animais (WOOLHOUSE *et al.*, 2014; HU *et al.*, 2017; SHEA, 2004; SORUUM & L'ABÉE-LUND, 2002). Os ARG são disseminados entre os ambientes de forma contínua por meio de forças físicas como um fluxo de um rio, o movimento migratório dos pássaros e pela atividade humana no meio ambiente (Figura 2) (HU *et al.*, 2017).

Figura 2- Desenho esquemático do fluxo de genes entre o ser humano e o meio ambiente



Fonte: Adaptado de HU *et al.* (2017)

A resistência a antimicrobianos é um fenômeno antigo que precede a pressão seletiva provocada pelas atividades humanas (COLLIGNON, 2015). As moléculas de antibióticos estão no ambiente desde o início da vida e as bactérias sempre possuíam mecanismos para se defender desta ameaça (COLLIGNON, 2015). No entanto, acredita-se que a utilização de antibióticos pelos seres humanos, para as mais diversas finalidades (Quadro 2), tenha promovido um ambiente de pressão seletiva que impulsionou o processo de transferência de genes entre as bactérias, aumentando o número da população e a diversidade de cepas bacterianas resistentes a antimicrobianos (SHEA *et al.*, 2004).

A pressão seletiva provocada nas bactérias é promovida por diversos fatores, tais como o alto consumo de antibióticos pelo uso excessivo e inadequado do medicamento; a

falta de informação da população; a utilização excessiva de antibióticos na agropecuária; e, a poluição do meio ambiente feita com o despejo de resíduos do medicamento no solo ou na água (Figura 3). O problema da resistência a antimicrobianos é agravado ainda por outros fatores, tais como a ausência ou insuficiência de legislação regulatória; a falta de fiscalização do consumo de antibióticos por parte de instituições governamentais; e a falta de antibióticos inovadores e o baixo investimento em pesquisa e desenvolvimento (P&D) para esta classe terapêutica (Quadro 2) (KAAE, 2017; PAVYDE,2015; MICHAEL,2014; MUNITA&ARIAS,2016; ROCA,2015; BRASIL,2004; DAVIS,2002).

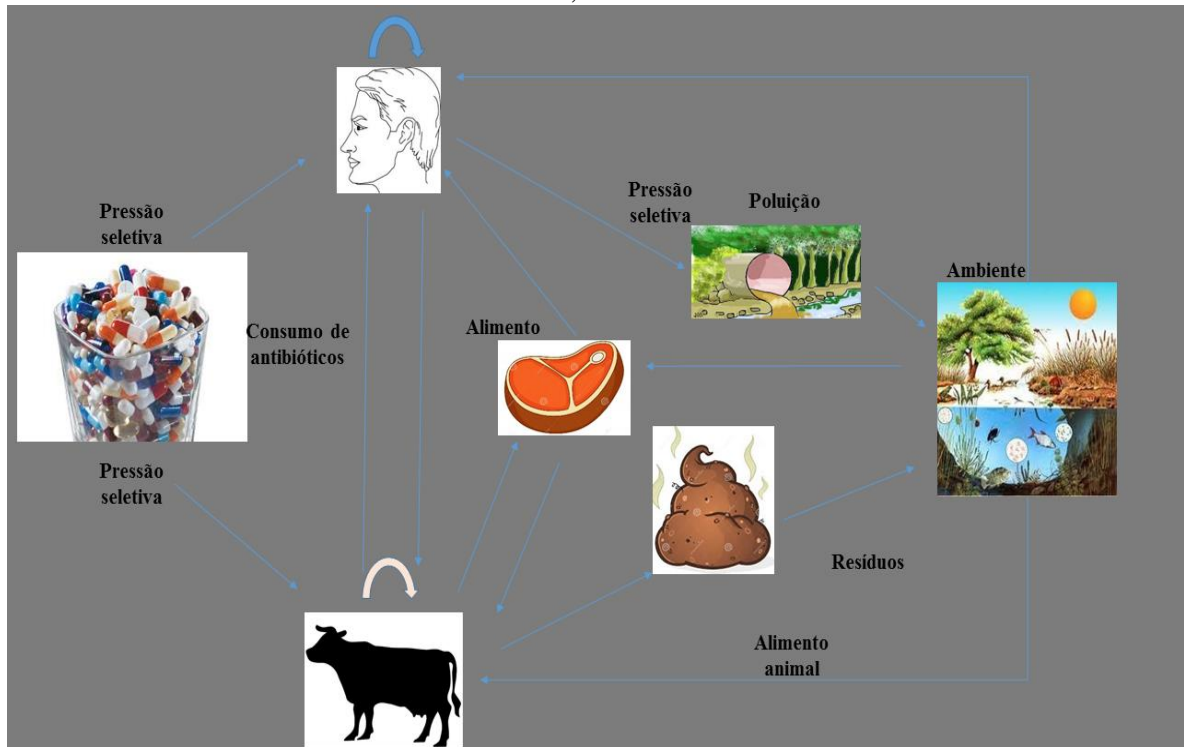
Quadro 2-Fatores que contribuem para o aumento da resistência a antimicrobianos

<b>Fator de Pressão seletiva</b>	<b>Descrição do Problema</b>
Uso inadequado e excessivo do medicamento por humanos	Falta de informação da população e prescrição excessiva pelos médicos; tempo de tratamento inadequado e ausência de diagnóstico rápido
Uso extensivo do medicamento na agropecuária	Tratamento, prevenção de doenças e promoção do crescimento animal
Poluição no meio ambiente	Despejo de resíduos de antibióticos no meio ambiente
<b>Fatores agravantes do problema</b>	
Ausência ou insuficiência de legislação regulatória	Legislação brasileira permite a venda de antibióticos para uso veterinário sem segunda via de prescrição e permite a comercialização do medicamento via internet.
Falta de fiscalização do consumo de antibióticos por parte das instituições governamentais	Não se sabe qual é o consumo total de antibióticos na medicina veterinária e humana
Baixo investimento em pesquisa e desenvolvimento	Baixo interesse da indústria em investir em pesquisa e desenvolvimento de novas classes terapêuticas

Fonte: Elaboração própria a partir de Kaae (2017); Pavyde (2015); Michael (2014); Roca (2015); Brasil (2004); Davis (2002); Munita (2016).



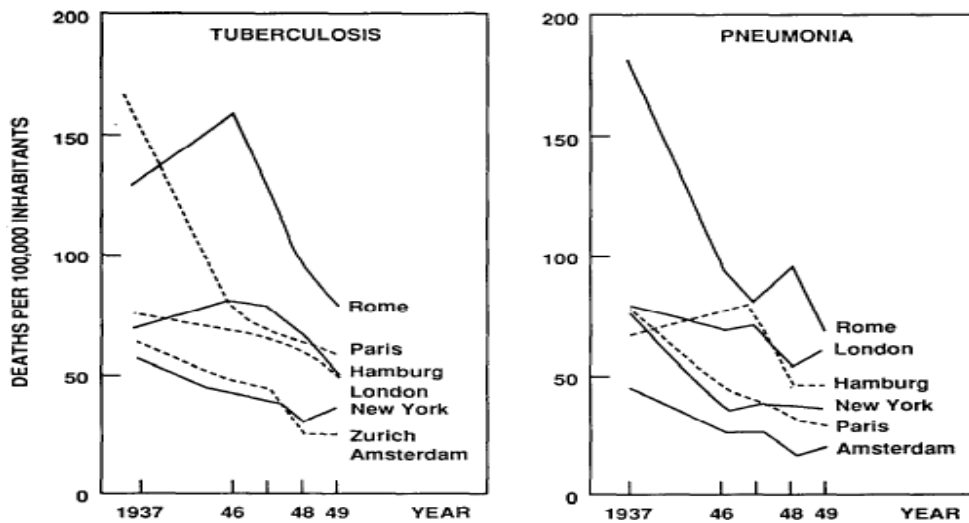
Figura 3- Desenho esquemático sobre fatores de pressão seletiva e rotas de disseminação da Resistência a antimicrobianos entre animais, seres humanos e o meio ambiente



Fonte: Adaptado de WOOLHOUSE *et al.*, 2014

As descobertas dos antibióticos trouxeram inúmeros avanços para a medicina. Desde a disponibilização dos primeiros antibióticos (penicilina, Sulfonamidas e estreptomicina), doenças, tais como, tuberculose, meningite, septicemia, brucelose e escarlatina, foram controladas. E foi possível observar a diminuição da taxa de mortalidade por tuberculose e pneumonia em algumas cidades do mundo (ACHILLADELIS, 1993) (FIGURA 4).

Figura 4- Diminuição da taxa de mortalidade em algumas cidades por tuberculose e pneumonia após a introdução dos antibióticos (penicilina, sulfonamidas e estreptomicina) entre o período de 1937-1949



Unidade de medida: Mortes por 100.000 habitantes  
 Fonte: Achilladelis (1993).

Em períodos mais recentes, os anitbióticos permitiram que os médicos realizassem inúmeros procedimentos cirúrgicos invasivos, tais como, transplante de órgãos e cirurgias cardíacas. Além disso, esses medicamentos são utilizados para prevenir infecções em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico; e, em pacientes com doenças crônicas, como diabetes, insuficiência renal e atrite reumatóide (MUNITA & ARIAS,2016; VENTOLA, 2015).

Desde a descoberta do primeiro agente terapêutico, seu inventor Alexandre Fleming disse que o uso do medicamento de forma inadequada poderia promover a resistência a antibióticos (FLEMING, 1945 p.93). Hoje sabe-se que o uso correto promove pressão seletiva tanto como o uso inadequado, a única diferença entre as formas de utilização, é que a forma correta nos traz benefícios (SPELLBERG, 2016).

Os resultados deste intenso processo de seleção natural podem ser observados na linha do tempo da produção de antibióticos e a descoberta de bactérias resistentes a estes medicamentos. A tetraciclina foi introduzida no mercado em 1950, e em 1959 foram identificadas bactérias *Shigella spp.* resistentes a este anitbiótico. Outro exemplo é o da meticilina, desenvolvida em 1960, e que em um período de dois anos foram detectados *Estafilococos spp.* resistentes à antibióticos (VENTOLA, 2015, p. 1).

### **3.2 O uso de antibióticos em animais e a estratégia de enfrentamento à resistência a antimicrobianos**

O tema investigado neste trabalho envolve discurso científico e argumentos políticos e econômicos, logo, a análise do objeto requer um referencial teórico que abranja os pontos descritos. Para cumprir esta tarefa foi utilizado a obra de Kahn (2016), intitulada *One Health and the Politics of Antimicrobial Resistance*, na qual a autora descreve a história da utilização de antibióticos na produção animal e demonstra o debate entre os diferentes atores da sociedade.

Além disso, Kahn (2016) expõe planos de enfrentamento ao problema implementados em alguns países e os impactos provocados na saúde humana e no comércio de carne de origem animal. Segundo Kahn (2016), o antibiótico é utilizado em animais de produção para três finalidades, quais sejam: a terapêutica, a profilática e para promover o crescimento do animal em um tempo curto. A autora discute a utilização desses medicamentos de forma profilática e para promover o crescimento animal e os efeitos que estes usos provocam na saúde humana.

Há um debate sobre a importância do alimento de origem animal (doravante AOA) na dieta humana. Um grupo de pesquisadores, como William Paley e Robert Malthus, defendem que o consumo humano de AOA é demasiado e gera desperdício. Outros argumentam que a carne é de suma importância para a dieta humana e que foi graças a este hábito alimentar e às atividades relacionadas a ela, tais como caça, preparo e cozimento, que a humanidade se modernizou. Apesar da discussão sobre a quantidade ideal de consumo de AOA, já ficou claro que carne é essencial na dieta humana e é pertinente a muitas culturas (KAHN, 2016).

Fatores como guerras, condições sanitárias inadequadas e insumo de ração de baixa qualidade contribuíam para o aumento do preço da carne no mercado no século XX. No final da Segunda Guerra Mundial, durante o período entre 1942-1948, o preço da proteína animal bovina e de frango aumentou em 125% e 57%, respectivamente. Devido à discrepância entre demanda e produção e aos altos preços de AOA, o governo americano aumentou os investimentos para pesquisas em nutrição animal (KAHN, 2016).

Por meio de uma descoberta acidental no laboratório em 1948, o bioquímico Thomas H. Jukes descobriu que alimentos fermentados com o fungo *Streptomyces aureofaciens*, utilizados na fabricação de aureomicina, provocavam aumento no peso dos animais e diminuição da mortalidade. Testes clínicos realizados depois demonstraram a eficácia do produto na conversão alimentar: frangos que receberam em sua alimentação 300 mL do

antibiótico durante 25 dias aumentaram sua massa em duas vezes e meia a mais e reduziram sua taxa de mortalidade em 8%. Em contraste, no grupo controle a mortalidade foi de 83% (KAHN, 2016).

O teste com uso de antibióticos administrados em doses subterapêuticas também foi realizado em crianças com desnutrição na África em 1957 e, posteriormente, de 2009 a 2011 o experimento foi repetido. Ambos demonstraram uma melhora no peso quando comparado com o grupo controle. No entanto, este tipo de estudo foi criticado devido à possibilidade de induzir a resistência a antibióticos (KAHN, 2016).

Com o sucesso dos resultados das pesquisas em animais, o uso comercial deste novo aditivo alimentar começou dois anos após a descoberta. Dentre as classes terapêuticas, os primeiros medicamentos utilizados na ração foram a oxitetraciclina, penicilina, estreptomicina, bacitracina e tilosina. Após a utilização desta tecnologia, os preços da carne animal reduziram em 38% entre os anos 1950 e 1960 nos EUA e continuou baixo até crise da inflação em 1973. Ademais, a proporção da renda que o americano gastava comprando carne caiu em cerca de 50% (KAHN, 2016).

O uso dos antibióticos de forma subterapêutica na produção animal promove algumas vantagens, como a prevenção de doenças e a melhoria da eficiência alimentar. No entanto, sua utilização também promove um ambiente de pressão seletiva nas bactérias e aumenta a incidência de resistência a antibióticos em animais e humanos.

Não há um consenso na comunidade científica se esta hipótese de pressão seletiva e incidência da resistência, uma vez que existem lacunas de conhecimento sobre o problema. Apesar dos avanços feitos com a tecnologia de análise metagenômica que permite extrair o DNA das espécies diretamente do ambiente, os pesquisadores estimam que apenas 1% de todos os microrganismos presentes nos ambientes tenham sido identificados. Sendo assim, os atores divergem de opinião sobre a hipótese, em que, de um lado, médicos e profissionais da saúde argumentam que o risco de utilizar antibióticos de forma subterapêutica é maior que os benefícios e, de outro, alguns médicos veterinários juntamente com o setor agropecuário defendem que os benefícios sobrepõem os riscos (KAHN, 2016).

Apesar das divergências científicas, política e econômica, países como a Dinamarca e Suécia implementaram políticas para regular o uso de antibióticos na produção animal. Posteriormente, a União Europeia também adotou uma estratégia semelhante e banuiu os promotores de crescimento a base de antibióticos e restringiu o uso de antibióticos no setor (KAHN, 2016).

Os diferentes atores defendem seus pontos de vista a partir de diferentes argumentos. Enquanto *policymakers* se baseiam no chamado “princípio da precaução” - premissa que considera que quando há uma incerteza científica é “melhor prevenir do que remediar” -, outros acreditam que as decisões devem ser feitas com base no fundamento do risco e benefício (Quadro 3) (KAHN, 2016).

Outras premissas utilizadas pelos atores são os “princípios de necessidade” e da “não necessidade”. Alguns veterinários argumentam que o uso de antibióticos na produção animal é essencial para manter a produção. Outros cientistas alegam que a falta de boas práticas na produção faz com que seja necessário o uso de antibióticos para este fim (Quadro 3) (KAHN, 2016).

Quadro 3- Argumentos sobre a relação entre o uso de antibióticos na produção animal e o aumento da resistência a antimicrobianos em humanos

<b>95° Congresso Americano</b>	
<b>Risco x benefício</b>	<b>Precaução</b>
Senador Americano I Hayakawa: <b>“É impossível sustentar uma sociedade sem segurança, então antes de proibir o uso de aditivos é necessário considerar as consequências econômicas para a indústria e os consumidores”</b>  Janeiro de 1977	Senador Leahy: <b>“Nós concordamos que é inadmissível a falta de segurança em uma sociedade, mas ao mesmo tempo o governo tem certas responsabilidades para remover as ameaças e se possível balancear com benefícios e riscos”</b>  Janeiro de 1977
Dr° L. M. Skamser: (Representante da companhia Cyanamid) <b>“Se a lei não permite considerar o benefício, o FDA deve proibir o uso de todos os produtos químicos agrícolas sob seu controle, porque alguma questão teórica pode ser levantada sobre cada um deles. Nenhuma empresa pode gastar dólares de pesquisa para desenvolver novos produtos que podem ser banidos sumariamente por questões teóricas.”</b> Janeiro de 1977	Mary Goodwin (Representante dos consumidores e da academia nacional de ciência) <b>“Como consumidores acreditamos que a utilização de antibióticos nos aditivos alimentares deveria ser feita após a aprovação da segurança para o consumo humano. Porque nós devemos nos expor a riscos desnecessários quando as consequências são desconhecidas”</b>  Janeiro de 1977
<b>Necessidade</b>	<b>Não necessidade</b>
David a Phihipson: (Presidente do instituto de Saúde animal e vice-presidente da companhia farmacêutica Upjohn): <b>“Manejo, genética e controle de doenças são os três pilares da produção animal. Se você remover um deste três fatores todo o sistema entra em colapso. Nenhuma regulação ou lei estipulando remoção de produtos deve ser imposta com base em teorias”</b>  Janeiro de 1977	Dr Richard Novick: (Chefe do departamento de biologia do instituto de pesquisa de saúde pública de Nova York) <b>“O uso de antibióticos como GPS na produção animal é feito para disfarçar a ausência de boas práticas de produção”</b>  Janeiro de 1977

Fonte: Adaptado de Kahn (2016), tradução livre do autor.

A relação entre o uso de antibióticos na produção animal e o aumento da resistência a antimicrobianos vem sendo investigado desde os anos 1960. A Inglaterra foi o primeiro país a averiguar essa relação. Em 1969, o subcomitê inglês de pesquisa liderado pelo microbiologista Michael Swann publicou o Relatório Swann com os resultados da pesquisa (KAHN, 2016).

O estudo concluiu que os antibióticos eram utilizados na produção animal com três objetivos: tratamento de doenças, uso profilático e como promotor de crescimento. Ademais, Michael Swann também indicou que apesar da importância do uso de antibióticos em subdoses nos primeiros estágios de produção de frango e porco, este uso oferecia risco à saúde pública.

Em suma, o relatório aconselhou que fosse banido o uso de antibióticos para esta finalidade e que fossem pesquisadas alternativas para promover o crescimento dos animais. As recomendações não foram acatadas devido às divergências de interesses entre os atores, mas o governo inglês tomou a decisão de banir da produção animal o uso de antibióticos importantes para a saúde humana, tais como a clortetraciclina, oxitetraciclina e penicilina. Além disso, foi estabelecido que o acesso a antibióticos para tratamento e profilaxia seria feito por meio de prescrição veterinária (KAHN, 2016).

O Relatório Swann influenciou na discussão sobre o problema em outros países como EUA, Suécia e Dinamarca e os resultados e recomendações foram citados por inúmeros parlamentares deste país (KAHN, 2016). Ao contrário dos EUA e da Inglaterra, houve um consenso maior entre os diferentes atores na Suécia, o que fez com que este país fosse o primeiro a banir o uso de antibióticos como promotores de crescimento. A classe veterinária sueca demonstrou preocupação com o modo de produção animal intensivo, que é altamente automatizada e dependente de pesticidas, estrumes líquidos e antibióticos, dada à possibilidade de comprometimento tanto da saúde pública como do bem-estar animal (KAHN, 2016).

Em 1981, um artigo publicado no jornal sueco *Dagen Nyheter* demonstrou que eram utilizadas 30 toneladas de antibióticos na produção animal como promotores do crescimento. A notícia causou grande impacto na opinião pública e foram feitas inúmeras críticas à utilização de antibióticos para esta finalidade. Posteriormente, em 1984, a assembleia geral sueca decidiu por consenso banir o uso de antibióticos para esta prática e estabelecer o acesso a este medicamento para tratamento e profilaxia somente com prescrição veterinária. Os produtores apoiaram a decisão e requereram que o banimento fosse obrigatório por lei e não

uma decisão voluntária, pois os fazendeiros acreditavam que esta medida iria fortalecer a relação de confiança do consumidor com o produtor (KAHN, 2016).

Após o banimento, o parlamento sueco implementou regras restritas de proteção e bem-estar animal na produção. Estas duas iniciativas tornaram a produção animal sueca em um mercado humanizado e ecologicamente correto. Quatro anos após a implementação, as pesquisas demonstraram que a venda de antibióticos como promotor de crescimento chegou a zero e dados recentes indicam que o total de vendas de antibióticos diminuiu em 76% de 1984(50 tons) para (11,7 tons) em 2012. Algumas exceções foram feitas, por exemplo, os coccidiostáticos ficaram de fora da legislação pois eles eram necessários no combate às enterites causadas por *Clostridium perfringens*. Ademais, de 1984 a 2011 a comercialização de coccidiostático cresceu 86% (KAHN, 2016).

Os produtores alteraram algumas práticas de produção, tais como acrescentar enzimas e probióticos e diminuir a porcentagem de proteína na alimentação. Todas estas mudanças foram feitas com o objetivo de manter as taxas de crescimento, prevenir doenças e melhorar a higiene do rebanho. Entretanto, as mudanças na alimentação e técnicas de manejo promoveram alguns problemas iniciais na produção de suínos durante a fase de desmame (KAHN, 2016).

Para avaliar os efeitos da política, em 1997 a Universidade de Agricultura da Suécia realizou um estudo de custo benefício. A pesquisa teve o apoio dos fazendeiros e da relação dos produtores de carnes suecos. Os resultados indicaram que houve um aumento de custo, porém houve uma melhora do bem-estar animal e houve um aumento de ganho de peso diário (KAHN, 2016).

Quando avaliada a produção sueca e a competitividade de mercado com produtos estrangeiros, os pesquisadores verificaram que a produção e o consumo de carne de frango sueca aumentaram em 62% e que a maioria do AOA consumido era produzido no país. Entretanto, quando observado estes indicadores separadamente, percebeu-se uma disparidade entre a produção, que aumentou 56%, e a taxa de consumo, que cresceu 156%. A diferença entre demanda e produção fez com que houvesse um aumento em trinta e oito vezes na importação do produto, sendo que o consumo maior continuava sendo da carne produzida localmente (KAHN, 2016).

Em relação ao preço, quando se comparou o frango sueco com o importado foi possível observar que a carne vendida na Suécia tinha um custo maior para o consumidor. E ainda assim os consumidores estavam dispostos a pagar pelo alimento mais caro (KAHN, 2016). Países como a Tailândia têm custos de produção mais baixos e enviam muitos dos seus

produtos para a União Europeia. No entanto, apesar do baixo preço o produto tailandês representou somente 15% das vendas em 2013, enquanto a Dinamarca era responsável por 44 % da carne de aves de capoeira, e os Países Baixos e Alemanha por 12% e 11%, respectivamente, da carne de frango vendida na Europa (KAHN, 2016).

Os efeitos sobre a produção de suínos foram diferentes dos observados na produção de frango. Apesar de alguns produtores terem aumentado o tamanho do rebanho suíno, fatores como o aumento do preço da carne suína em 82% e o aumento da competitividade de mercado com outros países da União Europeia promoveram a queda da demanda do produto sueco, o que fez com que muitos produtores perdessem a lucratividade e saíssem do mercado (KAHN, 2016).

A partir dos anos 2000, o Instituto Veterinário Sueco (SWARM) e o Instituto Sueco de Controle de Doenças Infecciosas (SWERM) vêm coletando, monitorando e divulgando dados de resistência a antimicrobianos em humanos e em animais. Foram desenvolvidos três indicadores para avaliação do problema, tais como, zoonoses, indicador bacteriano de resistência e patógenos infecciosos em animais. No entanto, não havia dados concretos antes da implantação da estratégia de enfrentamento, o que dificultou a análise do impacto da política sobre a resistência a antimicrobianos. A única espécie que pode ser avaliada com os poucos dados foi a da bactéria *Salmonella typhimurium*. A pesquisa demonstrou que houve um decréscimo em 59% de resistência a estreptomicina, mas o motivo desta redução não foi elucidado (KAHN, 2016).

A Dinamarca foi o segundo país a implementar uma estratégia de enfrentamento a AMR e, ao contrário da Suécia, seu sistema de vigilância tinha dados suficientes que permitiu uma análise temporal antes e após a implementação da política. Especialistas da OMS concluíram que o banimento dos promotores de crescimento a base de antibióticos foi um sucesso, dado que a taxa de resistência de bactérias como *Enterococos spp.* presentes na produção animal diminuíram acentuadamente (KAHN, 2016).

Os índices de resistência a *Enterococos faecium* a antibióticos, como avilamicina, avoparicina e estreptogamina utilizados como promotores de crescimento reduziram ao longo do tempo. Houve também uma diminuição das taxas da resistência a antimicrobianos utilizados na clínica veterinária (eritromicina) entre 1997 e 2002. Durante este período, a prevalência de *Enterococos faecium* resistente a eritromicina reduziu em cerca de 82% em frangos e 72% em suínos (KAHN, 2016).

A análise permitiu aos pesquisadores observarem, em 2003, o aumento temporário da resistência a eritromicina em cepas de *Enterococos faecium* isoladas em porcos. O mesmo



fenômeno foi observado nas cepas *Enterococcus faecium* coletadas de humanos entre o período de 2003 a 2006. Os especialistas consideraram que estes dois eventos têm uma ligação de causa e consequência, pois acreditam que esta alteração tenha ocorrido em função ao uso de tilosina, que é um agente terapêutico da mesma classe da eritromicina (macrolídeos) (KAHN, 2016).

Desde o banimento da avoparicina, os índices de *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina (VRE, do inglês *Vancomycin Resistance Enterococci*) diminuíram em 90% na produção de porcos e frangos entre 1997 e 2007. No entanto, foi detectado este padrão de resistência em frangos produzidos no país quinze anos depois da regulação. Além disso, análises genômicas demonstraram que VRE isolados em mulheres eram originados dos suínos, o que levantou um sinal de alerta para os efeitos da co-seleção bacteriana. Outra hipótese levantada foi o uso da tilosina, pois foram encontrados ARG de dois padrões de resistência em um mesmo plasmídeo, e foi relatada transferências de ARG de vancomicina entre bactérias presentes no intestino de humanos (KAHN, 2016).

Após a política de banimento houve um aumento da utilização de tetraciclina para tratar suínos que apresentavam sintomas de diarreia no estágio de desmame. Dados coletados pelo Programa Dinamarquês Integrado de Monitoramento e Pesquisa sobre Resistência a Antimicrobianos (DANMAP, do inglês *Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme*) possibilitou a detecção de uma elevação em 120% do uso de beta-lactamases, tetraciclina, macrolídeos e lincosamidas (KAHN, 2016).

Para enfrentar o aumento do uso terapêutico na produção foi desenvolvida a estratégia “Cartão Amarelo”. Mediante um limite de consumo durante um período de 9 meses, o programa objetivava diminuir o uso terapêutico dos antibióticos em 10%. A estratégia ainda contava com inspeção veterinária nas fazendas. Caso este limite fosse ultrapassado, como punição o produtor ficava responsável por arcar com os custos do profissional. As avaliações demonstraram que, até 2012, o consumo reduziu em 20%. Entretanto, em 2013, o índice de consumo voltou a aumentar. Ademais, associado à estratégia de enfrentamento ao consumo exacerbado na saúde animal, o Ministro da Saúde dinamarquês distribuiu guias terapêuticos de antibióticos de tratamento humano para resguardar antibióticos criticamente importantes para a saúde humana (KAHN, 2016).

De forma semelhante à Suécia, a comunidade científica dinamarquesa foi a favor do banimento do uso dos promotores de crescimento a base de antibióticos. Em 1994, durante o encontro anual da associação de veterinários dinamarqueses, ocorreu um intenso debate sobre a venda de antibióticos para fazendeiros para a utilização como promotores de crescimento. A

discussão foi em torno da ética dos veterinários, se era moral estes profissionais trabalharem na venda destes medicamentos (KAHN, 2016).

Um ano após a reunião da associação, resultados de pesquisas detectaram cepas bacterianas resistentes à vancomicina em amostras de fezes dos animais de produção. Foi então que cientistas que pesquisavam nesta área e o conselho alimentar e de agricultura defenderam que este tipo de prática precisava mudar. Depois de uma série de reuniões, os atores envolvidos no processo concordaram que a indústria de alimentos não poderia adicionar antibióticos nas rações. O acordo foi de caráter voluntário, mas os produtores que não cumprissem seriam punidos (KAHN, 2016).

Em relação às consequências econômicas, durante o período de 1993 a 2013 o número de pequenos e médios produtores diminuiu em 95% e 76%, respectivamente. Na contramão deste declínio, os grandes produtores de suínos que em 1997 representavam somente 2,5% do mercado, aumentaram sua produção e passaram a representar 46% de todo o mercado de carne suína dinamarquês (KAHN, 2016).

O banimento não afetou o índice de produção, que permaneceu estável na ordem de 0,078 milhões de kg por 1000 cabeças. Após a decisão da UE de banir os promotores de crescimento, em 2006, a produção de carne suína da Dinamarca aumentou em 2%. No entanto, dados de 2013 demonstram que ela decaiu 16% quando comparado com 2007. Por outro lado, a Dinamarca elevou sua exportação de carne suína fresca em 60% enquanto outros países da UE diminuíram em 16% as vendas externas (KAHN, 2016).

Atualmente, o tema da resistência a antimicrobianos é discutido em fóruns internacionais como a OMS e foi proposto uma estratégia de enfrentamento global ao problema fundamentada no conceito de Saúde Única (WHO, 2014). O termo “Saúde Única” pressupõe uma ligação entre a saúde animal, humana e o meio ambiente. Com uma abordagem interdisciplinar este conceito veio fortalecer o diálogo e a cooperação entre a classe agropecuária e os profissionais de saúde.

A obra de KAHN (2016) descreve inúmeras descobertas feitas ao longo da história que exemplificam a relação entre a saúde humana e animal, tais como a de Edward Jenner, que a partir de conceitos populares desenvolveu a primeira vacina contra a varíola com amostras de vesículas purulentas coletada das vacas contaminadas (KAHN, 2016, p. 3-4).

A partir de um estudo sobre febre do gado, Theobal Smith & Frederick descobriram que artrópodes, como carrapatos, eram capazes de transmitir a *Babesia bigemina* para animais domésticos e selvagens e, de forma ocasional, contaminar o homem, causando uma espécie de sintomas parecidos com o da malária (KAHN, 2016, p. 3-4).



## Capítulo 4- Metodologia

### *Unidades e instrumentos de análise e de coleta de dados*

O presente estudo é uma pesquisa qualitativa, envolvendo uma série de abordagens e etapas, entre elas: revisão de escopo (do inglês Scoping Study ou Scoping Review) sobre a relação entre o uso de antibióticos em animais e o aumento de resistência a antimicrobianos em humanos e análise documental dos relatórios e resoluções da OMS sobre o plano global de enfrentamento a resistência a antimicrobianos.

### 4.1 Revisão de escopo

A revisão de escopo tem como finalidade mapear as evidências científicas e conceitos-chaves de um campo científico e sintetizar a informação para ser disseminada à comunidade científica (ARKSEY & O'MALLEY, 2005). Ela permite que o (a) pesquisador(a) realize uma revisão rápida, de forma ampla, sobre um tema específico, e diferencia-se das demais revisões ao possibilitar que o cientista incorpore diversos desenhos de estudo, aceitando tanto a literatura científica como também materiais produzidos por organizações não acadêmicas. É dividida em seis etapas, quais sejam: a identificação da questão de pesquisa; o reconhecimento dos estudos relevantes; a seleção do material; o mapeamento dos dados; a síntese e a disseminação dos resultados e a consulta com um *stakeholder* ou *policy-maker*, sendo esta última etapa opcional (LEVAC, 2010).

A partir da questão inicial, o pesquisador deve definir quais serão os critérios sobre os quais as informações serão registradas. Estes parâmetros devem ser padronizados de forma que possam ser coletadas informações análogas de cada estudo (ARKSEY & O'MALLEY, 2005). Levac *et al.* (2010) sugerem que nas etapas de mapeamento dos dados seja utilizada uma metodologia de análise qualitativa. Dessa forma, o trabalho também utilizou a metodologia de análise documental proposto por Minayo *et al.* (2009). Seguindo o método descrito, o conteúdo analisado foi categorizado tematicamente para facilitar a interpretação e síntese dos resultados.

A pergunta de pesquisa foi a seguinte: quais são os principais argumentos relacionados à relação entre o uso de antibióticos em animais e o aumento da resistência a antimicrobianos em humanos?

Na segunda etapa foi realizada uma busca bibliográfica nas seguintes bases de pesquisa: Scopus, PubMed, Biblioteca virtual em Saúde (BVS); Biblioteca virtual brasileira de teses e dissertações (BDTD). As palavras-chave escolhidas para realizar a revisão foram retiradas do indexador Descritores em ciências da saúde (DeCS), são elas: "Resistência microbiana a medicamentos"; "Antibióticos"; "Antibacteriano"; "Doenças transmitidas por alimentos"; "Indústria agropecuária"; "Carne"; "Saúde Única"; "Drug resistance, microbial"; "Anti-bacterial-agents"; "Foodborne diseases"; "Livestock industry"; "meat"; "One health".

A partir da busca bibliográfica foi possível identificar seis mil setecentos e oitenta e dois trabalhos sobre o tema (Figura 5), dos quais seis mil setecentos e cinquenta e seis foram retirados das seguintes plataformas de pesquisa: Scopus, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); Biblioteca Virtual Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD). Adicionalmente vinte e seis artigos capturados em uma pesquisa anterior na plataforma google, envolvendo outras palavras-chave, foram considerados relevantes e incluídos para submissão às etapas subsequentes da revisão de escopo.

Foram pesquisados somente artigos escritos em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Para a busca bibliográfica adotou-se um recorte de período de busca de 20 anos (1998- junho de 2018) para todas as bases de pesquisa.

A terceira etapa é um processo de seleção que tem como finalidade excluir os trabalhos que fogem da questão da pesquisa e incluir aqueles que são relevantes para o estudo em questão (ARKSEY & O'MALLEY, 2005).

Os critérios de inclusão "cepas bacterianas investigadas", "tipo de carne de origem animal" e "avaliação de resíduos de antibióticos em carne bovina" foram definidos a partir das obras de MCDermott (2002), OCDE (2018) e SOUZA (2013).

Esta etapa envolveu quatro fases que incluíram a leitura do título e do resumo, o acesso aos artigos disponíveis na internet e leitura dos textos. As análises foram feitas à luz dos critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir:

- Critérios de inclusão:
  - I. Artigos que abordam a presença de cepas bacterianas dos gêneros (*Salmonella spp*, *Campilobacter spp*, *Escherichia coli*; *Enterococos spp* e *Estafilococos spp*) resistentes em carne (carcaças, cortes de carne, cominudos e embutidos) de origem animal (bovina, suína e de frango) de consumo humano.
  - II. Artigos que abordam a presença de cepas bacterianas resistentes em carnes de origem animal que são produzidas de forma intensiva.
  - III. Artigos que discorram sobre a estratégia de enfrentamento ao problema (AMR).

- IV. Artigos que discutam os diferentes argumentos científicos sobre AMR e seus efeitos na economia e na saúde pública.
- V. Artigos que discorram sobre o processo fisiológico do ganho de peso devido aos promotores de crescimento a base de antibióticos.
- VI. Artigos que abordam a análise de resíduos de antibióticos em carnes (carcaças, cortes de carne, cominudos e embutidos e outros tecidos) de origem animal (bovina, suína e de frango) de consumo humano, utilizando o método de *High Performace Liquid Cromathography* (HLPC) ou/e espectrometria de massa por serem estes os métodos citados pela FAO.
- VII. Artigos que abordam o despejo de resíduos agropecuários no meio ambiente e sua relação com o aumento de AMR em humanos.
  - Critérios de exclusão:
    - I. Artigos que abordam a presença de cepas bacterianas dos gêneros (*Salmonela spp*, *Campilobacter spp*, *Escherichia coli*; *Enterococos spp* e *Estafilococos spp*) ou outros em órgãos, fezes ou amostras do trato gastrointestinal destes animais.

O mapeamento dos dados não consiste somente em uma sumarização dos resultados encontrados, pois somente um resumo de cada estudo não seria suficiente para transmitir a informação ao leitor alvo. Ela vai mais além, pois é na etapa seguinte que será sintetizada e interpretada toda informação qualitativa levantada por meio da classificação do material a partir da questão inicial e dos temas-chave (ARKSEY H & O`MALLEY, 2005).

As informações reunidas podem ser incluídas em uma tabela no excel, o banco de dados criado deve ser subdividido em categorias, tais como: autor, ano de publicação, local do estudo, população de estudo, tipo de intervenção, objetivo metodologia e resultados (ARKSEY H & O`MALLEY, 2005).

Os artigos selecionados para leitura foram analisados e alimentados em planilha Excel. Os dados coletados foram subdivididos em categorias, tais como ano de publicação; autor; título; periódico publicado; categoria de análise, núcleo de sentido, país onde foi realizado o estudo; objetivo; metodologia de investigação, tipo de carne animal, espécie bacteriana investigada, resistência a que agente terapêutico, taxa de resistência, multirresistência, resistência cruzada, co-resistência, resíduos de antibiótico na carne, tecnologia utilizada, principais resultados; conclusão. Os artigos selecionados se encontram no Apêndice A.

Segundo Bardin (1979 *apud* Minayo,2009), a análise de conteúdo é definida como um “conjunto de técnicas de análise de comunicações visando obter, por procedimentos

sistemáticos e objetivos de descrição do conteúdo das mensagens, indicadores (quantitativos ou não) que permitem a inferência de conhecimentos relativos às condições de produção/recepção (variáveis inferidas) destas mensagens” (Bardin, 1979 apud Minayo, 2009, p. 83).

Para facilitar a interpretação e a síntese dos resultados, o presente trabalho utilizou a metodologia de análise documental proposta por Minayo *et al.* (2009) e classificou os resultados encontrados em três categorias que foram pré-definidas a partir do referencial de Kahn (2016). Após a leitura foram estabelecidas subcategorias chamadas de núcleo de sentido para detalhar as pré categorias (Quadro 4).

A revisão de escopo não requer que seja avaliada a robustez ou qualidade das evidências encontradas e, conseqüentemente, os resultados não podem ser generalizados. Entretanto, é necessário que o relatório seja escrito de forma clara para que o leitor possa identificar quais os potenciais vieses (ARKSEY H & O`MALLEY, 2005).

A sexta etapa, considerada opcional, sugere que seja feita consulta a funcionários de órgãos governamentais, gestores de organizações locais e/ou informantes-chave. Os *stakeholders* ou *policy-makers* podem colaborar com o estudo por meio de informações relevantes que agreguem robustez à revisão em questão (ARKSEY H & O`MALLEY, 2005). O presente estudo optou por não realizar esta etapa.

Foi acrescentado à revisão de escopo os relatórios e resoluções aprovadas pelos países Membros da OMS nas Assembleias Mundiais da Saúde (AMS) entre o período de 1998 a 2017, disponíveis no site da instituição (<http://www.who.int/en/>). Além dos relatórios e resoluções, também foram analisados outros documentos, tais como a Estratégia global de enfrentamento a AMR de 2001; Plano de Ação Global contra AMR dos anos de 2014, 2015 e 2016; o Painel de alto nível sobre resistência a antimicrobianos da Organização das Nações Unidas (ONU) e as Diretrizes sobre o uso de antibióticos na produção de alimento de origem animal (Quadro 5).





## Capítulo 5 – Resultados e Discussão

Um dos desafios da presente dissertação refere-se à adoção dos termos "resistência a antimicrobianos e resistência bacteriana a antibióticos", especialmente considerando que o presente trabalho perpassa desde o nível molecular e celular na ciência biomédica até o nível das políticas públicas, com as iniciativas acordadas internacionalmente para governos enfrentarem o problema.

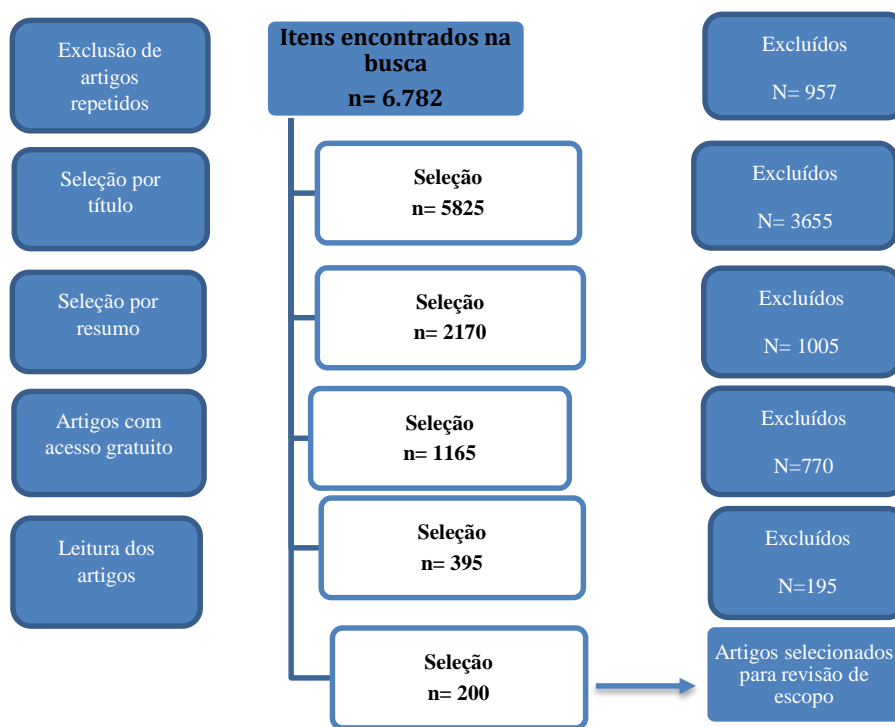
Quando o enfoque se dá no uso de antimicrobianos em animais no contexto da discussão de políticas em AMR, na prática trata-se do uso de antibióticos em infecções bacterianas. Na perspectiva de análise de políticas públicas, o debate se dá de forma mais abrangente, tendo sido consagrado o termo AMR, incluído até mesmo nos planos nacionais.

Dessa forma, para fins do presente estudo, foi adotado o termo "resistência bacteriana a antibióticos" quando forem apresentados os estudos que investigaram o uso dessa classe terapêutica em animais (seções 5.1, 5.2, 5.3). Quando a análise for centrada na discussão mais abrangente envolvendo políticas públicas (seções 5.4, 5.5 e 5.6), optou-se por utilizar o termo AMR, para manter coerência tanto com a forma como o termo foi adotado nos estudos analisados como para não se desconectar do debate abrangente e as respectivas linguagens já consagradas entre a comunidade envolvida.

## 5.1 Resultados Gerais

Foram encontrados com a busca bibliográfica seis mil setecentos e oitenta e dois artigos que, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, resultou em duzentos artigos (FIGURA 5). Ademais, um dos artigos selecionados citava como referência o livro “One Health and Politics of Antimicrobial Resistance”, o qual foi incorporado como referencial teórico.

Figura 5- Ávore de busca e seleção



Fonte: Elaboração própria a partir da revisão de escopo

As categorias definidas para classificação e análise dos artigos incluídos na revisão estão descritas no Quadro 4. Elas também contribuíram na organização da apresentação dos resultados nas seções subsequentes. Os documentos da OMS e ONU analisados estão detalhados no Quadro 5. Por fim, o Quadro 6 apresenta uma síntese de classificação dos artigos segundo desenhos de estudos ou metodologias e abordagens adotadas.

Quadro 4-Categorias adotadas para análise dos artigos incluídos

<b>Categoria 1-Tipos de uso de antibióticos em animais de produção</b>	<b>Categoria 2- A relação entre o uso de antibióticos na produção animal e o aumento da incidência de resistência a antibióticos em humanos</b>	<b>Categoria 3- Disputa de discurso</b>	<b>Categoria 4- Estratégia de enfrentamento</b>
1º núcleo de sentido: Usos: Terapêutico, Profilático, Metafilático, Promoção do crescimento	1º Núcleo de sentido: Cepas bacterianas Zoonóticas Resistentes	1º Núcleo de sentido: Discurso científico	1º Núcleo de sentido: Implementação de uma política pública
	2º Núcleo de sentido: Transferência de genes de resistência	2º Núcleo de sentido: Discurso econômico	2º Núcleo de sentido: Vigilância epidemiológica
	3º Núcleo de sentido: Misto “Cepas bacterianas zoonóticas Resistentes, Transferência de genes de resistência, Resíduos de antibióticos na carne de origem animal, Resíduos de antibióticos e genes de resistência no ambiente	3º Núcleo de sentido: Discurso do produtor de carne	3º Núcleo de sentido: Estratégia de enfrentamento Saúde Única.
	4º Núcleo de sentido: Resíduo de antibiótico na carne de origem animal*		4º Núcleo de sentido: A agenda da resistência bacteriana na Organização Mundial de Saúde
	5º Núcleo de sentido: Resíduo de antibiótico e presença de genes de resistência no meio ambiente *		

Fonte: Elaboração própria \* Os trabalhos deste núcleo de sentido não foram avaliados nesta revisão.

Quadro 5-Listas de documentos analisados para descrever a estratégia global proposta pela OMS e Organização das Nações Unidas (ONU) para o enfrentamento da resistência a antimicrobianos

Relatórios		Resoluções aprovadas		Outros documentos	
Documento	Ano	Documento	Ano	Documento	Ano
Relatório A51/9	1998	Resolução WHA51.17	1998	Estratégia Global para contenção de AMR	2001
Relatório A58/14	2005	Resolução WHA58.27	2005	Esboço do Plano de ação Global A67/39	2014
Relatório A67/39	2014	Resolução WHA67.25	2014	Plano de ação Global A68/20	2015
Relatório A68/20	2015	Resolução WHA68.7	2015	Plano de ação Global A68/20 Anexo 3	2015
Relatório A69/24	2016	Não houve resolução	2016	Plano global de enfrentamento a resistência a antimicrobianos. Opções para estabelecer uma estrutura global de desenvolvimento e administração para apoiar o desenvolvimento, controle, distribuição e uso apropriado de novos medicamentos antimicrobianos, ferramentas de diagnóstico, vacinas e outras intervenções A69/24 Anexo 3.	2016
Relatório A70/12	2017	Não houve resolução	2017	Painel de alto nível sobre resistência a antimicrobianos (ONU)	2016
				Diretrizes sobre o uso de antimicrobianos na produção de alimentos de origem animal	2017

Fonte: Elaboração própria a partir de <http://www.who.int/en/>

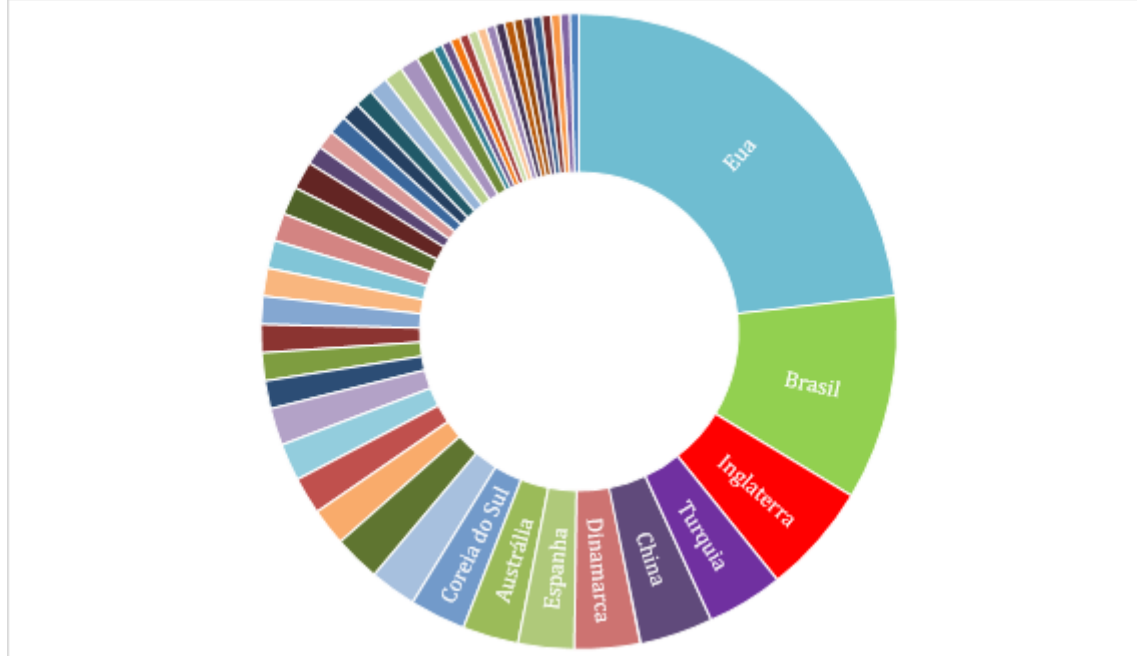
Quadro 6-Classificação dos estudos incluídos na revisão

<b>Desenho do Estudo/Metodologia</b>	<b>Definição</b>	<b>Nº de Trabalhos</b>
Revisão da literatura	É um conceito genérico que descreve trabalhos acadêmicos publicados que fornecem uma síntese da literatura recente ou atual sobre um determinado tema (GRANT&BOOTH, 2009).	73
Revisão de Escopo	Um tipo de revisão de literatura que tem à finalidade de mapear as evidências científicas e conceitos chaves de um campo científico e sintetizar a informação para ser disseminada à comunidade científica (ARKSEY & O'MALEY, 2005).	1
Revisão sistemática	Um tipo de revisão de literatura que tem o objetivo de pesquisar sistematicamente uma determinada literatura para avaliar e sintetizar as evidências de pesquisa. (GRANT&BOOTH, 2009)	3
Revisão da literatura e observacional	O trabalho utilizou as duas metodologias (GRANT&BOOTH, 2009, MERTLER, 2016).	1
Correlacional	É um estudo que investiga a relação entre variáveis diferentes (MERTLER, 2016).	2
Descritivo	Este tipo de estudo tem como objetivo mensurar o fenômeno por meio de métodos que o permitam quantificar o fato ocorrido (MERTLER, 2016).	103
Estudo de Caso- Controle	É um tipo de estudo observacional que se inicia com a seleção de um grupo de portadores de uma doença ou condição específica (Casos) e um grupo de pessoas que não sofrem doença ou condição (Controle). O propósito deste estudo é identificar características (Exposições) ou fatores de risco que ocorrem em maior ou menor frequência entre a população exposta e não exposta (Medronho,2009).	4
Estudo Ecológico	São estudos em que a unidade de análise é uma população ou grupo de pessoas que geralmente pertencem há uma área geográfica definida, como por exemplo um país, estado, cidade, município ou um setor censitário (Medronho,2009).	2
Estudo Transversal	É uma estratégia de estudo epidemiológico que se caracteriza pela observação direta de determinada quantidade de indivíduos ou amostra em uma oportunidade (Medronho,2009).	3
<b>Outras Abordagens</b>	<b>Definição</b>	<b>Nº de Trabalhos</b>
Entrevista	Um método de coleta de dados que é feito por meio de uma série de perguntas realizadas a uma pessoa ou grupo (JUPP VICTOR, 2006).	4
Estimativa Estatística	Utilizado para inferir o valor de uma variável a partir de uma amostra populacional (JUPP VICTOR, 2006).	3
Não identificado	-----	1

Fonte: Elaboração própria a partir de GRAN &BOOTH (2009); MERTLER (2016); Medronho (2009) JUPP VICTOR (2006).

Os estudos selecionados foram desenvolvidos em diferentes países. Aqueles que mais produziram estudos sobre o tema foram os Estados Unidos da América, com quarenta e nove artigos, e o Brasil, com vinte e um artigos (FIGURA 6).

Figura 6- *Ranking* de produção científica

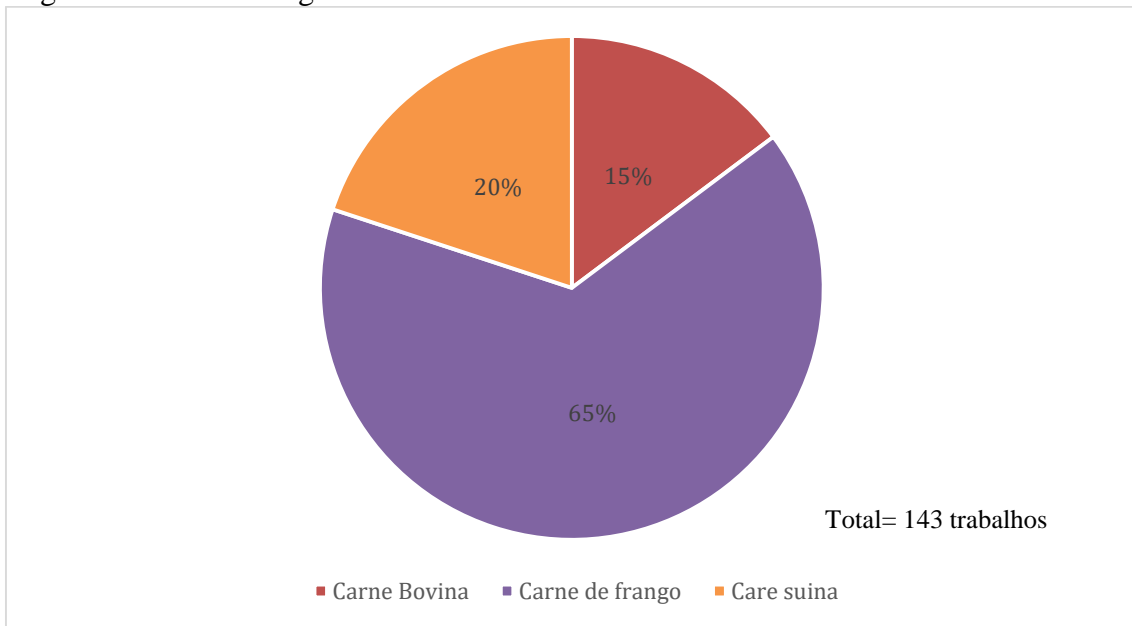


Fonte: Elaboração própria a partir de revisão de escopo.

A revisão identificou que o Brasil e EUA foram os países que mais produziram estudos sobre o tema em questão. Este dado ilustra o interesse que estes países têm em pesquisa na área de produção de alimento de origem animal, considerando que os mesmos estão entre os cinco maiores exportadores de carne (bovina, suína, frango) no mundo (USDA, 2009). Por este mesmo motivo, é cada vez mais necessário que os países produtores invistam em pesquisas para elucidar as formas de disseminação de resistência bacteriana a antibióticos via consumo de alimentos e seus efeitos na saúde humana.

Dos cento e quarenta e seis trabalhos que analisaram a incidência de patógenos nas carnes de origem animal, a grande maioria (65%) avaliou carne de frango, seguido da carne bovina (20%) e carne suína (15%) (Figura 7).

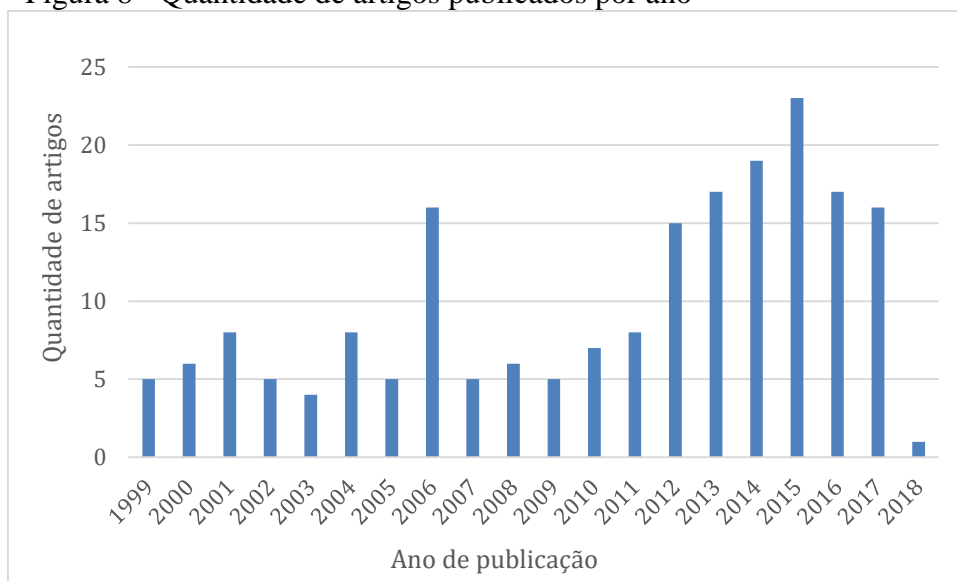
Figura 7- Carne de origem animal analisada



Fonte: Elaboração própria a partir da revisão de escopo.

Esta revisão de escopo contempla uma série de limitações. Entre elas, está o fato de que um número considerável de artigos que não pode ser acessado (195) e, portanto, não foram submetidos à etapa de leitura. Também não foram objeto de análise aqueles estudos envolvendo a identificação de resíduos de antibióticos em carne e a presença de resíduos de antibióticos e genes de resistência no solo, o que em tese poderia trazer informações complementares sobre o problema investigado.

Figura 8- Quantidade de artigos publicados por ano



Fonte: Elaboração própria a partir da revisão de escopo

O recorte do período de busca deste trabalho foi de janeiro 1998 a junho de 2018. Observa-se que neste intervalo de tempo houve dois períodos com picos de produção científica sobre o tema estudado, sendo eles o ano de 2006, com dezesseis artigos publicados e 2015, com 23 artigos. Percebe-se que entre os anos de 2009 a 2015 houve um aumento importante no número de trabalhos publicados. Posteriormente, houve um decréscimo no número de artigos, sendo que no ano 2017 foi publicado a mesma quantidade de trabalhos produzidos em 2006 (16 artigos).

O intervalo entre os anos de 2013 a 2015 foi o período com maior produção acadêmica sobre o tema. Este período coincide com as discussões entre os países para o desenvolvimento da estratégia de enfrentamento à AMR, envolvendo o conceito de Saúde Única, no âmbito da Organização Mundial da Saúde (WHO,2014a; WHO,2014b).

A OMS reconhece a relação entre o uso de antibióticos em animais e a resistência bacteriana em humanos e propôs estratégias de enfrentamento relacionadas ao uso de antibióticos na produção animal (WHO,2017b). O crescimento do número de estudos feitos sobre a temática indica um processo recente de produção e acumulação de conhecimento sobre a temática da relação entre a saúde animal e humana no que diz respeito a resistência bacteriana a antibióticos.

## 5.2 Tipos de uso de antibióticos na produção animal

Nesta seção, contemplando a primeira categoria analítica denominada “Tipos de uso de antibióticos na produção animal” (Quadro 4), são apresentadas as formas de utilização desses medicamentos na produção animal. Na presente revisão de escopo, foram identificados quatorze estudos que contemplam essa categoria analítica (Quadro 7)

Quadro 7-Artigos selecionados como categoria analítica “Tipos de uso de antibióticos na produção animal”

Ano	Autores	Título
2000	Van den Bogaard	Epidemiology of resistance to antibiotic links between animals and humans.
2002	Mc Dermott	The food safety perspective of antibiotic
2002	Mc Ewen	Antimicrobial use and resistance in animals
2003	Wegener	Use of antimicrobial growth promoters in food animals and <i>Enterococcus faecium</i> resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe.
2004	Shea	Nontherapeutic use of antimicrobial agens in animal agriculture: Implication for pediatrics.
2007	Belanger & Shryock	Macrolide- resistant campylobacter: the meat of the matter



Ano	Autores	Título
2012	Bahrs & Dantas	Resistência antimicrobiana nos animais e no ser humano. Há motivo para preocupação?
2013	Wong	First detection of oqxAB in <i>salmonella spp.</i> Isolated from food
2014	Allen & Staton	Altered Egos: Antibiotic effects on food animal microbiomes
2014	Bengtsoon	Antibiotic resistance- consequences for animal health, welfare, and food production
2014	Marques	O uso de antibióticos em rações de aves no Brasil e os riscos para a saúde humana
2015	Woolhouse	Antimicrobial resistance in humans, Livestock and wider environment
2016	Vivanco Freile	Incidência del uso de antimicrobianos na produção de alimentos para consumo humano
2017	Bezerra	Antibióticos no setor avícola: uma revisão sobre a resistência Microbiana

Os antibióticos são utilizados na medicina veterinária para quatro finalidades, quais sejam a terapêutica, profilática, metafilática e para promoção do crescimento (ALLEN&STANTON,2014; BAHR&DANTAS,2012; BEZERRA,2017; BENGTTSSON,2014; GOMES,2009; MARQUES,2004; MCDERMOTT,2002; MCEWEN *et al*,2002; SINGER,2006 SHEA,2004; VAN D *et al*, 2000, VIVANCO FREILE,2016; WEGENER *et al*,2003; WOOLHOUSE *et al*,2014; VOLKOVA&DEMARS,2016)

Os animais de produção são criados de forma intensiva em um ambiente com alta densidade populacional. A forma como estes animais são produzidos faz com que eles atinjam o peso ideal para o abate em um curto espaço de tempo. Fatores como um ambiente de alta densidade, a vulnerabilidade imunológica dos animais jovens e a entrada frequente de animais no rebanho predis põem a disseminação de doenças infecciosas (WEGENER,2003).

Os antibióticos são utilizados para tratar infecções bacterianas em animais, tais como doenças respiratórias, entéricas, mastites etc (McDERMOTT, 2002). O uso do medicamento para esta finalidade é essencial para a saúde animal e garante uma segurança alimentar adequada na produção de alimentos (BELANGER&SHRYOCK,2013; BENGTTSSON, 2014; MCDERMOTT, 2002). No entanto, a utilização desta classe terapêutica promove pressão seletiva e a disseminação de resistência bacteriana a antibióticos (ALLEN&STANTON,2014; VAN D *et al*., 2000; BAHR&DANTAS, 2012; BENGTTSSON, 2014).

O modelo de produção de animais predis põe a transmissão de doenças e, assim sendo, para evitar a contaminação e a disseminação de doenças infecciosas, todo o rebanho animal é medicado de forma profilática, com doses subterapêuticas do medicamento administrados por via oral, misturado na ração ou na água. (ALLEN &STANTON, 2014; BENGTTSSON, 2014, MCEWEN *et al*, 2002; VOLKOVA&DEMARS,2016).

Apesar do termo “metafilaxia” ser controverso, ele é utilizado na medicina veterinária para definir o uso do antimicrobiano com intuito terapêutico e profilático. Esta aplicação é muito utilizada na produção animal para definir o uso do antibiótico em todo o rebanho. Quando um animal apresenta sintomas de uma doença infecciosa, toda a criação recebe doses do medicamento via ração ou água para evitar o adoecimento ou óbito de todo o rebanho (BAHR & DANTAS, 2012; MCEWEN *et al*, 2002).

Os antibióticos podem promover o crescimento dos animais quando eles são administrados em doses subterapêuticas na ração dos animais (BAHR & DANTAS, 2012; LIN, 2013; COSTA, 2004; GOMES, 2009; WEGENER, 1999). O ganho de peso ocorre devido ao aumento da captação de energia alimentar e o controle das infecções gastrointestinais. No entanto, não há um consenso sobre a fisiologia deste mecanismo (COSTA, 2004; COTA-RUBIO 2014; GOMES, 2009; LIN, 2013; MARQUES, 2004; WEGENER, 1999). Alguns afirmam que o crescimento é provocado pela redução da energia captada pelas cepas bacterianas que vivem no trato gastrointestinal (TGI), mediante a seleção dos microrganismos (LIN, 2013). Outros pesquisadores entendem que o efeito ocorre devido à modificação da flora bacteriana do TGI para uma microbiota ideal, a qual promoveria o ganho de peso por meio de uma melhor conversão alimentar (COSTA, 2004; COTA-RUBIO, 2014; LIN, 2013)

A utilização de antibióticos para profilaxia e promoção do crescimento é classificada como uso não terapêutico (SHEA, 2004). A diferença entre as duas formas de uso não é bem definida (MCEWEN, 2002). No entanto, Wegener *et al* (2003) afirmam que a diferença entre as duas finalidades de uso é a quantidade de antibiótico administrada, sendo que, a dose administrada para profilaxia é maior do que a utilizada para promover o crescimento.

Sobre o consumo de antibióticos, o trabalho de Mellon *et al* (2001 *apud* McEwen *et al*, 2002) conclui que na Inglaterra há uma maior quantidade de compras de antibióticos (£27.5 milhões) para uso profilático e para promover o crescimento do que para tratar doenças infecciosas em animais (£2 milhões). No que diz respeito ao uso do medicamento, Wegener *et al* (2003) e Volkova & Demars (2016) mencionaram que são utilizadas as mesmas classes terapêuticas de antibióticos para todas as finalidades de uso na produção animal. Devido a esta característica, há dificuldade em identificar o impacto que cada finalidade de uso do medicamento tem no aumento da incidência de resistência bacteriana a antibióticos (WEGENER *et al*, 2003).

### 5.3 A relação entre o uso de antibióticos na produção animal e o aumento da incidência de resistência bacteriana a antibióticos em humanos

Nesta seção, contemplando a segunda categoria analítica denominada “A relação entre o uso de antibióticos na produção animal e o aumento da incidência de resistência a antibióticos em humanos” (Quadro 4) são apresentados os efeitos da utilização de antibióticos em animais à saúde humana, como também são apresentados os desenhos de estudos utilizados para investigar o problema. Adicionalmente, desenvolveu-se uma discussão a partir do referencial teórico.

Na presente revisão de escopo, foram identificados cento e cinquenta e seis estudos que se enquadram nesta categoria analítica, descritos no quadro 8.

Quadro 8- Artigos selecionados para a categoria analítica “A relação entre o uso de antibióticos na produção animal e o aumento da incidência de resistência bacteriana a antibióticos em humanos”

Ano	Autores	Título
1998	Arvanitidou <i>et al.</i>	Antimicrobial resistance and R- Factor transfer of salmonellae isolated from chicken carcasses in Greek hospital.
1998	Horie	Silmutaneous determination of five macrolide antibiotic in meat by high- performamance liquid chromatography
1998	Manie	Microbial resistance of bactéria isolated from slaughtered and retail chickens in South Africa
1998	Quednau <i>et al.</i>	Antibiotic resistant strains of Enterococos isolated from Swedish and Danish retailed chicken and pork
1999	Aarestrup & Wegener	The effects of anitbiotic usage in food animals on the development of antimicrobial resistance of importance for humans <i>Campilobacter spp and Escherichia coli</i>
1999	Davies&Robert	Antimicrobial susceptiblity of Enterococos recovered from commerical swine carcasses: effect of feed additives
1999	Wegener	Use of antimicrobial growth promoters in food animals and <i>Enterococcus faecium</i> resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe.
2000	Antunes	Llegal use of nitrofurans in food animals. Contributian to Humans Salmonelosis
2000	Cloeckaert	Occrurence of a Salmonela spp entérica serovar typhimurium DT104- Like antibiotic resistance gene cluster including the <i>floR Gene</i> in <i>Salmonella</i> entérica Serovar Agona.
2000	Cole	Concentrated swine feeding operations and public health: A review of occupational and community health effects
2000	Lemcke&Bulte	Occurrence of the vancomycin- resistant genes vanA, vanB, vanC1 vanC2 and vanC3 in Enterococos strains isolated from poultry and pork
2000	Lucey <i>et al.</i>	One health education for future physicians in the pan- epidemic! Age of humans”
2000	Threlfall <i>et al.</i>	The emergence and spread of antibiotic resistance in food-borne bacteria

Ano	Autores	Título
2000	Witte	Selective pressure by antibiotic use in livestock
2001	Dogru <i>et al</i>	Serotype identification and antimicrobial resistance profiles for <i>Salmonella spp</i> isolated from chicken carcasses.
2001	Muriuki	Tetracycline residue levels in cattle meat from nairobi slaughter house in kenya
2001	McDonald <i>et al.</i>	Quinupristin-dalfopristin- Resistant <i>Enterococcus faecium</i> on chicken and in human stool specimens.
2001	Radu <i>et al.</i>	Occurrence of the vanA van C2/C3 genes in <i>Enterococcus</i> species isolated from poultry sources in Malaysia
2002	White <i>et al</i>	Antimicrobial resistance of foodborne pathogens
2002	Davis	Multiresistant clones of <i>salmonella entérica</i> : the importance of dissemination
2002	Solnik-Isaac	Quinolone resistance of salmonella entérica serovar virchow isolates from humans and poultry in Israel: Evidence for clonal expansion
2002	Prats <i>et al.</i>	Determination of tylosin residues in different animal tissues by high performance liquid chromatography.
2002	Sorum & L'abée-lund	Antibioticated bacteria – a resistance in food- related bacteria-a result of interfering with the global web of bacterial genetics
2003	Ledergerber <i>et al</i>	Risk Factor for antibiotic resistance in campylobacter spp isolated from raw poultry meat in Switzerland
2003	Donoghue	Antibiotic residues in poultry tissues and eggs: human health concerns?
2003	Roe & Pillai	Monitoring and identifying antibiotic resistance mechanisms in bacteria.
2004	Costa	Caracterização dos genes de resistência aos macrolídeos e estreptograminas em <i>Enterococcus spp</i> isolados de frangos para o consumo
2004	White	Antimicrobial resistance among gram-negative foodborne bacterial pathogens associated with foods of animal origin
2004	Figueiredo	Antimicrobial resistance and extend-spectrum b- lactamases of <i>Salmonella spp</i> entérica serotypes. Isolated from livestock and processed food in Portugal update.
2004	Angulo	Evidence of no association between use of antimicrobial agents in food animals and antimicrobial resistance among bacteria isolated from humans and the human health consequences of such resistance
2005	Cardinale	Epidemiologic analysis of salmonella entérica spp. Enterica serovars hadar, brancaster and enteridis from human and broiler chickens in Senegal using pulsed – field.
2005	Moreira <i>et al.</i>	Detection of a chloramphenicol efflux system in <i>Escherichia coli</i> isolated from poultry carcass
2005	Price <i>et al.</i>	Fluoroquinolone- Resistant <i>Campylobacter</i> isolates from conventional and antibiotic – free. Chicken products.
2006	Teixeira	<i>Salmonella spp</i> em frangos de corte criados com e sem o emprego de promotores de crescimento: Prevalência e perfil de resistência a antimicrobianos das cepas isoladas
2006	Bertrand	Clonal emergence of extended- spectrum lactamase (ctx-m-2) producing <i>salmonella entérica</i> serovar virchow isolates with reduced susceptibilities to ciprofloxacin among poultry and humans in Belgium and France (2000 to 2003)
2006	Cardinale	Genetic characterization and antibiotic resistance of campylobacter spp. Isolates from poultry and humans in Senegal
2006	Corcoran	Antimicrobial resistance profiling and fla-typing of Irish thermophilic

Ano	Autores	Título
		<i>Campylobacter spp</i> of human and poultry origin.
2006	Larkin	Antibiotic resistance of <i>Campylobacter jejuni</i> and <i>Escherichia coli</i> isolated from hog, beef, and chicken.
2006	Meunier	CTX <sub>M</sub> - And CTX <sub>M</sub> -15- type-lactamases in clinical <i>Escherichia coli</i> isolates recovered from food- producing animals in france.
2006	Singer <i>et al.</i>	Potential impacts of antibiotic use in poultry production
2006	Stevens <i>et al.</i>	Prevalence and antibiotic resistance of <i>Salmonella spp</i> isolated from beef sampled from the slaughterhouse and from retailers and Dakar.
2006	Van Nhiem <i>et al.</i>	Preliminary analysis of tetracycline residues in marketed pork in Hanoi Vietnam
2007	Dambrosio <i>et al.</i>	<i>Escherichia coli</i> O26 in minced beef: prevalence, characterization and antimicrobial resistance pattern.
2007	Han <i>et al.</i>	Prevalence, genetic diversity, and antibiotic resistance patterns of <i>campylobacter jejuni</i> from retailers raw chickens in Korea
2008	Aarestrup	Antimicrobial resistance in swine production
2008	Carretero	Multi – class determination of antimicrobials in meat by pressurized liquid extraction and liquid chromatograph- tandem mass spectrometry
2008	Lee <i>et al.</i>	New antimicrobial Drug resistance and epidemiological typing patterns of staphylococci from clinical isolates and raw meats.
2008	Mena <i>et al.</i>	Occurrence, identification, and characterization of <i>campylobacter</i> species isolated from portuguese poultry samples collected from retail establishments.
2008	Rozynek <i>et al.</i>	Comparison of antimicrobial resistance of <i>Campylobacter jejuni</i> and <i>Escherichia coli</i> isolated from humans and chicken carcasses in Poland.
2008	Samanidou <i>et al.</i>	Chromatographic analysis of banned a antibacterial growth promoters in animal feed
2009	Gomes	Resíduos de antibióticos promotores de crescimento animal
2009	Ahmed	Isolation and molecular characterization of multidrug- resistant strains of <i>escherichia coli</i> and <i>salmonella spp</i> from retail chicken meat in japan
2009	Habib	Clonal population structure and antimicrobial resistance of <i>Campylobacter jejuni</i> in chicken meat from Belgium
2009	Rizzotti <i>et al.</i>	Molecular diversity and transferability of the tetracycline resistance gene tet (M) carried on Tn916-1545 family transposons, in enterococci from a total food chain.
2010	Moura	Isolamento e análise de resistência a antimicrobianos de cepas de <i>Campylobacter jejuni</i> em amostras de carne de aves resfriadas comercializadas no distrito federal
2010	Harada&Asai	Role of antimicrobial selective pressure and secondary factor on antimicrobial resistance prevalence in <i>Escherichia coli</i> from food producing animals in japan.
2010	Chen <i>et al.</i>	Contamination of salmonella schwarzengrund cells in chicken meat from traditional marketplaces in taiwan and comparisons of their antibiograms with those of the human isolates
2010	Dhanji	Cephalosporin resistance mechanisms in <i>Escherichia coli</i> isolated from Ray chicken imported into the UK antimicrobial resistance
2010	Dutil <i>et al.</i>	Ceftiofur resistance in salmonella enterica serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada.
2011	Medeiros	Prevalence and antimicrobial resistance of <i>Salmonella spp</i> in chicken carcasses at retailers in 15 Brazilian Cities

Ano	Autores	Título
2011	Lay	Prevalence numbers and antimicrobials susceptibilities of <i>Salmonella serovars</i> and <i>Campylobacter spp</i>
2011	Chen <i>et al.</i>	Pulsed field gel electrophoresis (PFGE) analysis for multidrug resistant salmonela entérica serovar shwarzengrund isolated collected in six years (2000-2005) from retail chicken meat in Taiwan.
2011	Hyeon	Prevalence antibiotic resistance and molecular characterization of salmonela serovars in retail meat products of salmonela servovar in retail meat products
2011	Wei <i>et al</i>	Occurrence of veterinary antibiotics in animals wastewater and surface water around farms in Jiangsu, province, China.
2012	Martinez	O uso de antimicrobianos em la avicultura: suas implicações a saúde pública
2012	Campos	Resistência antimicrobiana de cepas de <i>Enterococos spp</i> de carcaças de frango comercializados no distrito federal.
2012	Alvarez-Fernandez <i>et al</i>	Prevalence and antimicrobial resistance of Salmonella serotypes isolated from poultly in spain: comparison between 1993 and 2006
2012	Van T	The antibiotic resistance characteristic of non-typhoidal salmonela entérica isolated from food- producing animals, retail meat and human in South East Asia.
2012	Cetinkaya	Determination of tetracycline residues in chicken meat by liquid chromatography- tandem mass spectrometry
2012	Ji <i>et al.</i>	Antibiotic resistance gene abundances associated with antibiotic and heavy metals in animal manures and agricultural soils adjacente to feedlots in shanghai china
2012	De Jong	Fluoroquinolone resistance of escherichia coli and salmonela from healthy Livestock and poultry in the EU.
2012	Ju <i>et al.</i>	Non- 0157 shiga toxin- producing <i>escherichia coli</i> i retail ground beef and pork in the Washington D. C área.
2012	Macarov	Multi residue determination of the penicillins regulated by the European Union, in bovine, porcine and chicken muscle, by LC_MS/MS
2012	Molla <i>et al.</i>	Epidemiology and genotpic characteristics of methicillin- resistant staphylococcus aureus strains of porcine origin
2012	Nonaka <i>et al.</i>	Occurrence of antimicrobial residues in Brazilian food animals in 2008 and 2009.
2012	Rula <i>et al.</i>	Antimicrobial resistance in non typhi Salmonella entérica isolated from humans and poultry in Palestine
2012	Soufi <i>et al.</i>	Phenotypic and genotypic characterization of salmonela entérica recovered from poultry meat in Tunisia and identification of new genetic traits
2012	Taremi <i>et al.</i>	Prevalence and antimicrobial resistance of Campilobacter isolated from retail raw chicken and beef, meat, Tehran and Iran.
2012	Thai <i>et al.</i>	Antimicrobial resistance of salmonela serovar isolated from beef at retail markets in the north Vietnam.
2012	Chaisatit <i>et al.</i>	Molecular characterization of antibiotic Resistant Bacteria in contminated chicken meat solda t supermarkets in Bangkok, thailand
2013	Lin	Response of intestinal microbiota to antibiotic growth promoters in chichkens.
2013	Akbar	Prevalence and antibiograma study of salmonela spp and staphylococcus aureus in poultry meat
2013	Al-Bahry	Escherichia coli tetracycline efflu determinants in relation to tetracycline residues in chicken
2013	Bousova	Quantitative multi- residue method for determination antibiotic in



Ano	Autores	Título
		chicken meat using turbulent flow chromatography coupled to liquid chromatography – tandem mass spectrometry
2013	Chantziaras	Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food producing animals: a report on seven countries.
2013	Choi&Woo	Molecular characterization of high – level gentamicin- resistant enterococcus faecalis from chicken meat in korea
2013	Gonzalez-Hein	Análisis molecular de la resistencia a fluoroquinolona y macrolidos em aislados de <i>campylobacter jejuni</i> de humanos
2013	Momtaz&Jamshidi	Shiga toxin- producing Escherichia coli isolated from chicken meat in Iran: Serogroups, virulence factors, and antimicrobial resistance properties.
2013	Popova <i>et al.</i>	Sorption, leaching, and surface Runoff of beef cattle veterinary pharmaceuticals under simulated irrigated pasture conditions.
2013	Souza	Detection of quinolone- resistance mutations in <i>Salmonella spp</i> strains of epidemic and poultry origin
2013	Voets <i>et al.</i>	Identical plasmid AMPC beta-lactamases genes and plasmid types in Escherichia coli isolates from patients and poultry meat in the Netherlands
2013	Wimalarathna <i>et al.</i>	Widespread acquisition of antimicrobial resistance among <i>Campylobacter spp</i> isolates from UK retail poultry and evidence for clonal expansion of resistant lineages
2013	Wong & Chen	First detection of oqxAB in <i>salmonella spp.</i> Isolated from food
2013	Yourdakul	Antibiotic resistance of Enterococci. Coagulase negative staphylococci and staphylococcus aureus isolated from chicken meat.
2014	Cota-Rubio	Resistencia a antibióticos de cepas bacterianas aisladas de animales destinados al consumo humano
2014	Greig <i>et al</i>	A scoping review of the role of wildlife in the transmission of bacterial pathogens and antimicrobial resistance to the food chain.
2014	Coan	Detecção dos genes codificadores de resistência a antimicrobianos de importância clínica a amostras de frango.
2014	Abay	Genetic diversity and antibiotic resistance profiles of campylobacter jejune isolates from poultry and humans in turkey.
2014	Fedorka-Cray	Microorganisms and resistance to antibiotics. The ubiquity of
2014	Freitas	Multi- residue and multi-class method for the determination of antibiotic in bovine muscle by ultra-high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry
2014	Jaradat	Comparative analysis of virulence and resistance profiles of <i>salmonella enteritidis</i> isolates
2014	Silva F	Occurrence of <i>salmonella spp</i> and generic <i>escherichia coli</i> on beef carcasses sampled at a Brazilian slaughterhouse.
2014	Sison <i>et al.</i>	Loads and antimicrobial resistance of <i>Campylobacter spp</i> on fresh chicken meat in Nueva Ecija, Philippines.
2014	Vogt <i>et al.</i>	Occurrence and genetic characteristics of third- generation cephalosporin- resistant escherichia coli in Swiss retail meat
2014	Campos <i>et al.</i>	Prevalence and genotypes of extended spectrum beta-lactamases in enterobacteriaceae isolated from human stool and chicken meat in Hamburg Germany
2014	Odwar <i>et al</i>	A cross –sectional study on the microbiological quality and safety of raw chicken meat sold in Nairobi, Kenya.
2014	Badaro	Qualidade de carcaças de frango de abatedouros do estado de Minas Gerais ocorrência de <i>Campylobacter jejuni</i> e perfil de resistência a antimicrobianos.
2015	Dan	Antibiotic susceptibility and prevalence of foodborne pathogens in

Ano	Autores	Título
		poultry meat in Romany.
2015	Chon	High occurrence of extended spectrum b-lactamase- producing salmonela spp in broiler carcasses from poultry slaughterhouses in South Korea
2015	Adzitey	Antibiotic resistance of escherichia coli isolated from beef and its related samples in techiman municipality Bactérias Zoonóticas Resistentes Ghana.
2015	Collignon	Antibiotic resistance: are we all doomed
2015	Koga <i>et al.</i>	Compariso of antibiotic resistance and virulence factors among <i>Escherichia coli</i> isolated from conventional and free- range poultry
2015	Lin <i>et al</i>	Increasing prevalence of ciprofloxacin- resistant Foodborne salmonela strains harboring multiple pmqr elements but not target gene mutations
2015	Kimera <i>et al.</i>	Determination of oxytetracycline residues in cattle meat marketed in the Kilosa district, Tanzania.
2015	Noda <i>et al.</i>	Increase in resistance to extended- spectrum cephalosporin in salmonela isolated from retail chicken products in japan.
2015	Pehlivanlar- Oñen	Prevalence of B-lactamase producing <i>escherichia coli</i> from retail meat in turkey
2015	Siriken <i>et al.</i>	Prevalence characterization salmonela spp isolated from chicken meat in turkey
2015	Shousha <i>et al.</i>	Bacteriophages isolated from chicken meat and the horizontal transfer of antimicrobial resistance genes.
2015	Wang	Molecular characterization of salmonela enterica serovar enteridis on retail raw poultry in six provinces and two national cities in china
2015	Wieczorek&Osek	A five years study on prevalence and antimicrobial resistance of campylobacter from poultry carcasses in Poland
2015	Wu <i>et al.</i>	Identification of integrons and phycylogent Groups of Drug resistant <i>Escherichia coli</i> from broiler carcass in china
2015	Yan&Gilbert	Antimicrobial Drug delivery in food animals and microbial food safety concerns: An overview of in viro and in vivo factors potentially affecting the animal gut microflora
2015	Guyard-Nicodeme,	Prevalence and characterization of campylobacter jejuni from chicken meat sold in french retail outlets
2016	Quesada	Resistência antimicrobiana de <i>Salmonela spp.</i> aislada de alimentos de origem animal para consumo humano.
2016	Silva <i>et al</i>	Transferência de genes de resistência antimicrobiana entre Enterobacterias patogênicas de importância aviária- impactos em saúde pública.
2016	Munita&Arias	
2016	Vivanco Freile	Incidência del uso de antimicrobianos na produção de alimentos para consumo humano
2016	Maka &Powpowska	Antimicrobial Resistance of Salmonella Isolated from food
2016	Antunes	Salmonellosis: The roultry of the poultry meat
2016	Patchanee	Salmonella spp in pork retail outlets and dissemination of its pulsotypes through pig production chains in Chiang Mai and surrounding áreas, Thailand.
2016	Maesaar <i>et al.</i>	Antimicrobial resistance profiles of <i>campylobacter spp.</i> Isolated from broiler chicken meat of estonian, Latvian and Lithuanian Origin at Estonian retail level and from patients with severic enteric infections in Estonia
2016	Nguyen <i>et al.</i>	Genotyping and antibiotic resistance of thermophilic campylobacter isolates from chicken and pig meat in Vietnam



Ano	Autores	Título
2016	Nayarit-Ballesteros <i>et al.</i> (2016);	Perfil de resistência a antibióticos de serotipos de <i>salmonela spp</i> aislados de carne de resmolida em ciudad de méxico.
2016	Thung <i>et al.</i>	The emergence and spread of antibiotic resistance in food-borne bacteria
2017	Paravisi	Caracterização do perfil de resistência bacteriana das cepas de <i>Campilobacter jejuni</i> isolados de frangos de corte
2017	Youn	Comparasion of the antimicrobial and sanitizer resistance of <i>Salmonela spp</i> isolates from chichekn slaughter process in korea
2017	Furukawa	Prevalence and characteristitcs of salmonela spp and campylobacter in rettail poultry meat in japan
2017	Hu	The antibiotic resistome: gene flow in environments, animals and humans beings
2017	Imran	LC- MS/MS based method deelopment for the analysis of florfeniol and its application to estimate relative distribution in various tissues of broiller chicken.
2017	Jansens	The analysis of tetracylines, quinolones, macrolides, lincosamides, pleuromutilins, and sulfonamides in chicken
2017	Youlistianir <i>et al.</i>	Prevalence of antibiotic – resistance enterobacteriaceae strains isolated from chicken meat at traditional markets in Surabaya, Indonesia
2017	Villalpando-Guzmán <i>et al.</i>	Frecuencia, susceptibilidad antimicrobiana y patrón de adherencia de <i>salmonela entérica</i> aislada de carne de pollo res y cerdo de la ciudad de méxico

Fonte: Elaboração própria

A utilização dos antibióticos na produção animal tem sido amplamente discutida em organizações internacionais como a OMS e OIE. As duas instituições publicaram listas sobre os antibióticos importantes para os seres humanos e animais. Ao comparar os dois trabalhos foi possível concluir que as classes terapêuticas destacadas pelas instituições são as mesmas (SHRYOCK&RICHWINE, 2010).

As classes terapêuticas de suma importância para as duas áreas são os aminoglicosídeos, cefalosporinas, macrolídeos, penicilinas, quinolonas, tetraciclina, anfencóis e sulfonamidas (SHRYOCK&RICHWINE, 2010). Grande parte das classes terapêuticas aprovadas para o uso humano também é licenciada para uso animal (YAN&GILBERT, 2004). Isto posto, a comunidade acadêmica, governos e sociedade civil precisam discutir sobre a quantidade e a forma como estes medicamentos estão sendo utilizados na medicina humana e na produção animal.

Todas as formas de utilização de antibióticos promovem pressão seletiva e o aumento da resistência bacteriana a antibióticos. Apesar disto, o uso terapêutico de antibióticos é necessário para garantir a saúde animal e a segurança alimentar humana. Bengtsson (2014) considera que o uso profilático do medicamento também é necessário e que a utilização dos promotores de crescimento poderia ser dispensada. Todavia, percebe-se que o modelo de

produção animal é o principal fator que causa a disseminação de doenças infecciosas nos animais de produção. Sendo assim, seria mais sensato modificar a forma como a carne é produzida, investindo em tecnologias de prevenção, ao invés de utilizar um medicamento que é tão importante para saúde humana e animal de forma inadequada.

Alguns estudos identificados indicam que a utilização de antibióticos em animais pode promover a disseminação de resistência bacteriana para os humanos de diversas maneiras (Figura 3). Primeiro, o uso dos antibióticos pode exercer pressão seletiva e tornar bactérias zoonóticas resistentes (AARESTRUP&WEGENER, 1999; FIQUEIREDO *et al*, 2015; GREIG *et al*, 2014; MAKAL&POWPOWSKA, 2016; MCDERMOTT,2002; SILVA *et al*,2016; WHITE *et al*, 2002; WHITE, 2004)

O uso de antibiótico é essencial para garantir a saúde e o bem-estar dos animais (BELANGER &SHRYOCK,2007). Entretanto, o uso irracional do medicamento está provocando o aumento de cepas zoonóticas resistentes (THRELFALL, 2000).

As zoonoses são doenças causadas por patógenos que podem ser transmitidos de animais para seres humanos (FEDORKA-CRAY, 2014). As bactérias zoonóticas, tais como *Salmonella spp*; *Escherichia coli*; *Enterococos spp*; *Estafilococos spp*; *Campilobacter spp*; *Yersinia spp* e *Listeria spp* têm se tornado resistentes a estes medicamentos (WHITE *et al*, 2002; MCDERMOTT, 2002). Estudos identificaram o aparecimento de resistência em *Escherichia coli* a aminoglicosídeos após a introdução de apramicina na produção de suínos e frangos na França e Inglaterra no começo da década de 1980 (CHARLUS DANCLA *et al* &WRAY *et al* apud AARESTRUP, 1999).

O alimento de origem animal é uma das principais fontes de contaminação por *Salmonella spp* em seres humanos (ANTUNES, 2016; ARLET *et al*, 2006). A maioria dos casos de salmoneloses em seres humanos são adquiridos pelo consumo de alimento contaminado (MCDERMOTT, 2002). Estes microorganismos podem contaminar a carne durante o processo de abate no frigorífico ou ao longo do preparo do alimento (MCDERMOTT, 2002). Mesmo com a utilização de técnicas para garantir a segurança alimentar durante o processamento da carne, algumas cepas bacterianas como a *Salmonella spp* podem não ser eliminadas (YOUN, 2017). Youn *et al* (2017) detectaram a presença de cepas bacterianas em carnes mesmo depois da aplicação de sanitizantes e o processo de refrigeração.

A transmissão de salmonelose e outras zoonoses resistentes para seres humanos via consumo de carne de origem animal representa um risco à saúde pública (QUESADA, 2013; MAKAL&POWPOWSKA, 2016). A magnitude desta ameaça é demonstrada com o número de

casos de pacientes internados por infecções causadas por patógenos transmitidos por alimentos. *Salmonella spp* é o patógeno que mais causa infecções alimentares na Europa. Dos 88.715 casos de infecção registrados em humanos na União Europeia em 2014, 34,4 % tiveram que ser hospitalizados. Estima-se que a cada ano um milhão de infecções alimentares nos EUA sejam provocadas por *Salmonella spp* não tifoide. Esta bactéria é responsável pela maioria das hospitalizações e dos óbitos decorrentes de intoxicação alimentar nos EUA (MAKA L&POWPOWSKA, 2016).

A segunda maneira seria através da disseminação de genes de resistência entre bactérias (patogênicas ou comensais) presentes em animais para a flora bacteriana do trato gastro intestinal humano mediante o consumo de carne (ANGULO *et al*,2002; MCDERMOTT, 2004). As bactérias têm a habilidade de disseminar informação genética para sobreviver em um ambiente hostil. Esta capacidade as permite compartilhar ARG para microflora intestinal humana em um curto período de tempo. Uma vez que o patógeno possui o gene, ele pode transferi-lo para uma bactéria patogênica (SILVA *et al*, 2016, MAKA&POWPOWSKA, 2016; MCDERMOTT, 2002)

A evidência científica encontrada demonstra a capacidade de disseminação de genes entre as bactérias. O estudo de Ferguson *et al.* (2002 apud MAKA L&POWPOWSKA, 2016) investigou o HGT em *Salmonella typhimurium* em células epiteliais humanas e demonstrou a transferência de ARG entre um plasmídeo que continha o gene de resistência para outra cepa que não continha o gene. O trabalho de Van *et al.* (2007 apud MAKA L&POWPOWSKA M, 2016), por meio de marcadores genéticos, demonstrou a disseminação de ARG entre uma cepa de *Salmonella typhimurium* e *Escherichia coli*.

Os animais são fontes de ARG e podem disseminar estes genes por meio da cadeia do consumo de carne (SHEA, 2004, p.863). Alguns trabalhos de revisão, tais como os de Aarestrup (1999), Soruum&L´abée-lund (2002) relataram evidências da disseminação de genes de resistência de animais para humanos via consumo de carne.

O trabalho de Aarestrup (1999) relatou que, em 1983, na Alemanha foi introduzido a estreptomicina e naseotromicina na produção animal como promotor de crescimento. Após a comercialização deste produto foram identificados plasmídeos contendo ARG de resistência a estes antibióticos em cepas de *E. coli* isoladas de animais e dos produtores agropecuários. Soruum & L´abée-lund (2002) relataram no seu estudo a identificação de genes de resistência a sulfonamida (sulII) em plasmídeos (R) presentes em cepas de *Escherichia coli* isoladas de humanos e de suínos.

A terceira forma é a presença de resíduos de antibióticos no alimento. Sabe-se que o resíduo deste medicamento na carne pode exercer pressão seletiva nas bactérias presentes no intestino humano após o consumo do alimento (MCDERMOTT, 2004).

Os resíduos de medicamentos ficam depositados em células, tecidos, líquidos corporais e órgãos dos seres vivos (GOMES, 2009). Tendo conhecimento dos possíveis efeitos adversos que o acúmulo de resíduos de antibióticos na carne possa causar aos seres humanos, foram estabelecidos níveis de tolerância. O limite máximo de resíduos (doravante LMR) diz respeito à concentração máxima permitida de uma substância química presente em um alimento. A definição do LMR é baseada em estudos feitos em animais de laboratórios. A partir dos dados gerados foi determinada a ingestão diária (mg/kg/dia) que um ser humano pode ingerir via consumo do alimento sem causar efeitos adversos ao nosso organismo (GOMES, 2009).

Apesar das medidas preventivas tomadas surge uma questão: será que estes resíduos mínimos de antibióticos ingeridos dia após dia na alimentação humana não estão contribuindo com o aumento da pressão seletiva e amplificando a disseminação de resistência bacteriana a antibióticos?

Estudo realizado em crianças malnutridas demonstrou os efeitos da administração de doses subterapêuticas do medicamento sobre a microbiota humana. Os resultados das pesquisas evidenciaram que os indivíduos tiveram um ganho de peso maior do que o grupo controle após a ingestão do medicamento (KAHN, 2016). Este mesmo efeito é observado nos animais quando alimentados com promotores de crescimento a base de antibióticos e que qualquer dose de antibiótico é capaz de causar pressão seletiva nas bactérias (ALLEN&STANTON, 2014). Sendo assim, o resíduo de antibióticos presente na carne animal poderia estar alterando a microbiota intestinal humana, promovendo um ambiente de pressão seletiva e a disseminação de resistência bacteriana a antibióticos.

A quarta e última maneira seria a disseminação de ARG para o meio ambiente, que se dá por meio do despejo de dejetos da produção agropecuária (ROE&PILL,2003; SHEA, 2004). A pesquisa de Chee-Sanford *et al* (2001 apud SHEA, 2004) identificou ARG idênticos em uma lagoa de resíduo da produção de suínos e no solo e lençóis freáticos próximos ao sistema de produção. Esta evidência demonstra que há um fluxo de genes da produção animal para o meio ambiente, o que sugere que o despejo de resíduos da produção animal também é um fator que contribui para a disseminação de resistência bacteriana a antibióticos.

### 5.3.1 Mapeamento dos desenhos de estudos adotados para investigar o problema

A epidemiologia da resistência bacteriana a antibióticos é complexa e multifacetada, pois o problema está correlacionado a diversos fatores (Quadro 2) (HOELZER, 2017; QUEENAM, 2016). Sendo assim, a investigação do problema – a relação entre o uso de antibióticos em animais e a resistência bacteriana em humanos - exige uma série de tecnologias e metodologias.

Segundo Angulo *et al.* (2004), os seguintes estudos são utilizados para analisar a relação entre o uso de antibióticos em animais e a resistência em humanos: investigação de surtos; investigações epidemiológicas de infecções esporádicas; estudo de campo; relatos de casos; associações ecológicas e temporais e análise do perfil genético de cepas bacterianas isoladas de seres humanos e animais.

A revisão de escopo classificou os desenhos de estudos identificados de acordo com a definição feita pelos autores Grant&Booth (2009); Mertler (2016); Jupp Victor (2006) e Medronho (2009) (Quadro 6). A cada tópico serão descritas quais foram os desenhos de estudos e tecnologias de investigação utilizadas.

Os artigos analisados adotaram estudos do tipo descritivo para mensurar e classificar a resistência a antibióticos das espécies bacterianas *Salmonella spp*, *Campilobacter spp*, *Escherichia Coli*; *Enterococos spp* e *Estafilococos spp*. Os trabalhos usaram as tecnologias de microdiluição e disco difusão para quantificar o fenômeno da resistência bacteriana a antibióticos.

Os que utilizaram a tecnologia de microdiluição apresentaram seus resultados na unidade de medida ( $\mu\text{g/mL}$ ). Esta unidade de medida é diferente da maioria dos artigos que utilizaram disco difusão e apresentaram seus resultados em forma de porcentagem. Visto que as unidades não podem ser comparáveis, optou-se por apresentar somente os resultados que estavam em forma de porcentagem.

Os artigos que utilizaram o método de disco difusão foram os seguintes: Costa (2004); Costa (2004); Moura (2010); Campos (2012); Dan (2015); Figueiredo (2004); Lay (2011); Paravisi (2017); Patchanee (2016); Medeiros (2011); Adztey (2015); Ahmed (2009); Nayarit-Ballesteros *et al* (2016); Dogru *et al*(2010); Furukawa (2017); Villalpando-Guzmán *et al* (2017); Habib (2009); Hyeon (2011); Ju *et al* (2012); Han *et al* (2007); Larkin (2006); Larkin (2006); Manie (1998); Momtaz&Jamshidi (2013); Guyard-Nicodeme,(2015); Nguyen *et al*

(2016); Noda *et al* (2015); Pehlivanlar- Oñen (2015); Chaisatit *et al* (2012); Siriken *et al* (2015); Sison *et al* (2014); Soufi *et al* (2012); Stevens *et al* (2006); Taremi *et al* (2012); Thai *et al* (2012); Wang (2015); Wiczorek&Osek (2015); Wimalarathna *et al* (2013); Wong & Chen (2013); Wu *et al* (2015); Youlistianir *et al* (2017); Yourdakul (2013); Carraminana *et al* (2004); Thung *et al* (2016). Os resultados estão disponíveis na tabela (Apêndice b).

Os antibióticos utilizados nos testes de suscetibilidade foram classificados de acordo com as classes terapêuticas definidas pela OMS e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (Quadro 9). Os resultados foram avaliados com foco nas classes terapêuticas importantes para saúde humana e animal que foram definidos pela OMS e OIE em 2007. Foram identificadas amostras com uma alta (<50%) porcentagem de cepas resistentes para cada classe terapêutica analisada. Por exemplo, alguns estudos identificaram que 100% das cepas de *Salmonella spp* analisadas eram resistentes a estreptomicina, que pertence à classe dos aminoglicosídeos.

A alta taxa de cepas resistentes identificadas em carnes são um alerta para a comunidade acadêmica, governos e sociedade civil, dado que as bactérias zoonóticas resistentes são um risco para saúde pública. As evidências encontradas demonstram que o uso excessivo de antibióticos tem promovido a alta incidência de cepas bacterianas resistentes na carne animal e que as técnicas sanitárias aplicadas no processamento do alimento não são suficientes para eliminar estas cepas bacterianas.

Quadro 9- Classes de antibacterianos (antibióticos e sulfonamidas) cuja suscetibilidade foi analisada nos estudos incluídos na revisão de escopo

<b>Aminoglicosídeos</b>	<b>Anfenicóis</b>	<b>Carbapenêmicos</b>	<b>Cefalosporinas</b>
Amicacina Canamicina Espectomicina Estreptomicina Gentamicina Netilmicina Neomicina Tobramicina	Cloranfenicol Florfenicol *	Imipenem Ertapenem Meropenem Panipenem	Ceftriaxona Cefazolina Cefepima Cefixima Cefotaxima Ceftazidima Cefpodoxime Ceftiofur * Cefuroxima Cefalotina Cefmetazol Cefotetano Cefoperazone Cefoxitina Moxalactam
<b>Estreptograminas</b>	<b>Glicopeptídeos</b>	<b>Macrolídeos</b>	<b>Penicilinas</b>
Quinupristina - Dalfopristina	Teicoplanina Vancomicina	Clindamicina Azitromicina Eritromicina	Oxacilina Amoxicilina Amox+ Clav Ampicilina Ampicilina/Sulba Carbenicilina Meticilina Mezlocilina Penicilina Piperacilina Pipera+Tazobactam Ticarcilina Sulfo +cefoperazone Mezlociclina
<b>Poliximinas</b>	<b>Sulfonamidas</b>	<b>Tetraciclínas</b>	<b>Quinolonas</b>
Colistina	Sulfadiazina Sulfatrimetropin Sulfisoxazole Sulfametoxazole Trimetropim	Doxicilinas Tetraciclínas	Enrofloxacina * Ácido Nalixidico Levofloxacina Pefloxacina Nitrofurantoina Ciprofloxacina Norfloxacino Ofloxacina
<b>Monobactamicos</b>	<b>Sem classificação</b>		
Aztreonam	Olanquinox *		
	Fosfomicina		

Elaborado a partir dos critérios de classificação do Anatomical therapeutic chemical (ATC) e Antimicrobianos Base Teóricas e Uso Clínico. Disponível em [www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/) e <http://www.anvisa.gov.br> \*Antibiótico de uso Veterinário (Não encontrados na base da WHO e Anvisa)

Os trabalhos incluídos nesta revisão foram classificados quanto ao tipo de resistência, adotando-se os conceitos de resistência cruzada, co-resistência e multirresistência definidos pelos trabalhos de EFSA (2008) e Magiorakos (2012). A resistência cruzada ocorre quando uma bactéria é resistente a dois ou mais antibióticos pertencentes a mesma classe terapêutica. Já a co-resistência acontece quando uma cepa bacteriana é resistente a dois ou mais antibióticos que são de classes terapêuticas distintas (EFSA, 2008). O trabalho de Magiorakos (2012) define quais bactérias podem ser consideradas multirresistentes quando elas não são suscetíveis a três antibióticos ou mais, independentemente da classe terapêutica.

Quarenta e seis trabalhos acadêmicos identificaram cepas bacterianas resistentes a três antibióticos ou mais, são eles: Costa (2004); Moura (2010); Dan (2015); Figueiredo (2004); Lay (2011); Paravisi (2017); Medeiros (2011); Adztey (2015); Ahmed (2009); Nayarit-Ballesteros *et al.* (2016); Furukawa (2017); Villalpando-Guzmán *et al.* (2017); Habib (2009); Hyeon (2011); Ju *et al.* (2012); Han *et al.* (2007); Lin (2015); Manie (1998); Guyard-Nicodeme,(2015); Nguyen *et al.* (2016); Noda *et al.* (2015); Pehlivanlar- Oñen (2015); Chaisatit *et al.* (2012); Siriken *et al.* (2015); Sison *et al.* (2014); Soufi *et al.* (2012); Stevens *et al.* (2006); Taremi *et al.* (2012); Thai *et al.* (2012); Wang (2015); Wong & Chen (2013); Wu *et al.* (2015); Carraminana *et al.* (2004); Thung *et al.* (2016); Ledergerber *et al.* (2003); Alvarez-Fernandez *et al.* (2012); Chon (2015); Akbar (2013); Rula *et al.* (2012); Han *et al.* (2007); Radu *et al.* (2001); Vogt *et al.* (2014); Dhanji (2010); Quednau *et al.* (1998); Shousha *et al.* (2015); Arvanitidou *et al.* (1998).

Trinta e um trabalhos identificaram cepas bacterianas com resistência a dois antibióticos ou mais que pertenciam a mesma classe terapêutica, são eles: Moura (2010); Dan (2015); Lay (2011); Ahmed (2009); Nayarit-Ballesteros *et al.* (2016); Furukawa (2017); Villalpando-Guzmán *et al.* (2017); Habib (2009); Hyeon (2011); Ju *et al.* (2012); Han *et al.* (2007); Lin (2015); Manie (1998); Guyard-Nicodeme,(2015); Nguyen *et al.* (2016); Pehlivanlar- Oñen (2015); Siriken *et al.* (2015); Thai *et al.* (2012); Wang (2015); Wong & Chen (2013); Wu *et al.* (2015);Thung *et al.* (2016); Alvarez-Fernandez *et al.* (2012); Akbar (2013); Rula *et al.* (2012); Han *et al.* (2007); Radu *et al.* (2001); Vogt *et al.* (2014); Dhanji (2010); Arvanitidou *et al.* (1998); Patchanee (2016).

Trinta e oito artigos acadêmicos isolaram cepas bacterianas resistentes a dois antibióticos ou mais que pertenciam a classe terapêuticas diferentes, são eles: Costa (2004); Moura (2010); Dan (2015); Lay (2011); Ahmed (2009); Nayarit-Ballesteros *et al.* (2016); Furukawa (2017); Villalpando-Guzmán *et al.* (2017); Habib (2009); Hyeon (2011); Ju *et al.*



(2012); Han *et al.* (2007); Lin (2015); Manie (1998); Guyard-Nicodeme,(2015); Nguyen *et al.* (2016); Pehlivanlar- Oñen (2015); Siriken *et al.* (2015); Thai *et al.* (2012); Wang (2015); Wong & Chen (2013); Alvarez-Fernandez et al (2012); Akbar (2013); Radu *et al.* (2001); Vogt *et al.* (2014); Arvanitidou *et al.* (1998); Figueiredo (2004); Carraminana *et al.* (2004); Paravisi (2017); Chon (2015); Dambrosio *et al.* (2007); Larkin (2006); Chaisatit *et al.* (2012); Sison *et al.* (2014); Soufi *et al.* (2012); Stevens *et al.* (2006); Youlistianir *et al.* (2017); Shousha *et al.* (2015);

Somente quatorze trabalhos não encontraram cepas bacterianas resistentes a um ou mais antibióticos da mesma classe ou de classes diferentes, quais sejam: Coan (2014); Badaro (2014); Al-Bahry (2013); Chen *et al.* (2011); Chon (2015); Cloeckaert (2000); De Jong (2012); Lemcke&Bulte (2000); Mena *et al.*(2008); Meunier (2006); Moura (2010); Silva (2014); Souza (2011); Rizzotti *et al.* (2009).

Perfis variados de resistência indicam uma capacidade de recombinação genética das bactérias que, por meios de mecanismos de transferência de genes, podem adquirir ou disseminar diferentes genes de resistência a antibióticos (HARADAT,2010; MAKAL&POWPOWSKA, 2016). Mesmo na ausência de exposição a um tipo de antibiótico, a bactéria pode carrear ARG por um longo período e transferi-lo posteriormente mediante HGT (HARADA, 2010; MAKAL&POWPOWSKA,2016).

O perfil de resistência encontrado nos estudos incluídos nesta revisão ilustra a complexidade do problema pois a utilização de um único antibiótico pode resultar no desenvolvimento de resistência a outro medicamento da mesma classe terapêutica ou de uma classe diferente.

A capacidade das bactérias de disseminar ARG é um desafio para estratégias de enfrentamento desenvolvidas para controlar a resistência bacteriana a antibióticos. Dados fornecidos pelo Sistema Japonês de Monitoramento de Resistência Veterinária a Antimicrobianos (JVARM, do inglês *The Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System*) demonstrou que mesmo após o banimento do uso de cloranfenicol em animais de produção foi encontrado uma prevalência de 40,6% de cepas de *Escherichia coli* resistentes ao antibiótico. A evidência encontrada foi associada com o uso do tiafenicol, que é da mesma classe terapêutica do cloranfenicol e tem seu uso liberado na produção animal do Japão. Os achados encontrados indicam que mesmo não havendo um fator de pressão seletiva específico, a resistência ao antibiótico cloranfenicol permaneceu devido ao uso dos anfenicóis na produção de alimentos (HARADA, 2010).

Ademais, também foram isoladas cepas que continham o ARG a cloranfenicol e que

também eram resistentes a ampicilina, diidroestreptomicina e oxitetraciclina. Este achado indica que a co-seleção está intimamente relacionada à ligação dos determinantes de resistência que estão presentes em um mesmo elemento genético móvel (HARADA, 2010).

O trabalho de Antunes *et al.* (2000) também encontrou evidência semelhante ao de Harada (2010). Antunes *et al.* (2000) relataram o isolamento de cepas bacterianas resistentes a nitrofurantoina mesmo após o banimento de uso do antibiótico na produção animal. Os artigos que mensuraram a quantidade de resíduos de antibióticos na carne e trabalhos que quantificaram a presença de resíduos de antibióticos e genes no meio ambiente não foram analisados neste trabalho. São eles: Wei *et al.* (2011), Samanidou&Evangelopoulou (2008), Price *et al.* (2005), Prats *et al.* (2002), Popova *et al.* (2013), Nonaka *et al.* (2009), Van N *et al.* (2009), kimera *et al.* (2015), Muriuki *et al.* (2001), Macarov *et al.* (2012), Ji *et al.* (2012), Jansen (2017), Imran *et al.* (2017), Horie *et al.* (1998), Freitas *et al.* (2014), Donoghue (2003), Cetinkaya *et al.* (2012), Cole D *et al.* (2000), Carretero *et al.* (2008), Bousova *et al.* (2013).

Já se sabe que o uso de antibióticos promove pressão seletiva e contribui para a disseminação da resistência bacteriana a antibióticos. A questão discutida no meio acadêmico é sobre a relação entre animais e seres humanos, no que diz respeito a resistência bacteriana a antibióticos (HOELZER, 2017; QUEENAM, 2016). Responder esta questão não é uma tarefa fácil pois os genes de resistência estão disseminados pelo ecossistema e rastrear a sua origem é algo difícil de se fazer (WITTE, 2000, p. 20). Os esforços identificados que visaram responder a esta questão adotaram tecnologia de mapeamento genético. Por meio desta tecnologia é possível identificar os genes de resistência e analisar a relação entre o uso de antibióticos em animais e resistência bacteriana em humanos (ANGULO *et al.*, 2004).

Os estudos utilizaram as seguintes tecnologias para mapear o perfil genético das bactérias: reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *Polymerase Chain Reaction*), impressão digital molecular (DAF, do inglês *DNA Amplification Fingerprint*) e eletroforese em gel de campo pulsante (PFGE, do inglês *Pulsed – Field Gel Electrophoresis*).

Os seguintes trabalhos utilizaram o mapeamento genético para investigar o problema: Molla *et al.* (2012), ABAY *et al.* (2014), Bertrand *et al.* (2006), Van D (1998), Cardinale *et al.*; (2005), Cardinale *et al.* (2006), Chantziaras *et al.* (2013), Chen *et al.* (2010), Corcoran *et al.*, (2006), Rula *et al.* (2012), Gonzalez-Hein (2013), Solnik-Isaac (2007), Jaradat *et al.* (2014), LEE *et al.* (2008), LUCEY *et al.* (2009), McDonald (2001), Maesaar *et al.* (2016), Rozynek *et al.* (2008), Voets (2013), Campos (2014).

Molla *et al.* (2012) adotaram um **estudo transversal** para avaliar a ocorrência de

*Estafilococos spp* resistente a meticilina ao longo das etapas da cadeia de produção de suínos e identificou a presença de cepas com perfil genético idêntico nos diferentes estágios, desde o ambiente da fazenda até o produto final (carne em retalho). Os achados demonstraram que a cadeia de produção de carne suína é uma fonte de disseminação de bactérias resistentes para o meio ambiente.

Alguns trabalhos utilizaram a **tecnologia de mapeamento genético** para comparar os perfis genéticos identificados em cepas bacterianas isoladas de carne animal e seres humanos. Os trabalhos de Abay *et al.* (2014), Bertrand *et al.* (2006), Van D (1998), Cardinale *et al.* (2005), Cardinale *et al.* (2006), Chen *et al.* (2010), Corcoran *et al.* (2006), Gonzalez-Hein (2013), Solnik-Isaac (2007), Jaradat *et al.* (2014), Voets (2013), Rozynek *et al.* (2008) identificaram um perfil genético semelhante a cepas bacterianas isoladas em seres humanos e animais. Estes quinze trabalhos concluíram que há uma disseminação de genes de resistência entre animais e seres humanos mediante o consumo de carne.

Com a finalidade de ilustração, o estudo de Voets (2013) identificou o gene *blacmy-2* em plasmídeos presentes em cepas de *E. coli* isoladas de seres humanos e de carnes de frango. Esta evidência demonstra que a cadeia de produção de carne é uma fonte de transmissão do gene.

Seis trabalhos - Rula *et al.* (2012), Lee *et al.* (2008), Lucey *et al.* (2000), McDonald (2001), Maesaar *et al.* (2016), Campos (2014) - não encontraram semelhança entre as bactérias isoladas nas diferentes amostras.

Os trabalhos de Teixeira (2006) e Koga (2015); Davies&Robert (1999) utilizaram o desenho de estudo de **caso-controle**. Mediante este tipo de estudo, Teixeira (2006), Koga (2015) e Davies&Robert (1999) investigaram a incidência de bactérias resistentes a antibióticos em animais produzidos em diferentes sistemas de produção. Os estudos de Teixeira (2006) e Koga (2015) identificaram resultados estatisticamente significantes e concluíram que há uma incidência maior de cepas resistentes em animais produzidos de forma intensiva do que extensiva. O trabalho de Davies&Robert (1999) não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os modelos de produção.

Martinez *et al* (2012) empregaram o desenho de estudo **ecológico** para estudar a correlação entre cepas bacterianas (*E. coli* e *Salmonella spp*) resistentes isoladas de humanos e frangos de produção. Os pesquisadores coletaram dados entre o período de 2006 e 2011. As informações foram obtidas de laboratórios veterinários e do boletim epidemiológico publicado pela Secretaria de Saúde Distrital e o Instituto Nacional de Saúde da Colômbia. Foi aplicado o teste de Spearman para avaliar a existência de correlação e não se obteve

resultados estatisticamente significantes. Entretanto, o resultado pode ter sido influenciado pelo tamanho da amostra, uma vez que em alguns anos não foi possível obter amostras coletadas por alguns laboratórios.

O estudo ecológico é adotado para descrever a situação de saúde de um determinado grupo e investigar a correlação entre a utilização de produtos ou fatores ambientais e efeitos negativos à saúde humana (Borja,2000 apud Martinez). Dentre os estudos epidemiológicos, ele se distingue na unidade, uma vez que estuda grupos populacionais em diferentes áreas geográficas e períodos de tempo. O método comparativo permite avaliar os efeitos dos diferentes níveis de exposição e avaliar a correlação entre duas variáveis. Profissionais da saúde pública geralmente o utilizam para prevenir ou controlar enfermidades.

Os estudos ecológicos são categorizados em exploratórios, grupos múltiplos, séries de análise temporal e mistos. Os estudos ecológicos mistos avaliam inúmeros grupos durante um período de tempo (Borja,2000 apud Martinez, 2012).

O trabalho de Chantziaras *et al.* (2013) foi o único estudo **correlacional** encontrado nesta revisão que buscou avaliar a correlação entre o uso de antibióticos em animais e o aumento da resistência bacteriana na carne de origem animal. Para verificar esta correlação o autor utilizou o teste estatístico de correlação de Spearman's e concluiu que há uma correlação direta entre o uso de antibióticos na produção animal e a prevalência de cepas resistentes na carne animal em diferentes países da União Europeia.

O estudo de Dutil *et al.* (2010) utilizou um modelo de estudo **ecológico** chamado de **análise de série temporal** para analisar a prevalência de *Salmonella heidelberg* resistente a ceftiofur isoladas de humanos e frangos e avaliar a correlação entre as variáveis. O trabalho demonstrou que as tendências das variações das taxas são semelhantes. Entre 2004 a 2006, a prevalência de resistência a Ceftiofur decresceu de 62% para 7% em frangos e 36% para 8% em humanos. Após 2006, a taxa de prevalência voltou a crescer de 7- 18% em frangos e de 8%-12% em humanos (Dutil *et al.*; 2010).

Em seus resultados, ele encontrou uma correlação positiva ( $p < 0.0001$ ) entre a incidência de *Salmonella heidelberg* resistente a ceftiofur isoladas em humanos e frangos de produção.

As mudanças temporais das taxas de prevalência foram associadas ao consumo de ceftiofur na produção de frangos. Entre 2005 e 2006, o Ministério da Agricultura implementou uma política de retirada voluntária do uso de ceftiofur nas granjas. O estudo de Dutil *et al.* (2010) demonstrou que durante este período houve uma redução da prevalência de resistência a ceftiofur em humanos e animais. Em 2007, após as indústrias produtoras de

frango anunciarem que voltariam a usar o antibiótico, as taxas de resistência em *Salmonella heidelberg* isoladas em frangos e humanos voltaram a crescer.

Os trabalhos selecionados e analisados nesta revisão de escopo utilizaram diferentes desenhos de estudo para analisar a relação entre o uso de antibióticos em animais e a resistência bacteriana em humanos. Cada estudo contribuiu de forma singular para a investigação sobre o problema e aos poucos cada achado foi preenchendo as peças do quebra cabeça envolvendo o problema da resistência bacteriana a antibióticos. Os estudos de Teixeira (2006) e Koga (2015) demonstraram que o uso de antibióticos na produção animal promove pressão seletiva e contribui para a disseminação da resistência bacteriana a antibióticos. Sendo assim, independentemente do onde ou para que finalidade o medicamento é utilizado, o seu uso promove pressão seletiva e a disseminação de resistência bacteriana a antibióticos.

O estudo de Molla *et al.* (2012), por meio do mapeamento genético, demonstrou a disseminação dos genes de resistência ao longo de toda a cadeia de produção de alimentos. Os estudos que compararam os perfis genéticos demonstraram a relação ao identificar genes de resistência semelhantes em cepas isoladas em humanos e na carne animal. Os artigos que avaliaram a taxa de resistência nas bactérias trouxeram resultados relevantes sobre a incidência de cepas resistentes na carne e a diversidade de perfis de resistência encontrados.

O trabalho de Chantziaras *et al.* (2013) concluiu que há uma correlação entre o uso de antibióticos em animais e a resistência bacteriana em animais. O estudo de Dutil *et al.* (2010); foi o único que conseguiu avaliar a magnitude da correlação entre o uso de antibióticos em animais e resistência bacteriana em humanos e, a partir dos resultados, os autores concluíram que há uma correlação entre as variáveis. Percebe-se que os autores utilizam o termo correlação pelo fato de terem mensurado a magnitude da relação entre as duas variáveis.

A partir dos resultados encontrados considera-se que diversos pesquisadores reconhecem a relação entre o uso de antibióticos em animais e a resistência bacterianas em humanos. Três autores - Chantziaras *et al.* (2013), Dutil *et al.* (2010), Martinez *et al.* (2012) - analisaram a magnitude do problema. No entanto, pressupõe-se que ainda não há clareza sobre a magnitude da contribuição deste fator, em comparação aos outros fatores, para gerar a resistência bacteriana em humanos, configurando uma lacuna do conhecimento. Um dos caminhos possíveis seria a aplicação de metodologias capazes de mostrar qual o peso do uso de antibióticos na produção animal em relação às outras variáveis que contribuem para o aumento da resistência em humanos.

## 5.4 Disputa de discurso

Nas outras análises realizadas na revisão de escopo, identificou-se a existência de um consenso de que a utilização de antibiótico em humanos e em animais, independentemente da finalidade de uso, promove pressão seletiva que contribui para o aumento da incidência da resistência a antimicrobianos (HOELZER,2017; QUEENAM,2016). No entanto, alega-se que não há um conhecimento completo sobre o problema, dado que a epidemiologia da resistência a antimicrobianos é complexa e multifacetada (HOELZER,2017; QUEENAM,2016). Acredita-se que a resistência a antimicrobianos está em todos os ambientes e que este problema é causado por diversos fatores - humano, animal e ambiental - que estão associados (QUEENAM, 2016). Apesar das evidências científicas produzidas ao longo do tempo, que demonstraram uma relação entre o uso de antibióticos em animais e a resistência em humanos, ainda não há um consenso no meio acadêmico sobre a contribuição relativa que cada fator exerce para o aumento da gravidade do problema da resistência a antimicrobianos em humanos (HOELZER,2017; MCDERMOTT, 2002; MARSHALL&LEVY,2011).

Nesta seção, considerando a terceira categoria analítica denominada “Disputa de discurso” (Quadro 4), são apresentadas as perspectivas de diferentes atores que contemplem os discursos científico, econômico ou dos produtores de carne, a partir do que foi identificado nos trabalhos qualitativos, entre os quais alguns envolveram entrevistas. Adicionalmente, desenvolveu-se uma discussão dessas perspectivas a partir de estudos identificados na revisão de escopo.

Foram quinze estudos incluídos nesta categoria analítica, o quais estão descritos no quadro 10.

Quadro 10- Artigos selecionados para a categoria analítica “Disputa de discurso”

Ano	Autores	Título
1999	Aarestrup F	The effects of antibiotic usage in food animals on the development of antimicrobial resistance of importance for humans <i>Campilobacter spp</i> and <i>Escherichia coli</i>
1999	Shryock	Relationship between usage of antibiotic in food producing animals and the appearance of antibiotic resistant bacteria.
2005	Collignon <i>et al</i>	The routine use of antibiotic to promote animal growth does little to benefit protein undernutrition
2005	Bywater	Identification and surveillance of antimicrobial resistance dissemination in animal production
2006	Cummings	Stakeholder position paper: Poultry

Ano	Autores	Título
2006	Sundberg	Stakeholder position paper: Pork producer perspective on antibiotic use data
2006	Sicho	Stakeholder position paper: Dairy producer
2007	Sargeant <i>et al</i>	Constraints to microbial food safety policy: Opinions from stakeholder groups along the farm to fork continuum
2009	Johnsen <i>et al</i>	Factors affecting the reversal of antimicrobial – Drug resistance
2010	Shryock&Richwine	The interface between veterinary and human antibiotic use
2011	Marshall&Levy	Food animals and antimicrobials: Impacts on Human Health
2013	Koluman	Antimicrobial resistance of emerging Foodborne pathogens: Status quo and global trends
2015	Rushton	Anti-microbial: Use in animals: How to assess the trade-offs
2017	Hoelzer	Antimicrobial Drug use in food- producing animals and associated human health risks: what, and how Strong, is the evidence?
2017	Hockenhull <i>et al</i>	Antimicrobial use in food- producing animals: a reapid evidence assessment of stakeholder

O problema da resistência a antimicrobianos não se encaixa dentro do modelo de causalidade pois são inúmeros os fatores que contribuem para a disseminação da resistência a antimicrobianos (HOELZER,2017). Não há uma relação direta entre uso de uma classe terapêutica e a disseminação de resistência a antimicrobianos, uma vez que o uso de um antibiótico pode promover resistência cruzada e co-resistência. Até mesmo a exposição a um metal pesado pode disseminar a resistência por meio dos mecanismos de transmissão horizontal de genes (HOELZER,2017; JOHNSEN *et al*, 2009).

A dinâmica da transmissão de genes de resistência produz alguns efeitos paradoxais que não são completamente compreendidos. As revisões de Hoelzer (2017), Marshall&Levy (2011) e Bywatter (2005) Johnsen *et al* (2009) mencionam estudos que identificaram uma taxa considerável de resistência mesmo após o banimento do uso de alguns antibióticos na produção animal. Já o estudo de Klare *et al* (1999, apud HOELZER, 2017) demonstrou uma diminuição da taxa de *Enterococos spp* resistente à vancomicina após o banimento do promotor de crescimento a base de vancomicina (KLARE *et al* apud HOELZER, 2017).

Os estudos identificados apontam que a prevalência da resistência a antimicrobianos persiste mesmo após a remoção dos fatores de pressão seletiva. Isto posto, o problema de resistência a antimicrobianos não será solucionado simplesmente com a remoção do medicamento para algumas finalidades (JOHNSEN *et al* 2009). Ao analisar essas evidências deve-se considerar alguns pontos fundamentais. Primeiro, a disseminação da resistência a antimicrobianos ocorre devido a uma relação de um conjunto de fatores e ainda não se sabe qual a magnitude da relação entre cada fator e a resistência em humanos. Segundo, o banimento de um antibiótico para uma finalidade na produção animal não terá resultado significativo, pois a mesma classe terapêutica ou outra semelhante é utilizada na profilaxia de

doenças. Sendo assim, o fator que promove pressão seletiva não foi retirado totalmente e a disseminação da resistência a antimicrobianos continuará acontecendo.

As lacunas de conhecimento expostas têm gerado um debate na comunidade científica sobre a proposta de banimento do uso não terapêutico de antibióticos na produção animal (MARSHALL& LEVY,2011). Para Shryock (1999) e Aarestrup F (1999) as evidências não demonstram a magnitude da relação entre o uso de antibióticos em animais e a resistência em humanos. Dessa forma, seria mais sensato investir em um programa de vigilância epidemiológica antes de implementar uma intervenção como o banimento da classe terapêutica (AARESTRUP, 1999; SHRYOCK, 1999;). Outros autores acreditam que as evidências são suficientes para comprovar a relação e que mesmo não sabendo a magnitude do fenômeno deve-se banir o uso não terapêutico de antibióticos da produção animal (HOELZER, 2017; MARSHALL& LEVY,2011).

Os produtores de alimento de origem animal também acreditam que não há evidências científicas suficientes que comprovem a relação entre o uso de antibióticos em animais e a resistência a antimicrobianos (HOCKENHULL *et al*, 2017). Hockenhull *et al* (2017) acreditam que o problema está sendo subestimado por parte desses atores.

Outro ponto de discussão dentro da comunidade acadêmica é a influência da sociedade civil no processo de tomada de decisão (SHRYOCK&RICHWINE,2010). A sociedade civil tem influenciado as indústrias produtoras de alimentos a modificarem suas políticas internas sobre uso de antibióticos na produção da carne utilizada. Empresas como a Cargil, Chipotle, McDonald's, Walmart e entre outras não compram mais carnes que foram produzidas com a utilização de promotores de crescimento a base de antibióticos (LAMMIE& HUGHES,2016).

Segundo Shryock& Richwine (2010), as políticas públicas aplicadas para controlar o uso de antibióticos em animais na Europa e em outros países não foram baseadas em argumentos científicos e sim na opinião da sociedade civil. Segundo os autores, estas medidas implementadas estariam representando um risco de investimento para as empresas farmacêuticas veterinárias (SHRYOCK& RICHWINE, 2010).

Apesar das críticas feitas por Shryock & Richwine (2010) considera-se que a participação da sociedade civil seja essencial para o processo de tomada de decisão em questões de saúde pública, e a opinião do público não desqualifica as evidências encontradas.

Os pesquisadores também debateram sobre os desenhos de estudo e metodologias utilizadas para avaliar a hipótese e o nível de força das evidências produzidas. A presente revisão identificou críticas feitas pelos autores Shryock (1999), Aarestrup (1999) e Bywatter (2005) aos desenhos de estudos e metodologias utilizadas para investigar a relação.



### *Estudos experimentais com grupo controle*

Shryock (1999) faz uma crítica aos trabalhos que avaliam a pressão seletiva promovida nas bactérias presentes nos animais de produção. Para analisar os efeitos provocados pelo uso de antibióticos na produção animal são utilizadas metodologias experimentais com grupo controle. Segundo o autor, este tipo de estudo é realizado de uma forma controlada que não representa a realidade das práticas comerciais. Além disso, o autor argumenta que somente são analisadas algumas bactérias de interesse humano e não toda a flora bacteriana presente no animal. Sendo assim, este método não é capaz de mensurar a magnitude real da pressão seletiva provocada nas bactérias presentes no animal.

### *Estudos observacionais*

O pesquisador Bywatter (2005) critica a falta de harmonização entre os laboratórios que realizam os testes de suscetibilidade aos antibióticos. Segundo o autor, os laboratórios utilizam técnicas diferentes para mensurar a resistência a antibióticos. Sendo assim, não seria possível comparar os resultados. Bywatter (2005) acredita que deveria haver uma harmonização dos testes para garantir um controle de qualidade dos resultados.

Aarestrup (1999) menciona a importância da tecnologia de mapeamento genético para desvendar as lacunas de conhecimento sobre resistência a antimicrobianos. Este tipo de tecnologia permite a identificação da disseminação de ARG de animais para os homens. No entanto, segundo Shryock (1999) ela não é capaz de demonstrar a magnitude da relação entre a resistência a antimicrobianos em animais e nos seres humanos.

Shryock (1999) conclui que os estudos que investigam a resistência a antimicrobianos devem levar em conta variáveis como surtos, doenças esporádicas, higiene alimentar, demografia populacional e grupos de riscos. Além disso, deve-se considerar os fatores ambientais que contribuem com a aquisição de genes, o que seria um problema para estabelecer uma relação de causa e efeito devido à dificuldade de isolar uma das causas (SHRYOCK, 1999).

### *Estudos epidemiológicos*

Shryock (1999) e Aarestrup (1999) acreditam que o estudo epidemiológico é o método mais adequado para investigar a relação entre o uso de antibióticos em animais e a disseminação da resistência a antimicrobianos. Shryock (1999) menciona em seu trabalho um estudo epidemiológico que identificou cepas bacterianas resistentes a nourseotrocina nos animais de produção e fazendeiros. Este tipo de antibiótico é utilizado somente nos animais,

sendo assim conclui-se que a utilização do medicamento nos animais promoveu a disseminação de resistência a antimicrobianos dos animais para seres humanos.

Apesar das evidências encontradas, Shryock (1999) acredita que o trabalho não levou em consideração outros fatores, tais como a biossegurança; as práticas de manejo e a falta de higiene pelos produtores. Sem um estudo epidemiológico adequado a única coisa que se pode inferir é que houve o desenvolvimento de resistência a um antibiótico específico em um determinado local e que foi disseminado para seres humanos.

Em síntese, todos os desenhos de estudo possuem limitações. É praticamente impossível encontrar uma metodologia que atenda todos os critérios requeridos. Cada tipo de estudo produz um resultado que deve ser interpretado de acordo com seu recorte e suas limitações.

A dificuldade em demonstrar a magnitude da relação está na definição de quais indicadores mensurar e que desenho de estudo utilizar. Ao observar os desenhos metodológicos utilizados pelos autores, foi possível concluir que talvez seja possível associar a metodologia de análise de série temporal com o mapeamento genético. Desta maneira seria possível mensurar a prevalência de uma cepa bacteriana que contém um perfil genético de resistência específico durante um período de tempo.

Poder-se-ia, em seguida, aplicar um teste correlacional e conferir a magnitude dessa relação. A mesma ideia poderia ser aplicada no estudo ecológico, que por meio da análise genética, poderia delinear a variável a ser analisada. Por exemplo, poderia ser especificado que será avaliada a *Salmonella spp* que possui um perfil genético *catA1* que confere resistência a cloranfenicol (DEEKSHIT *et al*, 2012 apud MAK&POWPOWSKA,2016).

A discussão sobre a possível relação também envolve a questão econômica. Os atores discutem os possíveis efeitos que o banimento do uso de antibióticos para algumas finalidades poderia provocar à produção de alimentos e à economia global. Eles defendem seus pontos de vista sobre a utilização de antibióticos para profilaxia e promoção do crescimento a partir de diferentes premissas, são elas: a análise de risco, custo-benefício e o princípio da necessidade e não necessidade.

Segundo Rushton (2015), para implementar uma política de restrição deve-se primeiro avaliar os benefícios que o uso do medicamento na produção animal traz à sociedade, e analisar os custos financeiros provocados pelo banimento ou controle do uso de antibióticos. O autor também estabelece que deve haver um equilíbrio entre a garantia da segurança alimentar e o uso adequado do medicamento na medicina veterinária (RUSHTON, 2015).

Os principais benefícios destacados são o bem-estar animal, a qualidade sanitária e o acesso ao alimento (RUSHTON, 2015). Alguns fatores intrínsecos do modelo de produção predispõe a disseminação de doenças entre os animais (WEGENER, 2003). Logo, o uso profilático do medicamento seria necessário para evitar a contaminação dos animais, dessa forma promovendo o seu bem-estar e garantindo um produto final com alta qualidade sanitária (RUSHTON, 2015).

Estima-se que a até 2050 haverá 9,6 bilhões de pessoas vivendo no planeta (RUSHTON, 2015). Somado ao crescimento da população cresce a demanda por alimento de origem animal (KOLUMAN, 2013; MARSHALL&LEVY, 2011). Logo, o sistema de produção vem se modificando para suprir a demanda de carne pelos seres humanos. Uma das mudanças ocorridas foi o aumento da população pecuária e a transformação do modelo de produção animal para um sistema de produção intensiva. Neste modelo, os animais são criados em um ambiente restrito com alta densidade animal e recebem uma ração especializada com grãos e outros produtos (RUSHTON, 2015).

As mudanças implementadas aumentaram o nível da produtividade da cadeia de produção, tanto em quantidade como em qualidade, e possibilitaram a queda do preço final do alimento para o consumidor aumentando, dessa forma, o acesso da população ao alimento de origem animal (RUSHTON, 2015).

O trabalho de Collignon *et al* (2005) produziu evidências que contrapõem o argumento da necessidade de usar promotores de crescimento a base de antibióticos. Os resultados do estudo demonstraram que o ganho de peso promovido no animal é menor do que 2%. Sendo assim, o banimento dos promotores de crescimento a base de antibióticos não causaria uma perda significativa da produção animal e não diminuiria o acesso da população ao alimento.

A Suécia e a Dinamarca foram os primeiros países a banir os promotores de crescimento a base de antibióticos. Estudos realizados na Dinamarca demonstraram que o banimento não afetou o índice de produção, que permaneceu estável durante os primeiros anos. A Suécia constatou um aumento do preço da carne de frango após o banimento, mas isto não foi uma barreira de acesso para o consumidor, pois o cidadão sueco estava disposto a pagar pelo alimento, mesmo que estivesse mais caro (KAHN, 2016).

Aarestrup&Duran (2008) acreditam que o controle de doenças na produção animal pode ser feito de outras maneiras, sem a utilização de antibióticos. Os autores concluem que parte dos surtos epidêmicos ocorridos são provocados por erros de manejo. Sendo assim, seria mais eficaz corrigir estes erros para evitar que os animais adoeçam (AARESTRUP

&DURAN, 2008). Segundo AARESTRUP&DURAN (2008), existem três maneiras de evitar a disseminação de doenças infecciosas no rebanho, são elas a mudança do manejo de produção, o controle do ambiente de produção e a vacinação dos animais.

Os pesquisadores Woolhouse *et al*, (2014) propõem que o uso de antibióticos para a profilaxia seja substituído pelo uso de vacinas. Ele menciona o desenvolvimento de uma vacina para prevenir a infecção de suínos pelo bacilo *Lawsonia intracellularis*. Segundo Woolhouse *et al* (2014), a utilização da vacina possibilitou uma redução de 80% do consumo de oxitetraciclina, que era utilizada na profilaxia, e promoveu um aumento da produtividade (BAK& RATHJJEN, 2009 *apud* WOOLHOUSE M *et al*; 2014).

Os argumentos expostos indicam divergências sobre o uso do antibiótico para profilaxia e promoção do crescimento animal. No entanto, as diferentes perspectivas devem ser analisadas à luz de pelo menos três premissas fundamentais, são elas: (a) o risco que a resistência a antimicrobianos representa a saúde pública; (b) a importância do medicamento para o tratamento de doenças em humanos e animais; e, (c) a finalidade principal para o qual o medicamento foi desenvolvido.

A resistência a antimicrobianos é um problema que ameaça vida humana e animal. Sabe-se da importância dos antibióticos no tratamento de doenças tanto em humanos como em animais. Tendo conhecimento disto, deve-se preservar a eficácia desta classe de medicamentos para o tratamento de doenças. As outras finalidades de uso podem ser substituídas por outras alternativas, tais como a mudança do manejo, controle do ambiente de produção a aplicação de vacinas.

## 5.5 A estratégia de enfrentamento à resistência a antimicrobianos

Nesta seção, contemplando a quarta categoria analítica “Estratégia de Enfrentamento” (Quadro 4), são apresentadas as estratégias de enfrentamento a resistência a antimicrobianos no âmbito da produção animal.

Na presente revisão de escopo, foram identificados vinte e nove estudos que contemplam essa categoria analítica, os quais estão descritos no quadro 11.

Quadro 11- Artigos selecionados para a categoria analítica “Estratégia de enfrentamento”

Ano	Autores	Título
1999	Tollefson <i>et al</i>	Public health aspects of antibiotic resistance monitoring in the USA
2004	Doyran	Risk analysis of antibiotic resistance, Berlin, BfR, 10 -12 November 2003: Activities of the <i>códex alimentarius</i> commission related to antibiotic resistance
2004	Ângulo	Evidence of na association between use of antimicrobial agentes in food animals and antimicrobial resistance among bactéria isolated from

Ano	Autores	Título
		humans and the human health consequences of such resistance
2006	Nunnery&Ângulo	Public Health and policy
2007	Castanon	History of the use of antibiotic as growth promoter in european poultry feeds
2012	Benedict	Metrics for quantifying antimicrobial use in beef feedlots
2012	Carrique <i>et al</i>	Antimicrobial usage in chichken production in the Mekong delta of Vietnam
2013	Maron <i>et al</i>	Restriction on antimicrobial use in food animal production: Na international regulatory and economic survey antimicrobial use.
2013	Seal	Alternatives to antibiotics: a symposium on the challenges and solutions for animal production
2014	Garcia- Migura	Antimicrobial resistance of zoonotic and comensal bactéria in Europe: The missing link.
2015	Fridkin	Emerging infections program as surveillance for antimicrobial drug resistance.
2015	So <i>et al</i>	An integrated systems approach is needed to ensure the sustainability of antibiotic effectiveness for both humans and animals.
2015	Speksnijder	Reduction of veterinary antimicrobial use in the netherlands. The dutch success model
2015	Wolf	Is there such as thing as “One health”? Thinking about a more human world from perspective of cultura anthropology
2016	Lammie&Huges	Antimicrobial resistance, food, safety ando ne health: The need for convergence.
2016	Centner	Efforts to slacken antibiotic resistance: Labeling meat products from animals raised without antibiotics in the United States animals raises without antibiotic in the United States
2016	Centner T	Recent governmetn regulations in the United states seek to ensure the effectiveness of antibiotics by limitin their agricultural use
2016	Cook	Host- targeted approaches to managing animal health: old problems and new tools
2016	Van Cuong <i>et al</i>	Antimicrobial consumption in medicated feed in vietnamese pig and poultry production
2016	Dar Osman <i>et al</i>	Exploring the evidence base for national and regional policy interventions to combat resistance
2016	Queenan <i>et al</i>	A one health approach to antimicrobial resistane surveillance: is there a business case for it?
2016	Volkova& Demars,	Short history of regulations and approved indications of antimicrobial Drugs for food animals in the USA
2017	Alders	One health, veterinarians and the nexus between disease and food security
2017	Giubilini <i>et al</i>	Taxing meat: Taking responsibility for one’s contribution to antibiotic resistance.
2017	Lucey <i>et al</i>	One health education for future physicians in the pan- epidemic! Age of humans”
2017	Torres	<i>Eschericihia coli</i> diseases in Latin America – a “One health” multidisciplinary approach
2017	Waltner-Toews	Zoonoses one health and complexity wicked problemas and constructive conflite
2018	Boqvist	Food safety challenges ando ne health within Europe
2018	Schipp	Australian veterinarians- global challenges

Fonte: Elaboração própria.

O aumento da incidência da resistência a antimicrobianos chamou a atenção de diversos atores tais como políticos, funcionários governamentais, defensores da saúde pública e consumidores. Todos eles estão preocupados com a disseminação rápida de resistência a antimicrobianos e temem por uma era pós antibióticos (CENTER, 2016).

A resistência aos antimicrobianos é causada por diversos fatores que estão associados. Um desses fatores é o uso de antibióticos na produção animal (HOELZER, 2017). Logo, os atores estão preocupados com a relação entre o uso excessivo do medicamento em animais de produção e a disseminação de resistência a antimicrobianos para humanos (CENTER T, 2016).

Há divergências sobre magnitude da relação entre o uso de antibióticos na produção animal e a resistência a antimicrobianos em humanos (SPEKSNIJDER, 2015). Apesar da falta de consenso entre atores, inúmeros países implementaram políticas públicas para reduzir o consumo de antibióticos na produção animal.

A Inglaterra implementou a primeira estratégia de enfrentamento a resistência a antimicrobianos em 1969 (SPEKSNIJDER, 2015). Com base no Relatório Swann, o governo inglês baniu da produção animal alguns antibióticos importantes para a saúde humana, tais como a clortetraciclina, oxitetraciclina e penicilina. Ademais, o Estado inglês estabeleceu que para ter acesso aos antibióticos utilizados no tratamento ou profilaxia de doenças em animais seria necessária uma prescrição de um médico veterinário (KAHN, 2016).

Posteriormente, em 1986, a Suécia baniu o uso dos promotores de crescimento a base de antibióticos da produção animal (SPEKSNIJDER, 2015). A Dinamarca tomou a mesma decisão da Suécia e, além disso, implementou a política intitulada “Cartão amarelo”. A política teve como objetivo reduzir o uso de antibióticos na agropecuária por meio do estabelecimento de um limite máximo de consumo do medicamento durante um período de nove meses. Outra medida implementada foi o Programa Dinamarquês Integrado de Pesquisa e Monitoramento da Resistência a Antimicrobianos (DANMAP), que permitiu avaliar os efeitos das políticas implementadas (KAHN, 2016).

Outros países, como a Alemanha, baniram o uso de avoparicina como promotor de crescimento animal após identificarem cepas de *Enterococos spp* resistente à vancomicina em suínos e frangos. Posteriormente, a União Europeia proibiu o uso de alguns antibióticos específicos que eram utilizados para esta finalidade e, em 2006, foi estabelecido o banimento de todos os promotores de crescimento a base de antibióticos em todos os países membros da União Europeia. A decisão de banir os promotores de crescimento tomada pela Suécia e, posteriormente, por toda União Europeia foi fundamentada no princípio da precaução (HOELZER, 2017; SPEKSNIJDER, 2015;)

A revisão de escopo identificou um trabalho que mencionou a possibilidade do levantamento de uma barreira sanitária devido ao uso de antibióticos na promoção do crescimento animal (MARON *et al*, 2013). Esta evidência não será analisada pois foge do escopo da pesquisa. No entanto, este achado poderá ser utilizado para pesquisas futuras.

A partir dos artigos analisados o presente trabalho identificou que a estratégia de enfrentamento a resistência a antimicrobianos, é fundamentada em três eixos, são eles (1) a redução do consumo do medicamento na produção animal, (2) a vigilância epidemiológica e a (3) intersectorialidade entre as profissões (Saúde Única).

Entre as estratégias estabelecidas para **redução do consumo do medicamento na produção animal** estão a implementação de restrições para o uso do medicamento, a adoção de políticas de incentivo para redução do uso de antibiótico e o desenvolvimento de tecnologias preventivas (Quadro 12).

Quadro 12-Estratégias para redução do consumo de anitbióticos na produção animal

<b>Proposta</b>	<b>Autores</b>
Requisição de prescrição veterinária para acesso a antibióticos de uso animal.	Maron <i>et al.</i> (2013); Volkova (2017)
Banimento dos promotores de crescimento a base de antibióticos.	Castanon (2017)
Restrição do uso de alguns antibióticos na produção animal.	Speksnijder (2015)
Estabelecimento de limite de consumo de antibióticos para tratamento e profilaxia de doenças.	Maron <i>et al.</i> (2013)
Desenvolvimento de diretrizes terapêuticas para o uso de antibióticos.	Speksnijder (2015); Doyran (2004)
Desenvolvimento de um rótulo chamado “Sem o uso de antibióticos” para alimentos que foram produzidos sem a utilização do medicamento.	Center (2016); Cook (2016)
Imposição de taxas as carnes produzidas com o uso de antibióticos.	Giubilini <i>et al.</i> (2017)
Investimento em pesquisa de vacinas	Woolhouse <i>et al.</i> (2014); Seal (2013)
Investimento em pesquisa de meios de diagnóstico rápidos	Woolhouse <i>et al.</i> (2014)
Investimento em pesquisa de novas formas de manejo animal.	Sicho (2006)

Fonte: Elaboração própria.

A **vigilância epidemiológica** é fundamental no combate à resistência a antimicrobianos (DAR, OSMAN *et al*, 2016). Devido à ausência de conhecimento completo sobre o assunto, considera-se que há necessidade de desenvolver programas de vigilância epidemiológica para avaliar o consumo de antibióticos e a taxa de cepas bacterianas

resistentes em animais e humanos (NUNNERY, 2006; TOLLEFSON *et al*, 1999). Para avaliar a variável “consumo” é necessário utilizar uma unidade de medida padrão. O estudo de Benedict (2012) identificou que diversos atores acreditam que a Dose Diária Definida (DDD) é a unidade de medida apropriada para avaliar o consumo em larga escala.

A Dose Diária Definida é uma unidade de medida fixa que permite ao pesquisador analisar as tendências de consumo e comparar os diferentes padrões entre as populações avaliadas, independentemente das variáveis preço, moeda e embalagem (WHO,2018).

Os dados coletados servem de base para orientar a implementação de políticas públicas com objetivo de promover o uso racional do medicamento e reduzir as taxas de resistência a antimicrobianos (NUNNERY, 2006; TOLLEFSON *et al*, 1999). O trabalho de Garcia-Migura (2014) avaliou o consumo de antibióticos após a implementações de políticas públicas para o controle do consumo do medicamento. A revisão de escopo também identificou dois estudos que avaliaram o consumo de antibióticos por meio de estimativa estatística, são eles Van Cuong *et al* (2016) e Carrique-Mas *et al* (2015).

Já existem sistemas de vigilância da resistência a antimicrobianos entre eles, estão o Software de Vigilância da OMS (WHONET), *European Food – and Wateborne Diseases and Zoonosis Network* (FWD- NET); *National Animal Health Monitoring Diseases* (NAHMS); *Foodborne Diseases Active Surveillance Network* (FoodNet); *PulseNet* e *National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria* (NARMS) dos EUA, *Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance* (CIPARS), *Danish Program for surveillance of antimicrobial consumption and resistance in bacteria from animals, food and humans* (DANMAP); *Danish Veterinarian program* (VETSTAT) da Dinamarca, *Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance*(CAESAR) (LAMMIE&HUGGES, 2016).

A Dinamarca identificou a correlação entre o uso de antibióticos em animais e resistência a antimicrobianos a partir dos dados do programa de vigilância epidemiológica (DANMAP) (ÂNGULO F ,2004). Com base na informação adquirida por estes bancos de dados, foi possível elaborar respostas rápidas para enfrentar o problema.

Um exemplo disto foi o reconhecimento de um novo sorotipo 19A da cepa de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina pelo programa Americano *Surveillance for Antimicrobial Drug Resistance* (EIP). A partir dessa informação, o Conselho Consultivo de Práticas de Imunização Americano pode comunicar à indústria produtora de vacinas, que por sua vez desenvolveu uma nova vacina conjugada para população (FRIDKIN, 2015).



A resistência a antimicrobianos é um problema complexo pois existe inúmeros fatores causais associados (HOELZER,2017). Sendo assim, uma estratégia unilateral não seria suficiente para controlar o problema. Para enfrentar a resistência a antimicrobianos é necessária uma ação coordenada, colaborativa e intersetorial (SCHIPP,2018).

O conceito Saúde Única pressupõe uma relação entre a saúde humana, animal e o meio ambiente (BOQVIST *et al.*,2018). Fundamentado nesta premissa, a abordagem Saúde Única parte do pressuposto que para solucionar os problemas de saúde contemporâneo é necessária uma integração entre as diferentes áreas do conhecimento, tais como a medicina humana, veterinária, saúde pública, economia, ciências sociais e ecologia (BOQVIST S *et al.*, 2018). Sendo assim, os diferentes profissionais devem trabalhar em conjunto em nível local, nacional e global para promover saúde para os seres humanos, animais e o meio ambiente (ALDERS *et al.*,2017).

A revisão de escopo identificou dez artigos que mencionam o conceito Saúde Única como estratégia de enfrentamento a resistência a antimicrobianos, são eles Schipp (2018); Dar Osman (2016); Boqvist *et al.* (2018); Alders (2017); Lucey (2017); Waltner – Toews (2017); So *et al.* (2015); Alders (2017); Queenan (2016); Torres (2017); Wolf (2015).

A abordagem Saúde Única é fundamentada em um vasto referencial teórico e experiências práticas de trabalho em áreas como a ecologia, ciência política, filosofia da ciência e sociologia (WALTNER-TOEWS,2017). Estas escolas de pensamento acreditam que as atividades exercidas pelos seres humanos têm uma relação direta com a disseminação de doenças infecciosas pelo mundo (LUCEY,2017).

O departamento de Saúde Única do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) conclui que três de quatro doenças infecciosas são transmitidas de animais para seres humanos (LUCEY,2017). Esta relação entre a saúde animal e humana foi demonstrada em diversos casos, tais como a pandemia de gripe aviária, que ocorreu em decorrência do manejo de aves domésticas e silvestres (ALDERS, 2017). Tendo conhecimento disto, a abordagem Saúde Única acredita que estas epidemias podem ser previstas e evitadas a partir da compreensão da interconectividade entre a saúde animal, humana e o meio ambiente (LUCEY ,2017).

O conceito Saúde Única foi desenvolvido pelo veterinário Calvin W. Schwabe em 1984 (WOLF,2015). Embora ela tenha sido desenvolvida há quase três décadas, o conceito ganhou espaço no cenário global em 2014, quando foi lançada a Agenda Global de Segurança Sanitária (GHSA, do inglês *Global Health Security Agenda*) pela parceria entre OMS, FAO e OIE. O projeto teve como eixo estruturante o conceito Saúde Única e possui onze pacotes de

ação, dentre eles estão a resistência a antimicrobianos e as zoonoses (WOLF M,2015). A importância da estratégia Saúde Única no combate a doenças infecciosas também foi enfatizada no painel de alto nível da ONU realizado em 2016 (LUCEY,2017).

A resistência a antimicrobianos é um dos principais tópicos de discussão no campo de conhecimento da Saúde Única (BOQVIST S *et al*,2018). Segundo Waltner-Toews (2017), o uso do medicamento em animais é um dos fatores que tem promovido pressão seletiva nas bactérias, assim tornando-as resistentes aos antibióticos. Ademais, o autor também menciona a contribuição da cadeia global de produção de alimentos na disseminação de resistência a antimicrobianos por todo o mundo (Waltner-Toews, 2017).

O surgimento do conceito Saúde Única representa uma mudança de paradigma no combate as doenças infecciosas, pois ele é fundamentado na intersectorialidade das diferentes profissões. Mediante o sinergismo entre as diferentes áreas do conhecimento, a estratégia Saúde Única poderá acelerar as descobertas médicas e disseminar o conhecimento, dessa forma melhorando a educação e os cuidados em saúde e assim aperfeiçoando a eficácia da saúde pública (WOLF,2015).

A abordagem da Saúde Única é fundamental no combate à disseminação de resistência a antimicrobianos e para solucionar este problema é necessária uma ação multidisciplinar entre médicos, veterinários e especialistas em saúde ambiental (SO *et al*, 2015). Entre as profissões mencionadas destaca-se o papel do médico veterinário no combate à resistência a antimicrobianos. Os médicos veterinários têm um papel importante em nossa sociedade, pois eles cuidam da saúde e bem-estar dos animais domésticos e de produção, além de garantir a segurança dos alimentos consumidos pelos seres humanos, dessa forma evitando a disseminação de doenças infecciosas (SCHIPP,2018).

Os seres humanos e os animais compartilham os mesmos patógenos e doenças. Diante das semelhanças entre as espécies, se faz necessário integrar a medicina humana e animal e fortalecer a colaboração dessas disciplinas com outros setores, tais como a ciência ambiental e agricultura (SCHIPP, 2018). A formação de expertise em campos interdisciplinares é essencial para enfrentar problemas, como a resistência a antimicrobianos (SCHIPP, 2018).

O trabalho de Torres (2017) traz um exemplo de colaboração entre as profissões. Pesquisadores de diversos países da América Latina se uniram e desenvolveram uma rede de pesquisa chamada *Latin American Coalition for Escherichia coli Research* (LACER) (TORRES, 2017).

A rede de pesquisa sempre foi alinhada com o princípio da Saúde Única e se dedica a melhorar a saúde dos seres humanos e animais por meio de uma integração entre a medicina

humana, veterinária e a ciência ambiental (TORRES, 2017). Os principais objetivos da rede LACER é disseminar conhecimento científico entre laboratórios da região e treinar as próximas gerações de investigadores latino americanos. A primeira pesquisa realizada pela rede foi a infecção provocada pela bactéria E. coli e por meio da abordagem Saúde Única os pesquisadores pretendiam identificar formas de tratamento e prevenção à doença (TORRES, 2017).

Parte do objetivo desta revisão de escopo foi identificar as estratégias desenvolvidas para combater a resistência a antimicrobianos no âmbito da produção animal. Este trabalho não é capaz de avaliar a viabilidade das estratégias apresentadas. A partir dos resultados foi possível concluir que mesmo sem um consenso entre os atores, as estratégias foram implementadas com base no conhecimento atual sobre o problema. Diante da ameaça que a resistência a antimicrobianos representa à saúde humana, decidiu –se agir com base no princípio da precaução para evitar uma catástrofe futura.

Ainda não conhecemos o problema da resistência a antimicrobianos no seu todo e necessitamos de mais informações para compreender a magnitude da relação entre o uso de antibióticos em animais e a resistência a antimicrobianos em humanos. Sendo assim é necessário investir em um programa de vigilância epidemiológica para compreender melhor a resistência a antimicrobianos e guiar os próximos passos da estratégia de enfrentamento no âmbito da produção animal.

A resistência a antimicrobianos é um problema complexo e não é possível enfrentá-lo utilizando uma única estratégia. Para combater a resistência a antimicrobianos é necessária uma ação intersetorial que seja capaz de intervir em diversos pontos do problema. Sendo assim, os preceitos da Saúde Única são fundamentais no enfrentamento de AMR.

## **5.6 A resistência a antimicrobianos na agenda da Organização Mundial da Saúde**

Desde 1998, a OMS discute o tema “A relação entre o uso de antibióticos em animais e a resistência a antimicrobianos em humanos” nas Assembleias Mundiais da Saúde (AMS). Na primeira discussão sobre o tema foram citados no Relatório final fatores que promovem o aumento e disseminação da resistência a antimicrobianos. A aprovação de resoluções na AMS resulta em recomendações aos Estados membros da OMS e aponta uma agenda de trabalho para a própria OMS. No primeiro debate sobre a questão foi aprovada uma resolução que aconselhava aos governos diminuir o uso de antibióticos na produção animal e desenvolver

estratégias para reduzir o uso desses tipos de medicamentos para esta finalidade (WHO,1998a; WHO,1998b).

Fundamentada no consenso de especialistas, que se reuniram em oficinas científicas na década de 1990, a OMS publicou em 2001 a “Estratégia global para contenção da resistência a antimicrobianos”. A estratégia global de 2001 solicitava aos países que desenvolvessem políticas para promover o uso adequado de antibióticos em humanos e na produção animal. Além disso, recomendou-se que os Estados membros fortalecessem seus sistemas de saúde e de vigilância epidemiológica e estimulassem o desenvolvimento de novas vacinas e antibióticos (WHO, 2001).

O aumento da população mundial gerou o crescimento da demanda por alimentos de origem animal e para conseguir suprir a necessidade houve uma transformação do modelo de produção animal para a forma intensiva. O modelo de produção intensivo oferece um ambiente propício à disseminação de doenças infecciosas entre os animais, sendo então os antibióticos utilizados no tratamento e na prevenção de doenças, assim como para a promoção do crescimento animal. O uso do medicamento na produção animal promove uma pressão seletiva nas bactérias presentes nos animais, tornando-as resistentes contribuindo, portanto, para o aumento da incidência de microorganismos resistentes a antibióticos (WHO, 2001).

A hipótese de conexão entre a saúde humana e animal é baseada em evidências que relataram o aparecimento de cepas bacterianas resistentes a antibióticos em humanos após a introdução desses medicamentos na produção de alimentos de origem animal. Estudos demonstraram que o uso de fluoroquinolona na produção de frangos provocou o aumento da prevalência de resistência a fluoroquinolona em *Campilobacter spp* isoladas de carcaças de frangos e humanos infectados. Países como França, Alemanha, Irlanda, Países Baixos e Rússia relataram a diminuição de suscetibilidade a este antibiótico após a liberação de seu uso na produção animal (WHO,2001).

Outro problema relacionado ao uso excessivo de antibióticos na produção animal é o aumento da incidência de bactérias zoonóticas resistentes, como *Salmonella spp* e *Campilobacter spp*, já que a maioria das infecções humanas causadas por estes patógenos são transmitidas via consumo de alimento. Além de provocar impacto à saúde humana, o uso destes medicamentos na produção animal gera uma falta de confiança do público sobre a segurança alimentar desses alimentos (WHO,2001).

A estratégia global de 2001 também mencionou a preocupação com o aumento da incidência de doenças negligenciadas resistentes, como a tuberculose. Diante deste problema, a OMS propôs na estratégia global que os países membros promovessem o uso racional de

antibióticos e investissem em pesquisa e desenvolvimento de novas classes terapêuticas (WHO, 2001).

Associado ao problema de saúde pública, a resistência a antimicrobianos também gera um problema econômico, uma vez que pode levar ao aumento nos custos financeiros para o indivíduo, gastos como compra de medicamentos mais caros. Ademais, o problema pode levar à perda da produtividade humana, pois o paciente tende a ficar muito tempo hospitalizado, o que também favorece a disseminação da resistência a antimicrobianos em ambiente hospitalar (WHO, 2001).

A resistência a antimicrobianos é um problema complexo e ainda não se conhece todos os mecanismos e interações do mundo dos microrganismos. Apesar da incerteza científica, reconheceu-se a necessidade de se estabelecer uma estratégia de prevenção para evitar o aumento de incidência das infecções resistentes. Esta estratégia deveria ser baseada na intersetorialidade, ou seja, ela deveria envolver diferentes atores da sociedade, tais como veterinários, agricultores, farmacêuticos, médicos, consumidores e o governo (WHO, 2001).

Na AMS de 2005, o tema foi colocado em pauta no relatório da OMS, mas só foi abordada a ligação entre o uso racional do medicamento na medicina humana e o aumento de resistência a antimicrobianos (WHO,2005a; WHO,2005b). A relação entre o uso de antibióticos na produção animal e o aumento da resistência em humanos voltou a ser discutido na OMS apenas na conferência de 2014.

Na AMS de 2014, a abordagem da estratégia de enfrentamento intersetorial foi intitulada como “Saúde Única” pois ela propunha o envolvimento de atores do setor de medicina humana, veterinário, agricultura ambiente e consumidores. Naquele ano foi estabelecida a parceria da OMS com a FAO e OIE com o propósito de criar uma força tarefa global para combater a resistência a antimicrobianos (WHO, 2014a; WHO,2014b).

Desde 2001, as nações membros da OMS convocam os países para uma resposta global ao problema exposto e foi estabelecido que os Estados Membros seriam responsáveis por implementar as estratégias em seu território e que teriam a responsabilidade de desenvolver o sistema de vigilância epidemiológica e coordenar todos os setores envolvidos (WHO, 2001). Apesar do apelo no ano de 2001, com o desenvolvimento da Estratégia global, não houve uma aceitação ampla pelas nações já que, em 2014, dos 92 Estados membros somente 29 desenvolveram estratégias nacionais de enfrentamento, entre os quais 60% eram de países desenvolvidos e 20% países em desenvolvimento. Os técnicos da OMS defenderam que era fundamental que a estratégia fosse renovada e expandida para que ela conseguisse conter a ameaça global (WHO, 2014a; WHO,2014b).

Segundo a resolução final aprovada em 2014, os Estados Membros teriam o suporte dos técnicos da OMS para desenvolver suas estratégias. A organização iria reconhecer e investir em instituições locais capazes de fornecer serviços técnicos e liderança no combate à resistência a antimicrobianos. Além disso, a OMS se responsabilizou pela coleta e divulgação de dados para a elaboração de sistemas de vigilância tanto nacionais quanto regionais (WHO, 2014a; WHO,2014b).

A diretora geral da OMS, em 2014, solicitou aos Estados membros que eles comandassem a estratégia de contenção a resistência a antimicrobianos e que disponibilizassem recursos humanos e financeiros para pesquisa e desenvolvimento de tecnologias para auxiliar no enfrentamento do problema. Neste mesmo ano, a Diretor solicitou a criação de um comitê científico de especialistas no tema e que este desenvolvesse um plano global de enfrentamento com o objetivo de auxiliar as decisões da assembleia e assegurar que todos os países especialmente as nações pobres e em desenvolvimento fossem capazes de enfrentar a resistência a antimicrobianos (WHO, 2014a; WHO,2014b).

O plano global leva em conta toda a estratégia já elaborada e tem o propósito de avaliar por meio de indicadores os resultados obtidos e os impactos causados. Através de um constante monitoramento, espera-se que este plano desenvolva-se de acordo com a mudança do contexto e o conhecimento adquirido (WHO,2014a; WHO,2014c).

No ano de 2015, a resolução aprovada solicitou que todos os Estados Membros adaptassem o plano global de enfrentamento às suas prioridades nacionais e determinou que até a 70ª Assembleia mundial da Saúde todas as estratégias das nações estivessem alinhadas com o plano global da OMS (WHO,2015a). Naquele mesmo ano foram estabelecidos cinco princípios e objetivos estratégicos para nortear os países no desenvolvimento em seus planos de enfrentamento (Quadro 13) (WHO,2015c).

Quadro 13-Princípios e objetivos estratégicos desenvolvidos pelo Comitê Científico de especialistas da Organização Mundial da Saúde (OMS) no ano de 2015

<b>Princípios</b>	<b>Objetivo estratégicos</b>
Engajamento de toda a sociedade na Estratégia de enfrentamento “Saúde Única”	Melhorar o conhecimento e conscientização da sociedade sobre a resistência a antimicrobianos
Prevenção	Fortalecer o conhecimento e as evidências base por meio da vigilância
Acesso	Reduzir a incidência de infecção por meio de medidas de prevenção e higiene
Sustentabilidade	Otimizar o uso de antibióticos na saúde humana e animal
Alvos incrementais para implementação	Desenvolver modelos econômicos para o investimento sustentável

Fonte: Adaptado do Plano Global de enfrentamento de resistência a antimicrobianos de 2015.

O primeiro princípio pressupõe que a resistência a antimicrobianos afetará todos os setores (saúde humana e animal, agricultura, segurança alimentar e desenvolvimento econômico) independentemente das diferenças. Assim sendo, todos os atores devem participar da implementação do plano com o objetivo único de resguardar a efetividade dos antibióticos (WHO,2015c). A estratégia de enfrentamento intersectorial necessita da cooperação dos Ministérios da Saúde com outros setores administrativos das nações para ser implementada (WHO,2014a; WHO,2014b).

O princípio da prevenção estabelece que para controlar a disseminação de infecções bacterianas resistentes, é necessário investir em medidas que promovam a melhora da condição sanitária e a higiene da população. Partindo do pressuposto que os recursos são limitados, o investimento em estratégias de prevenção seria uma alternativa viável para combater a disseminação de resistência a antimicrobianos (WHO, 2015c).

O terceiro princípio pressupõe que as estratégias de combate a resistência a antimicrobianos devem garantir o acesso da população aos cuidados em saúde. Isto envolve uma série de dimensões, tais como o acesso ao medicamento, aos profissionais de saúde, meios de diagnóstico e informação em saúde (WHO,2015c).

O princípio da sustentabilidade considera que, para desenvolver um plano de enfrentamento à resistência a antimicrobianos, é necessário um investimento contínuo em recursos financeiro e técnico. A sustentabilidade deste investimento depende do compromisso político dos Estados membros e da colaboração internacional. Os recursos devem ser alocados para pontos estratégicos do plano, tais como vigilância epidemiológica, pesquisa científica, laboratórios, sistema de saúde humano e animal, legislação regulatória e formação profissional (WHO,2015c).

O quinto princípio determina que os países devem implementar de forma gradual suas estratégias direcionadas ao plano global, porém será permitido flexibilidades no mecanismo de monitoramento e na publicação de relatórios para que cada Estado possa definir e priorizar suas ações para atingir os cinco objetivos através de programas de conservação e manutenção (WHO,2015c).

A indústria de produção animal depende de antibióticos efetivos para produzir alimentos de origem animal e para garantir a segurança alimentar da população. No entanto, estes medicamentos devem ser utilizados de forma adequada na produção. Pensando nisto, a FAO, OIE, OMS e a comissão do “Codex Alimentarius” têm elaborado planos padronizados



para o enfrentamento a resistência a antimicrobianos sobre o risco da presença de patógenos resistentes em alimento de origem animal (WHO,2016a).

O “Codex Alimentarius” são padrões de diretrizes e códigos de práticas internacionais na produção de alimentos que garantem a segurança e qualidade dos produtos alimentícios comercializados pelo mundo. O Códex é elaborado por comitês de especialistas da FAO e da OIE e é utilizado como referência para padrões de segurança alimentar no acordo da Organização Mundial do Comércio (OMC) sobre medidas Sanitárias e Fitossanitárias (Acordo SPS). A recomendação para implementação dessas regras nos países é voluntária, embora os Estados Membros da OMC sejam regidos por essas regras, que são a base para solução de conflitos comerciais (CODEX ALIMENTARIUS,2017).

Na resolução da AMS de 2014, foi publicada uma nota anunciando o trabalho em conjunto com o Secretariado da ONU no desenvolvimento de um painel de alto nível com o objetivo de ampliar a consciência política e incentivar os atores a se engajar na estratégia de enfrentamento a resistência a antimicrobianos (WHO, 2014a). Posteriormente, em 2015 foi convocada uma reunião com os Estados Membros e a tripartite (OIE, FAO, OMS) e os secretários da ONU para elaborar o painel de alto nível, que seria realizado em 2016, e discutir sobre mecanismos de investimentos em países pobres e em desenvolvimento para que eles pudessem implementar o plano (WHO,2015a).

O painel de alto nível da ONU em 2016 deu ênfase à abordagem “Saúde Única” e na cooperação com outros setores e reconheceu que sem essa estratégia de enfrentamento a resistência a antimicrobianos causaria repercussões negativas na economia e na saúde pública. Além disso, foi decidido que a ONU desenvolveria um plano semelhante ao desenvolvido pela OMS e que incluiria os cinco princípios e estratégias estabelecidos pela OMS com o propósito de fortalecer o uso apropriado deste medicamento tanto na medicina humana quanto na veterinária. Também foi citado a necessidade de os bancos de investimento financiarem as estratégias nacionais de acordo com as prioridades de cada Nação (ONU, 2016).

Até a 70ª Assembleia Mundial da Saúde, 67 países tinham desenvolvido suas estratégias de enfrentamento e 62 ainda estavam desenvolvendo. Quase todos os planos apresentados na assembleia eram fundamentados na abordagem “Saúde Única”. Nesta mesma reunião foi anunciado que a OMS estava desenvolvendo um guia terapêutico de antibióticos voltado para a produção animal e agricultura com o propósito de proteger a saúde pública (WHO, 2017b).

Apesar de a discussão dos relatórios de 2016 e 2017 não ter sido aprovada para a resolução, a OMS lançou recentemente orientações sobre o uso de antibióticos importantes



para a saúde humana na produção animal e práticas que podem ser adotadas no sistema de produção (WHO,2017c), conforme sintetizado no Quadro 14.

Quadro 14-Orientações sobre o uso de antibióticos importantes para a saúde humana na produção animal

<b>Orientações</b>	<b>Melhores práticas</b>
1° Redução de todas as classes de antibióticos importantes para a saúde humana na produção animal.	1° Novos antibióticos desenvolvidos para o uso humano devem ser considerados criticamente importante para a saúde humana.
2° Os antibióticos importantes para a saúde humana não devem ser utilizados para promover o crescimento animal.	2° Medicamentos que são importantes para a saúde humana e que não são utilizados na produção animal não devem ser utilizados para este fim no futuro
3° Os antibióticos importantes para saúde humana não devem ser utilizados na produção animal para prevenção de doenças infecciosas que não foram diagnosticadas.	
4° Os antibióticos criticamente importante para a medicina humana não devem ser utilizados no controle da disseminação de doenças dentro da produção animal.	
5° Os antibióticos classificados como criticamente importante (Alta prioridade) para medicina humana não deve ser utilizados no tratamento de animais.	

Fonte: Adaptado de Orientações sobre o uso de antibióticos importantes para a saúde humana na produção animal.

As recomendações dos especialistas da OMS são fundamentadas nos resultados de análises das evidências científicas descobertas ao longo do tempo. As pesquisas que envolvem o mecanismo de transferência horizontal de genes indicam que a utilização de antibióticos na produção animal exerce o efeito de pressão seletiva sobre as bactérias que se tornam resistentes e podem ser transmitidas para o ambiente e o ser humano. Os achados também revelaram que o uso restrito dos antibióticos na produção animal diminuiu a prevalência de resistência a antimicrobianos em alimentos e diminuiu a possibilidade de transmissão desta resistência para os humanos. Baseado nos resultados de experimentos que relacionaram o aumento de resistência a antimicrobianos nos animais ao uso de promotores de crescimento a base de antibiótico, a OMS recomendou que os países restringissem o uso desses medicamentos para esta finalidade (WHO,2017c).

A OMS sugeriu que as classes de antibióticos importantes para a saúde humana fossem resguardadas do uso na produção animal para prevenir doenças infecciosas que não foram diagnosticadas. A orientação fundamentou-se em experiências de países que seguiram as recomendações e conseguiram reduzir a taxa de resistência a antimicrobianos e preservar o bem-estar animal. No entanto, a OMS faz uma ressalva caso o médico veterinário julgar necessário o uso baseado em exames de cultura e testes de sensibilidade. Caso os antibióticos sejam necessários, o profissional deve utilizar primeiro os medicamentos que são menos importantes para a saúde humana. O uso dos antibióticos criticamente importantes só será recomendado se o patógeno for identificado mediante os testes de cultura e suscetibilidade bacteriana (WHO,2017c).

A quarta e quinta (Quadro 14) recomendações são condicionais, pois as evidências que fundamentam a recomendação são de baixa qualidade. No entanto, a OMS ressalta que as consequências negativas para a produção e o bem-estar animal são baixas ou nulas. Muitos países implementaram estas orientações com êxito, o que certifica sua viabilidade (WHO,2017c).

Além das orientações, foi aconselhado a todos os países que adotassem práticas para preservar os antibióticos utilizados em último recurso no tratamento humano. A instituição recomendou aos Estados Membros que não utilizassem novos antibióticos desenvolvidos na produção animal e que os antibióticos atuais que não são utilizados não deveriam ser utilizados no futuro. Apesar de não existir evidências sobre os possíveis efeitos futuros que o uso de novas classes terapêuticas utilizadas nos animais possa exercer sobre a saúde humana, a instituição fez esta recomendação baseado na opinião dos especialistas e nas evidências científicas demonstradas nos estudos. Além disso, estas recomendações estão de acordo com as declarações feitas pela OIE (WHO,2017c).

Todas as sugestões feitas podem ser implementadas por todos os países uma vez que elas não são influenciadas pelas diferenças regionais, de renda e ambientais. Entretanto, reconhece-se que para implementar este plano em países em desenvolvimento é necessário que os produtores sejam assistidos por profissionais para conseguir reduzir o consumo de antibióticos, melhorar as estratégias de prevenção de doenças no rebanho e para realizar testes de cultura e suscetibilidade. Por último, a OMS recomenda às nações que monitorem o uso de antibióticos na produção de alimentos de origem animal com a finalidade de avaliar o impacto dessas diretrizes na utilização de antibióticos (WHO,2017c).

O debate e negociação entre os Estados Membros nas Assembleias Mundiais de Saúde influenciaram as decisões tomadas pelo Estado brasileiro. Em 2017, a ANVISA publicou seu

plano de enfrentamento à resistência a antimicrobianos, fundamentado no conceito Saúde Única. Posteriormente, em 2018, o Ministério da Saúde e o Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) publicaram suas estratégias de enfrentamento baseado no mesmo princípio (ANVISA,2017; MAPA,2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE,2018).

## **6- Considerações finais e recomendações**

A revisão de escopo realizada abrangeu desde os estudos que caracterizavam o problema investigado – a relação entre o uso de antibióticos em animais e a resistência em humanos – até as diferentes estratégias de enfrentamento à resistência a antimicrobianos adotadas por alguns países e as perspectivas de diferentes atores em relação a estas estratégias. Também buscou categorizar as diferentes metodologias e desenhos de estudo adotadas para investigação do problema.

Diversos pesquisadores reconhecem a relação entre o uso de antibióticos em animais e a resistência a antimicrobianos em humanos. No entanto, ainda não há um consenso entre os atores da sociedade sobre a relação entre a saúde animal e humana, no que diz respeito a resistência a antimicrobianos e nem sobre a magnitude dessa relação.

Em meio ao debate sobre o problema, os diferentes atores utilizam diversos argumentos para fundamentar as suas opiniões. De um lado, alguns acadêmicos acreditam que há evidências científicas suficientes para propor o banimento do uso em animais desses medicamentos para certas finalidades; do outro, alguns atores acreditam que não se deve intervir sem antes analisar o risco que o uso do medicamento em animais causa à saúde humana e avaliar o custo–benefício de se implementar certas restrições de uso desta classe de medicamento.

A vigilância epidemiológica foi identificada como fundamental para desvendar as lacunas de conhecimento. Por meio da coleta de dados do consumo do medicamento na produção animal e a incidência de resistência a antimicrobianos em humanos seria possível quantificar a relação e avaliar o efeito da implementação de uma política pública. Sendo assim, é necessário investir em um programa de vigilância epidemiológica contínua para obter informações sobre a relação entre a saúde animal e humana, no que diz respeito à resistência.

A resistência a antimicrobianos têm diversas causas, e para combater este problema alguns atores recomendam utilizar uma estratégia intersetorial que aborde diferentes pontos do problema, controlando o consumo do medicamento em seres humanos e animais e diminuindo a poluição do meio ambiente. Na revisão de escopo a abordagem “Saúde Única” apareceu em vários estudos como uma estratégia de enfrentamento a resistência a antimicrobianos, tendo como princípio a intersetorialidade das profissões e a relação entre a saúde humana, animal e o meio ambiente e a integração de disciplinas e campos da prática.

A OMS desenvolveu o primeiro plano de ação global para o enfrentamento a resistência a antimicrobianos em 2001. Em 2014, foi aprovada uma resolução na qual os

Estados Membros incorporaram o conceito de Saúde Única, resultando entre outros, na efetivação de uma parceria entre OMS, FAO e OIE para combater a resistência a antimicrobianos em diversos setores, inclusive na produção animal. Ademais, percebe-se que diversos países membros destas instituições, tais como o Brasil, desenvolveram planos nacionais de enfrentamento ao problema. A partir disto, conclui-se que a relação entre a saúde humana e animal, no que diz respeito a resistência a antimicrobianos é reconhecida por diversos países e instituições como um problema de saúde pública e, que as lacunas de conhecimento não foram barreiras para a implementação destas estratégias, pois elas foram implementadas com base no conhecimento atual sobre o problema.

No debate sobre os efeitos provocados à saúde humana por atividades ou uso de produtos sempre há controvérsia baseadas em diferentes argumentos científicos e interesses econômicos. As lacunas de conhecimento alegada por alguns atores não impede que seja implementado uma estratégia de enfrentamento, pois há evidências suficientes para tomada de decisão. Diante da ameaça que a resistência a antimicrobianos representa a saúde humana, deve-se dar prioridade aos interesses da saúde pública.

## 7 - Referências Bibliográficas

AARESTRUP, F.M.; DURAN, C.O; BURCH, DG. Antimicrobial resistance in swine production. **Animal Health Research Reviews**, v. 9, n. 2, p. 135-148, 2008.

AARESTRUP, F.M; WEGENER, H.C. The effects of antibiotic usage in food animals on the development of antimicrobial resistance of importance for humans in *Campylobacter* and *Escherichia coli*. **Microbes and infection**, v. 1, n. 8, p. 639-644, 1999.

AARESTRUP, FM. Association between the consumption of antimicrobial agents in animal husbandry and the occurrence of resistant bacteria among food animals. **International journal of antimicrobial agents**, v. 12, n. 4, p. 279-285, 1999.

ABAY, S *et al.* Genetic diversity and antibiotic resistance profiles of *Campylobacter jejuni* isolates from poultry and humans in Turkey. **International journal of food microbiology**, v. 178, p. 29-38, 2014.

ACHILLADELIS, B. The dynamics of technological innovation: The sector of antibacterial medicines. **Research Policy**, v. 22, n. 4, p. 279–308, 1993.

ADZITEY, Frederick. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* isolated from beef and its related samples in Techiman municipality of Ghana. 2015.

Agencia Brasileira de Vigilância Sanitária. **Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde**. Brasília, DF, 2017.

AHMED, AM; SHIMABUKURO, H; SHIMAMOTO, T. Isolation and molecular characterization of multidrug-resistant strains of *Escherichia coli* and *Salmonella* from retail chicken meat in Japan. **Journal of food science**, v. 74, n. 7, p. 405-410, 2009.

AKBAR, A; ANAL, A.K. Prevalence and antibiogram study of *Salmonella* and *Staphylococcus aureus* in poultry meat. **Asian Pacific journal of tropical biomedicine**, v. 3, n. 2, p. 163, 2013.

AL-BAHRY, S. N. *et al.* *Escherichia coli* tetracycline efflux determinants in relation to tetracycline residues in chicken. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 6, n. 9, p. 718-722, 2013.

ALDERS, R. *et al.* One Health, veterinarians and the nexus between disease and food security. **Australian veterinary journal**, v. 95, n. 12, p. 451-453, 2017.

ALLEN, H. K.; STANTON, T .B. Altered egos: antibiotic effects on food animal microbiomes. **Annual review of microbiology**, v. 68, p. 297-315, 2014.

ÁLVAREZ-FERNÁNDEZ, E *et al.* Prevalence and antimicrobial resistance of *Salmonella* serotypes isolated from poultry in Spain: comparison between 1993 and 2006. **International Journal of Food Microbiology**, v. 153, n. 3, p. 281-287, 2012.

ANGULO, F. J.; NARGUND, V. N.; CHILLER, T. C. Evidence of an association between use of anti-microbial agents in food animals and anti-microbial resistance among bacteria isolated from humans and the human health consequences of such resistance. **Journal of Veterinary Medicine, Series B**, v. 51, n. 8-9, p. 374-379, 2004.

ANGULO, F. J.; NUNNERY, J. A.; BAIR, H. D. Antimicrobial resistance in zoonotic enteric pathogens. **Revue Scientifique et Technique-Office International des Epizooties**, v. 23, n. 2, p. 485-496, 2004.

- ANTUNES, P.; MACHADO, J.; PEIXE, L. Illegal use of nitrofurans in food animals: contribution to human salmonellosis? **Clinical microbiology and infection**, v. 12, n. 11, p. 1047-1049, 2006.
- ANTUNES, P *et al.* Salmonellosis: the role of poultry meat. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 22, n. 2, p. 110-121, 2016.
- ARKSEY, H; O'MALLEY, L. Scoping studies: towards a methodological framework. **International journal of social research methodology**, v. 8, n. 1, p. 19-32, 2005.
- ARLET, G *et al.* Salmonella resistant to extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology. **Microbes and Infection**, v. 8, n. 7, p. 1945-1954, 2006.
- ARVANITIDOU, M. *et al.* Antimicrobial resistance and R-factor transfer of salmonellae isolated from chicken carcasses in Greek hospitals. **International journal of food microbiology**, v. 40, n. 3, p. 197-201, 1998.
- BADARO, ANDEIRA CATIA LEAL. **Qualidade de carcaças de frango de abatedouros do estado de minas gerais ocorrência de campilobacter jejuni e perfil de resistência a antimicrobianos**. Viçosa, MG:2014. Originalmente apresentada como Tese de doutorado, Universidade Federal de Viçosa,2014
- BAHR ARIAS, M.V; DANTAS DE MAIO CARRILHO, C. M. Resistência antimicrobiana nos animais e no ser humano. Há motivo para preocupação? **Semina: Ciências Agrárias**, v. 33, n. 2, 2012.
- BELANGER, A. E.; SHRYOCK, T. R. Macrolide-resistant Campylobacter: the meat of the matter. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 60, n. 4, p. 715-723, 2007.
- BENEDICT, K. M. *et al.* Metrics for quantifying antimicrobial use in beef feedlots. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 53, n. 8, p. 841, 2012.
- BENGTSSON, B; GREKO, C. Antibiotic resistance—consequences for animal health, welfare, and food production. **Upsala journal of medical sciences**, v. 119, n. 2, p. 96-102, 2014.
- BERTRAND, S *et al.* Clonal emergence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (CTX-M-2)-producing Salmonella enterica serovar Virchow isolates with reduced susceptibilities to ciprofloxacin among poultry and humans in Belgium and France (2000 to 2003). **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n. 8, p. 2897-2903, 2006.
- BEZERRA, W. G. A. *et al.* Antibióticos no setor avícola: uma revisão sobre a resistência microbiana. **Archivos de zootecnia**, v. 66, n. 254, p. 301-307, 2017.
- BOQVIST, S; SÖDERQVIST, K; VÅGSHOLM, I. Food safety challenges and One Health within Europe. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 60, n. 1, p. 1, 2018.
- BOUSOVA, K ; SENYUVA, H; MITTENDORF, K. Quantitative multi-residue method for determination antibiotics in chicken meat using turbulent flow chromatography coupled to liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1274, p. 19-27, 2013.
- BRASIL. Decreto –lei nº 8448, de 6 de maio de 2015. Brasília, DF, 2015Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/>. Acesso em novembro de 2017
- BYWATER, R. J. Identification and surveillance of antimicrobial resistance dissemination in animal production. **Poultry science**, v. 84, n. 4, p. 644-648, 2005.

CAMPOS, Ana Claudia Faria Borges de. **Resistência antimicrobiana de cepas de Enterococcus isoladas de carcaças de frango comercializadas no Distrito Federal**. Brasília, DF, 2012. Originalmente apresentada como dissertação de mestrado, Universidade De Brasilia,2012.

CAMPOS, C B *et al.* Prevalence and genotypes of extended spectrum beta-lactamases in Enterobacteriaceae isolated from human stool and chicken meat in Hamburg, Germany. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 304, n. 5-6, p. 678-684, 2014.

CARDINALE, E *et al.* Epidemiological analysis of Salmonella enterica ssp. enterica serovars Hadar, Brancaster and Enteritidis from humans and broiler chickens in Senegal using pulsed-field gel electrophoresis and antibiotic susceptibility. **Journal of applied microbiology**, v. 99, n. 4, p. 968-977, 2005.

CARDINALE, E *et al.* Genetic characterization and antibiotic resistance of Campylobacter spp. isolated from poultry and humans in Senegal. **Journal of applied microbiology**, v. 100, n. 1, p. 209-217, 2006.

CARRAMINANA, J. J *et al.* High prevalence of multiple resistance to antibiotics in Salmonella serovars isolated from a poultry slaughterhouse in Spain. **Veterinary Microbiology**, v. 104, n. 1-2, p. 133-139, 2004.

CARRETERO, V ; BLASCO, C ; PICÓ, Y. Multi-class determination of antimicrobials in meat by pressurized liquid extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1209, n. 1-2, p. 162-173, 2008.

CARRIQUE-MAS, J. J *et al.* Antimicrobial usage in chicken production in the Mekong Delta of Vietnam. **Zoonoses and public health**, v. 62, p. 70-78, 2015.

CASTANON, J. I. R. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. **Poultry science**, v. 86, n. 11, p. 2466-2471, 2007.

CENTNER, T. J. Efforts to slacken antibiotic resistance: Labeling meat products from animals raised without antibiotics in the United States. **Science of the Total Environment**, v. 563, p. 1088-1094, 2016.

CENTNER, T J. Recent government regulations in the United States seek to ensure the effectiveness of antibiotics by limiting their agricultural use. **Environment international**, v. 94, p. 1-7, 2016.

CETINKAYA, F. *et al.* Determination of tetracycline residues in chicken meat by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Food Additives and Contaminants: Part B**, v. 5, n. 1, p. 45-49, 2012.

CHAISATIT, C *et al.* Molecular characterization of antibiotic-resistant bacteria in contaminated chicken meat sold at supermarkets in Bangkok, Thailand. **Japanese journal of infectious diseases**, v. 65, n. 6, p. 527-534, 2012.

CHANTZIARAS, I *et al.* Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals: a report on seven countries. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 3, p. 827-834, 2013.

CHEN, M. H. *et al.* Contamination of Salmonella Schwarzengrund cells in chicken meat from traditional marketplaces in Taiwan and comparison of their antibiograms with those of the human isolates. **Poultry science**, v. 89, n. 2, p. 359-365, 2010.



- CHEN, M H *et al.* Pulsed field gel electrophoresis (PFGE) analysis for multidrug resistant *Salmonella enterica* serovar Schwarzengrund isolates collected in six years (2000–2005) from retail chicken meat in Taiwan. **Food microbiology**, v. 28, n. 3, p. 399-405, 2011.
- CHOI, J .M; WOO, G. J. Molecular characterization of high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis* from chicken meat in Korea. **International journal of food microbiology**, v. 165, n. 1, p. 1-6, 2013.
- CHON, J. W *et al.* High occurrence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Salmonella* in broiler carcasses from poultry slaughterhouses in South Korea. **Foodborne pathogens and disease**, v. 12, n. 3, p. 190-196, 2015.
- CLOECKAERT, A *et al.* Occurrence of a *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium DT104-Like Antibiotic Resistance Gene Cluster Including the *thfI* Gene in *S. enterica* Serovar Agona. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 44, n. 5, p. 1359-1361, 2000.
- COAN, Marina Manrique. **Detecção de genes codificadores de resistência a antimicrobianos de importância clínica em amostras de carne de frango**. São Paulo, SP: 2014. Originalmente apresentada como dissertação de mestrado,. USP.2014.
- Codex Alimentarius: International Food Standards. **About Codex Alimentarius**. Disponível em: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/about-codex/en/>. Acesso em novembro de 2017.
- COLE, D; TODD, L; WING, S. Concentrated swine feeding operations and public health: a review of occupational and community health effects. **Environmental health perspectives**, v. 108, n. 8, p. 685-699, 2000.
- COLLIGNON, P., WEGENER, H. C., BRAAM, P & BUTLER, C. D. The routine use of antibiotics to promote animal growth does little to benefit protein undernutrition in the developing world. **Clinical infectious diseases**, v. 41, n. 7, p. 1007-1013, 2005.
- COLLIGNON, P. Antibiotic resistance: are we all doomed? **Internal medicine journal**, v. 45, n. 11, p. 1109-1115, 2015.
- COOK, M. E. *et al.* Host-targeted approaches to managing animal health: old problems and new tools. **Domestic animal endocrinology**, v. 56, p. S11-S22, 2016.
- CORCORAN, D. *et al.* Antimicrobial resistance profiling and fla-typing of Irish thermophilic *Campylobacter* spp. of human and poultry origin. **Letters in applied microbiology**, v. 43, n. 5, p. 560-565, 2006.
- COSTA, Maria João da Silva. **Caracterização dos genes de resistência aos macrólidos e estreptograminas em *Enterococcus* sp. isolados de frangos para consumo humano**. Porto, Portugal,2004. Originalmente apresentada como dissertação de mestrado, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 2004.
- COTA-RUBIO, E *et al.* Resistência a antibióticos de cepas bacterianas aisladas de animales destinados al consumo humano. **RelbCi**, v. 1, n. 1, p. 75-85, 2014.
- CUMMINGS, T. S. Stakeholder position paper: Poultry. **Preventive veterinary medicine**, v. 73, n. 2-3, p. 209-212, 2006.
- DAHAL, R; UPADHYAY, A; EWALD, B. One Health in South Asia and its challenges in implementation from stakeholder perspective. **Veterinary Record**, -v.104189, p 1-6,2017.

- DAMBROSIO, A. *et al.* *Escherichia coli* O26 in minced beef: prevalence, characterization and antimicrobial resistance pattern. **International journal of food microbiology**, v. 118, n. 2, p. 218-222, 2007.
- DAN, S. D *et al.* Antibiotic susceptibility and prevalence of foodborne pathogens in poultry meat in Romania. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 9, n. 01, p. 035-041, 2015.
- DAR, O. A. *et al.* Exploring the evidence base for national and regional policy interventions to combat resistance. **The Lancet**, v. 387, n. 10015, p. 285-295, 2016.
- DAVIES, R.; ROBERTS, T. A. Antimicrobial susceptibility of enterococci recovered from commercial swine carcasses: effect of feed additives. **Letters in applied microbiology**, v. 29, n. 5, p. 327-333, 1999.
- DAVIS, M A.; HANCOCK, D. D.; BESSER, T. E. Multiresistant clones of *Salmonella enterica*: The importance of dissemination. **The Journal of laboratory and clinical medicine**, v. 140, n. 3, p. 135–141, set. 2002.
- DE JONG, A; STEPHAN, B; SILLEY, P. Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* and *Salmonella* from healthy livestock and poultry in the EU. **Journal of applied microbiology**, v. 112, n. 2, p. 239-245, 2012.
- DHANJI, H *et al.* Cephalosporin resistance mechanisms in *Escherichia coli* isolated from raw chicken imported into the UK. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 65, n. 12, p. 2534-2537, 2010.
- DOGRU, A; Kasimoglu; A, Naim Deniz; GENÇAY, Y.E. Serotype identification and antimicrobial resistance profiles of *Salmonella* spp. isolated from chicken carcasses. **Tropical animal health and production**, v. 42, n. 5, p. 893-897, 2010.
- DONOGHUE, D. J. Antibiotic residues in poultry tissues and eggs: human health concerns. **Poultry Science**, v. 82, n. 4, p. 618-621, 2003.
- DOYRAN, S. H. Risk Analysis of Antibiotic Resistance, Berlin, BfR, 10–12 November 2003: Activities of the Codex Alimentarius Commission Related to Antibiotic Resistance. **Journal of Veterinary Medicine, Series B**, v. 51, n. 8-9, p. 408-410, 2004.
- DUTIL, L *et al.* Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada. **Emerging infectious diseases**, v. 16, n. 1, p. 48, 2010.
- European Centre for Disease Prevention and Control. **Antimicrobial Resistance and Health Care associated infection programme**. Disponível em: <https://ecdc.europa.eu/en> Acesso em setembro de 2018.
- EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). Foodborne antimicrobial resistance as a biological hazard-Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards. **EFSA Journal**, v. 6, n. 8, p. 765, 2008.
- FEDORKA-CRAY, P. J. MICROORGANISMS AND RESISTANCE TO ANTIBIOTICS, THE UBIQUITY OF. **Antibiotic Resistance by Microorganisms**. 2014.
- FIGUEIREDO, R *et al.* Antimicrobial resistance and extended-spectrum  $\beta$ -lactamases of *Salmonella enterica* serotypes isolated from livestock and processed food in Portugal: an update. **Foodborne pathogens and disease**, v. 12, n. 2, p. 110-117, 2015.
- FLEEMING A. Penicillin. Nobel Lecture. The Nobel Prize. 1945. Disponível em: <https://www.nobelprize.org>. Acesso em março de 2018.

- FREITAS, A; BARBOSA, J; RAMOS, F. Multi-residue and multi-class method for the determination of antibiotics in bovine muscle by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. **Meat science**, v. 98, n. 1, p. 58-64, 2014.
- FRIDKIN, S. K. *et al.* Emerging Infections Program as surveillance for antimicrobial drug resistance. **Emerging infectious diseases**, v. 21, n. 9, p. 1578, 2015.
- FURUKAWA, I *et al.* Prevalence and characteristics of Salmonella and Campylobacter in retail poultry meat in Japan. **Japanese journal of infectious diseases**, v. 70, n. 3, p. 239-247, 2017.
- GARCIA-MIGURA, L *et al.* Antimicrobial resistance of zoonotic and commensal bacteria in Europe: the missing link between consumption and resistance in veterinary medicine. **Veterinary Microbiology**, v. 170, n. 1-2, p. 1-9, 2014.
- GIUBILINI, A *et al.* Taxing Meat: Taking Responsibility for One's Contribution to Antibiotic Resistance. **Journal of Agricultural and Environmental Ethics**, v. 30, n. 2, p. 179-198, 2017.
- GOMES, Danielle de Moraes. **Resíduos de antibióticos promotores de crescimento em produtos de origem animal**. Brasília, DF, 2009. Originalmente apresentada como trabalho de conclusão de curso, Universidade de Brasília, 2009.
- GONZÁLEZ-HEIN, G *et al.* Análisis molecular de la resistencia a fluoroquinolonas y macrólidos en aislados de Campylobacter jejuni de humanos, bovinos y carne de ave. **Revista chilena de infectología**, v. 30, n. 2, p. 135-139, 2013.
- GRACE, Delia. Review of evidence on antimicrobial resistance and animal agriculture in developing countries. 2015.
- GRANT, M. J.; BOOTH, A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. **Health Information & Libraries Journal**, v. 26, n. 2, p. 91-108, 2009.
- GREIG, J. *et al.* A scoping review of the role of wildlife in the transmission of bacterial pathogens and antimicrobial resistance to the food chain. **Zoonoses and public health**, v. 62, n. 4, p. 269-284, 2015.
- GUYARD-NICODÈME, M *et al.* Prevalence and characterization of Campylobacter jejuni from chicken meat sold in French retail outlets. **International journal of food microbiology**, v. 203, p. 8-14, 2015.
- HABIB, I *et al.* Clonal population structure and antimicrobial resistance of Campylobacter jejuni in chicken meat from Belgium. **Applied and environmental microbiology**, v. 75, n. 13, p. 4264-4272, 2009.
- HAN, K *et al.* Prevalence, genetic diversity, and antibiotic resistance patterns of Campylobacter jejuni from retail raw chickens in Korea. **International Journal of Food Microbiology**, v. 114, n. 1, p. 50-59, 2007.
- HARADA, K; ASAI, T. Role of antimicrobial selective pressure and secondary factors on antimicrobial resistance prevalence in *Escherichia coli* from food-producing animals in Japan. **BioMed Research International**, v. 2010, 2010.
- HOCKENHULL, J *et al.* Antimicrobial use in food-producing animals: a rapid evidence assessment of stakeholder practices and beliefs. 2017.

- HOELZER, K *et al.* Antimicrobial drug use in food-producing animals and associated human health risks: what, and how strong, is the evidence?. **BMC veterinary research**, v. 13, n. 1, p. 211, 2017.
- HORIE, M *et al.* Simultaneous determination of five macrolide antibiotics in meat by high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 812, n. 1-2, p. 295-302, 1998.
- HU, Y ; GAO, G. F.; ZHU, B. The antibiotic resistome: gene flow in environments, animals and human beings. **Frontiers of medicine**, v. 11, n. 2, p. 161-168, 2017.
- HYEON, J. Y *et al.* Prevalence, antibiotic resistance, and molecular characterization of Salmonella serovars in retail meat products. **Journal of food protection**, v. 74, n. 1, p. 161-166, 2011.
- IMRAN, M *et al.* LC–MS/MS based method development for the analysis of florfenicol and its application to estimate relative distribution in various tissues of broiler chicken. **Journal of Chromatography B**, v. 1063, p. 163-173, 2017.
- JANSEN, L.J.M *et al.* The analysis of tetracyclines, quinolones, macrolides, lincosamides, pleuromutilins, and sulfonamides in chicken feathers using UHPLC-MS/MS in order to monitor antibiotic use in the poultry sector. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 409, n. 21, p. 4927-4941, 2017.
- JARADAT, Z. W. *et al.* Comparative analysis of virulence and resistance profiles of Salmonella Enteritidis isolates from poultry meat and foodborne outbreaks in northern Jordan. **Virulence**, v. 5, n. 5, p. 601-610, 2014
- Jl, X *et al.* Antibiotic resistance gene abundances associated with antibiotics and heavy metals in animal manures and agricultural soils adjacent to feedlots in Shanghai; China. **Journal of hazardous materials**, v. 235, p. 178-185, 2012.
- JIM O'NEILL. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Review on Antimicrobial Resistance.2016.
- JOHNSEN, P. J. *et al.* Factors affecting the reversal of antimicrobial-drug resistance. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 9, n. 6, p. 357-364, 2009.
- JU, W *et al.* Non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in retail ground beef and pork in the Washington DC area. **Food microbiology**, v. 32, n. 2, p. 371-377, 2012.
- JUPP, Victor. **The Sage dictionary of social research methods**.[S.I.]: Sage, 2006.p.
- KAAE, S.; MALAJ, A.; HOXHA, I. Antibiotic knowledge, attitudes and behaviours of Albanian health care professionals and patients – a qualitative interview study. **Journal of Pharmaceutical Policy and Practice**, v. 10, n. 1, dez. 2017.
- KAHN, L.W. **One health and the politic of antimicrobial resistance**.[Baltimore]: John Hopkins University Press, 2016.
- KIMERA, Z. I. *et al.* Determination of oxytetracycline residues in cattle meat marketed in the Kilosa district, Tanzania. **Onderstepoort Journal of Veterinary Research**, v. 82, n. 1, p. 01-05, 2015.
- KOGA, V. L. *et al.* Comparison of antibiotic resistance and virulence factors among *Escherichia coli* isolated from conventional and free-range poultry. **BioMed research international**, v. 2015, 2015.

- KOLUMAN, A; DIKICI, A. Antimicrobial resistance of emerging foodborne pathogens: status quo and global trends. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 39, n. 1, p. 57-69, 2013.
- LAMMIE, S. L.; HUGHES, J .M. Antimicrobial resistance, food safety, and one health: the need for convergence. **Annual review of food science and technology**, v. 7, p. 287-312, 2016.
- LARKIN, C. *et al.* Antibiotic resistance of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from hog, beef, and chicken carcass samples from provincially inspected abattoirs in Ontario. **Journal of food protection**, v. 69, n. 1, p. 22-26, 2006
- LAY, K. S *et al.* Prevalence, numbers and antimicrobial susceptibilities of *Salmonella* serovars and *Campylobacter* spp. in retail poultry in Phnom Penh, Cambodia. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 73, n. 3, p. 325-329, 2011.
- LEDERGERBER, U *et al.* Risk factors for antibiotic resistance in *Campylobacter* spp. isolated from raw poultry meat in Switzerland. **BMC Public Health**, v. 3, n. 1, p. 39, 2003.
- LEE, D. K *et al.* New antimicrobial drug resistance and epidemiological typing patterns of *Staphylococci* from clinical isolates and raw meats. **Archives of pharmacal research**, v. 31, n. 8, p. 1016-1022, 2008.
- LEMCKE, R.; BÜLTE, M. Occurrence of the vancomycin-resistant genes *vanA*, *vanB*, *vanC1*, *vanC2* and *vanC3* in *Enterococcus* strains isolated from poultry and pork. **International Journal of Food Microbiology**, v. 60, n. 2-3, p. 185-194, 2000.
- LEVAC, D; COLQUHOUN, H; O'BRIEN, K.K. Scoping studies: advancing the methodology. **Implementation science**, v. 5, n. 1, p. 69, 2010
- LIN, D *et al.* increasing prevalence of ciprofloxacin-resistant food-borne *Salmonella* strains harboring multiple PMQR elements but not target gene mutations. **Scientific reports**, v. 5, p. 14754, 2015.
- LIN, J *et al.* Response of intestinal microbiota to antibiotic growth promoters in chickens. **Foodborne pathogens and disease**, v. 10, n. 4, p. 331-337, 2013.
- LOUREIRO, R. J. *et al.* O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 34, n. 1, p. 77–84, jan. 2016.
- LUCEY, B. *et al.* Antimicrobial resistance profiling and DNA amplification fingerprinting (DAF) of thermophilic *Campylobacter* spp. in human, poultry and porcine samples from the Cork region of Ireland. **Journal of applied microbiology**, v. 89, n. 5, p. 727-734, 2000.
- LUCEY, D. R. *et al.* One health education for future physicians in the pan-epidemic “Age of Humans”. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 64, p. 1-3, 2017.
- MACAROV, C. A. *et al.* Multi residue determination of the penicillins regulated by the European Union, in bovine, porcine and chicken muscle, by LC–MS/MS. **Food chemistry**, v. 135, n. 4, p. 2612-2621, 2012.
- MÄESAAR, M. *et al.* Antimicrobial resistance profiles of *Campylobacter* spp. isolated from broiler chicken meat of Estonian, Latvian and Lithuanian origin at Estonian retail level and from patients with severe enteric infections in Estonia. **Zoonoses and public health**, v. 63, n. 2, p. 89-96, 2016.

- MAGIORAKOS, A.-P. *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical microbiology and infection**, v. 18, n. 3, p. 268-281, 2012.
- MANIE, T. *et al.* Antimicrobial resistance of bacteria isolated from slaughtered and retail chickens in South Africa. **Letters in applied microbiology**, v. 26, n. 4, p. 253-258, 1998.
- MARON, D Fine; SMITH, T.J.S; NACHMAN, K. E. Restrictions on antimicrobial use in food animal production: an international regulatory and economic survey. **Globalization and health**, v. 9, n. 1, p. 48, 2013.
- MARQUES, Jéssica Silva. **Uso de antibióticos em rações de aves no Brasil e os riscos para a saúde humana**. Brasília, DF, 2014. Originalmente apresentado como trabalho de conclusão de curso, Universidade Católica de Brasília, 2014.
- MARSHALL, B.M.; LEVY, S. B. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. **Clinical microbiology reviews**, v. 24, n. 4, p. 718-733, 2011.
- MARTINEZ ROCHA, A.K *et al.* **Uso de antimicrobianos en la avicultura: sus implicaciones en la salud pública**. Colômbia: Universidad Nacional de Colombia. 2012.
- MAKA, L.; POPOWSKA, Magdalena. Antimicrobial resistance of Salmonella spp. isolated from food. **Roczniki Państwowego Zakładu Higieny**, v. 67, n. 4, 2016.
- MCDERMOTT, P. F. *et al.* The food safety perspective of antibiotic resistance. **Animal biotechnology**, v. 13, n. 1, p. 71-84, 2002.
- MCDONALD, L. Clifford *et al.* Quinupristin-dalfopristin-resistant Enterococcus faecium on chicken and in human stool specimens. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 16, p. 1155-1160, 2001.
- MCEWEN, S. A.; FEDORKA-CRAY, P. J. Antimicrobial use and resistance in animals. **Clinical Infectious Diseases**, v. 34, n.3, p. 93-106, 2002.
- MEDEIROS, M.A.N *et al.* Prevalence and antimicrobial resistance of Salmonella in chicken carcasses at retail in 15 Brazilian cities. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 30, p. 555-560, 2011.
- MEDRONHO, R. A. (Org.) ; WERNECK, G. L. (Org.) ; BLOCH, K. V. (Org.) ; LUIZ, Ronir Raggio (Org.) . Epidemiologia. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. v. 2.
- MENA, C. *et al.* Occurrence, identification, and characterization of Campylobacter species isolated from Portuguese poultry samples collected from retail establishments. **Poultry science**, v. 87, n. 1, p. 187-190, 2008.
- Mertler, C A. **Quantitative Research Methods**. In: Introducional to educacional research. [S.I.]: Sage, 2016.
- MEUNIER, D *et al.* CTX-M-1-and CTX-M-15-type  $\beta$ -lactamases in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from food-producing animals in France. **International journal of antimicrobial agents**, v. 28, n. 5, p. 402-407, 2006.
- MICHAEL, C. A; DOMINEY-HOWES, Dale; LABBATE, Maurizio. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. **Frontiers in public health**, v. 2, p. 145, 2014.
- MILLER, W. R.; MUNITA, J.M.; ARIAS, Cesar A. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 12, n. 10, p. 1221-1236, 2014.

MINAYO, CSM; DESLANDES, FS; GOMES, R. **Pesquisa social: Teoria, método e criatividade**. [Petropolis]: Editora Vozes,2009.

Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no âmbito da agropecuária**. Brasília,DF,2018.

Ministério da Saúde. **Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da Saúde Única**. Brasília,DF, 2018.

MOLLA, B *et al.* Epidemiology and genotypic characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) of porcine origin. **Journal of clinical microbiology**, p. 1-12, 2012.

MOMTAZ, H; JAMSHIDI, A. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolated from chicken meat in Iran: Serogroups, virulence factors, and antimicrobial resistance properties. **Poultry science**, v. 92, n. 5, p. 1305-1313, 2013.

MOREIRA, M. A. S. *et al.* Detection of a chloramphenicol efflux system in *Escherichia coli* isolated from poultry carcass. **Veterinary microbiology**, v. 109, n. 1-2, p. 75-81, 2005.

MOURA, Helenira Melo de. **Isolamento e análise de resistência a antimicrobianos de cepas de Campylobacter jejuni em amostras de carne de aves resfriadas comercializadas no Distrito Federal**. Brasília, DF. Originalmente apresentada como dissertação de mestrado, Universidade de Brasília. 2010.

MUNITA, J. M.; ARIAS C.A.Mechanisms of Antibiotic Resistance. In: Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens, Fifth Edition. **American Society of Microbiology**, 2016. p. 481–511.

MURIUKI, F. K. *et al.* Tetracycline residue levels in cattle meat from Nairobi slaughter house in. **J. Vet. Sci**, v. 2, n. 2, p. 97-101, 2001.

NAYARIT-BALLESTEROS, Net *al.* Perfil de resistência a antibióticos de serotipos de Salmonella spp. aislados de carne de res molida en la Ciudad de México. **salud pública de méxico**, v. 58, p. 371-377, 2016.

NGUYEN, T.N.M *et al.* Genotyping and antibiotic resistance of thermophilic Campylobacter isolated from chicken and pig meat in Vietnam. **Gut pathogens**, v. 8, n. 1, p. 19, 2016.

NODA, T *et al.* Increase in resistance to extended-spectrum cephalosporins in Salmonella isolated from retail chicken products in Japan. **PloS one**, v. 10, n. 2, p. e0116927, 2015.

NONAKA, C. K. V. *et al.* Occurrence of antimicrobial residues in Brazilian food animals in 2008 and 2009. **Food Additives & Contaminants: Part A**, v. 29, n. 4, p. 526-534, 2012.

NUNNERY, J; ANGULO, F. J.; TOLLEFSON, L. Public health and policy. **Preventive veterinary medicine**, v. 73, n. 2-3, p. 191-195, 2006.

ODWAR, J. A *et al.* A cross-sectional study on the microbiological quality and safety of raw chicken meats sold in Nairobi, Kenya. **BMC research notes**, v. 7, n. 1, p. 627, 2014.

Organization for Economic Co-operation and Development (OCDE). **Meat Consumption**. Disponível em: <https://data.oecd.org/agroutput/meat-consumption.htm#indicator-chart> . Acesso em Agosto de 2008.

PARAVISI, Mariana. **Caracterização da frequência de resistência antimicrobiana de *Campylobacter jejuni* isolados de frangos de corte**. Porto Alegre, RS. Originalmente apresentada como dissertação do mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2017.

PATCHANEE, P *et al.* Salmonella in pork retail outlets and dissemination of its pulsotypes through pig production chain in Chiang Mai and surrounding areas, Thailand. **Preventive veterinary medicine**, v. 130, p. 99-105, 2016.

PAVYDĖ, E. *et al.* Public Knowledge, Beliefs and Behavior on Antibiotic Use and Self-Medication in Lithuania. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 12, n. 6, p. 7002–7016, 17 jun. 2015.

PEHLIVANLAR ÖNEN, S *et al.* Prevalence of  $\beta$ -Lactamase Producing *Escherichia coli* from Retail Meat in Turkey. **Journal of food science**, v. 80, n. 9, p. M2023-M2029, 2015.

POPOVA, I. E. *et al.* Sorption, leaching, and surface runoff of beef cattle veterinary pharmaceuticals under simulated irrigated pasture conditions. **Journal of environmental quality**, v. 42, n. 4, p. 1167-1175, 2013.

PRATS, C. *et al.* Determination of tylosin residues in different animal tissues by high performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography B**, v. 766, n. 1, p. 57-65, 2002.

PRICE, L. B. *et al.* Fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* isolates from conventional and antibiotic-free chicken products. **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 5, p. 557, 2005

QUEDNAU, M. *et al.* Antibiotic-resistant strains of *Enterococcus* isolated from Swedish and Danish retailed chicken and pork. **Journal of Applied Microbiology**, v. 84, n. 6, p. 1163-1170, 1998.

QUEENAN, K; HÄSLER, B; RUSHTON, J. A One Health approach to antimicrobial resistance surveillance: is there a business case for it?. **International journal of antimicrobial agents**, v. 48, n. 4, p. 422-427, 2016.

QUESADA, A *et al.* Resistência antimicrobiana de *Salmonella* spp aislada de alimentos de origem animal para consumo humano. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, v. 33, p. 32-44, 2016.

RADU, S *et al.* Occurrence of the *vanA* and *vanC2/C3* genes in *Enterococcus* species isolated from poultry sources in Malaysia. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 39, n. 3, p. 145-153, 2001.

RIZZOTTI, L *et al.* Molecular diversity and transferability of the tetracycline resistance gene *tet* (M), carried on Tn916-1545 family transposons, in enterococci from a total food chain. **Antonie Van Leeuwenhoek**, v. 96, n. 1, p. 43-52, 2009.

ROCA, I *et al.* The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. **New microbes and new infections**, v. 6, p. 22-29, 2015.

ROE, M. T.; PILLAI, S. D. Monitoring and identifying antibiotic resistance mechanisms in bacteria. **Poultry science**, v. 82, n. 4, p. 622-626, 2003.

ROŻYNEK, E *et al.* Comparison of antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from humans and chicken carcasses in Poland. **Journal of food protection**, v. 71, n. 3, p. 602-607, 2008.



- RULA, AL-Dawodi; FARRAJ, M. A.; ESSAWI, T. Antimicrobial resistance in non-typhi *Salmonella enterica* isolated from humans and poultry in Palestine. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 6, n. 02, p. 132-136, 2012.
- RUSHTON, J. Anti-microbial Use in Animals: How to Assess the Trade-offs. **Zoonoses and public health**, v. 62, p. 10-21, 2015.
- KOLUMAN, A ; DIKICI, A. Antimicrobial resistance of emerging foodborne pathogens: status quo and global trends. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 39, n. 1, p. 57-69, 2013.
- SAMANIDOU, V. F.; EVAGGELOPOULOU, Evaggelia N. Chromatographic analysis of banned antibacterial growth promoters in animal feed. **Journal of separation science**, v. 31, n. 11, p. 2091-2112, 2008.
- SARGEANT, J. M. *et al.* Constraints to microbial food safety policy: opinions from stakeholder groups along the farm to fork continuum. **Zoonoses and public health**, v. 54, n. 5, p. 177-184, 2007.
- SCHIPP, M. Australian veterinarians—global challenges. **Australian veterinary journal**, v. 96, n. 1-2, p. 4-10, 2018.
- SEAL, B. S. *et al.* Alternatives to antibiotics: a symposium on the challenges and solutions for animal production. **Animal Health Research Reviews**, v. 14, n. 1, p. 78-87, 2013.
- SHEA, K. M. *et al.* Nontherapeutic use of antimicrobial agents in animal agriculture: implications for pediatrics. **Pediatrics**, v. 114, n. 3, p. 862-868, 2004.
- SILVA, F.F.P *et al.* Occurrence of *Salmonella* spp. and generic *Escherichia coli* on beef carcasses sampled at a Brazilian slaughterhouse. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 45, n. 1, p. 17-24, 2014.
- SILVA, T. M *et al.* TRANSFERÊNCIA DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA ENTRE ENTEROBACTÉRIAS PATOGÊNICAS DE IMPORTÂNCIA AVIÁRIA-IMPACTOS EM SAÚDE PÚBLICA. **Archives of Veterinary Science**, v. 21, n. 2, 2016.
- SHOUSHA, A *et al.* Bacteriophages isolated from chicken meat and the horizontal transfer of antimicrobial resistance genes. **Applied and environmental microbiology**, p. AEM. 00872-15, 2015.
- SHRYOCK, T. R. Relationship between usage of antibiotics in food-producing animals and the appearance of antibiotic resistant bacteria. **International journal of antimicrobial agents**, v. 12, n. 4, p. 275-278, 1999.
- SHRYOCK, T. R.; RICHWINE, Amy. The interface between veterinary and human antibiotic use. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1213, n. 1, p. 92-105, 2010.
- SILVA, F. F. P da *et al.* Occurrence of *Salmonella* spp. and generic *Escherichia coli* on beef carcasses sampled at a brazilian slaughterhouse. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 45, n. 1, p. 17-24, 2014.
- SINGER, R. S.; HOFACRE, C.L. Potential impacts of antibiotic use in poultry production. **Avian diseases**, v. 50, n. 2, p. 161-172, 2006..
- SIRIKEN, B *et al.* Prevalence and characterization of *Salmonella* isolated from chicken meat in Turkey. **Journal of food science**, v. 80, n. 5, p. M1044-M1050, 2015.

- SISCHO, W. M. Stakeholder position paper: dairy producer. **Preventive veterinary medicine**, v. 73, n. 2-3, p. 203-208, 2006.
- SISON, F. B. *et al.* Loads and antimicrobial resistance of *Campylobacter* spp. on fresh chicken meat in Nueva Ecija, Philippines. **Poultry science**, v. 93, n. 5, p. 1270-1273, 2014.
- SO, A. D. *et al.* An integrated systems approach is needed to ensure the sustainability of antibiotic effectiveness for both humans and animals. **The Journal of Law, Medicine & Ethics**, v. 43, n. S3, p. 38-45, 2015.
- SOLNIK-ISAAC, H *et al.* Quinolone resistance of *Salmonella enterica* serovar Virchow isolates from humans and poultry in Israel: evidence for clonal expansion. **Journal of clinical microbiology**, v. 45, n. 8, p. 2575-2579, 2007.
- SORUM, H; L'ABÉE-LUND, T. M. Antibiotic resistance in food-related bacteria—a result of interfering with the global web of bacterial genetics. **International journal of food microbiology**, v. 78, n. 1-2, p. 43-56, 2002.
- SOUFI, L *et al.* Phenotypic and genotypic characterization of *Salmonella enterica* recovered from poultry meat in Tunisia and identification of new genetic traits. **Vector-Borne and zoonotic diseases**, v. 12, n. 1, p. 10-16, 2012.
- SOUZA, Maria Izabel Amaral; LAGE, Moacir Evandro; PRADO, Cristiano Sales. **Resíduos de antibióticos em carne bovina**. Goiânia, GO. Originalmente apresentada nos seminários de pós-graduação, Universidade Federal de goias.2013.
- SOUZA, R. B *et al.* Detection of quinolone-resistance mutations in *Salmonella* spp. strains of epidemic and poultry origin. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 42, n. 1, p. 211-215, 2011.
- SPEKSNIJDER, D. C. *et al.* Reduction of veterinary antimicrobial use in the Netherlands. The Dutch success model. **Zoonoses and public health**, v. 62, p. 79-87, 2015.
- Spellberg, B. **Antibiotics. 5 Myths Debunked**. Disponível em: <https://www.medscape.com>. Acesso em setembro de 2018.
- STEVENS, A *et al.* Prevalence and antibiotic-resistance of *Salmonella* isolated from beef sampled from the slaughterhouse and from retailers in Dakar (Senegal). **International journal of food microbiology**, v. 110, n. 2, p. 178-186, 2006.
- SUNDBERG, P. Stakeholder position paper: Pork producer perspective on antibiotic use data. **Preventive veterinary medicine**, v. 73, n. 2-3, p. 213-215, 2006.
- TAREMI, M *et al.* Prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* isolated from retail raw chicken and beef meat, Tehran, Iran. **International journal of food microbiology**, v. 108, n. 3, p. 401-403, 2006.
- TEIXEIRA, Daniela Mossumez Fernandes. **Salmonella spp. em frangos de corte criados com e sem o emprego de promotores de crescimento: prevalência e perfil de resistência a antimicrobianos das cepas isoladas**. Jaboticabal, SP, 2006. Originalmente apresentada como dissertação de mestrado, Universidade Estadual Paulista, 2006.
- THAI, T. H *et al.* Antimicrobial resistance of *Salmonella* serovars isolated from beef at retail markets in the North Vietnam. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 74, n. 9, p. 1163-1169, 2012.

- TAREMI, M *et al.* Prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* isolated from retail raw chicken and beef meat, Tehran, Iran. **International journal of food microbiology**, v. 108, n. 3, p. 401-403, 2006.
- THRELFALL, E. John *et al.* The emergence and spread of antibiotic resistance in food-borne bacteria. **International journal of food microbiology**, v. 62, n. 1-2, p. 1-5, 2000.
- THUNG, T. Y. *et al.* Prevalence and antibiotic resistance of *Salmonella* Enteritidis and *Salmonella* Typhimurium in raw chicken meat at retail markets in Malaysia. **Poultry science**, v. 95, n. 8, p. 1888-1893, 2016.
- TOLLEFSON, L. Developing new regulatory approaches to antimicrobial safety. **Journal of Veterinary Medicine, Series B**, v. 51, n. 8-9, p. 415-418, 2004.
- TOLLEFSON, L.; FEDORKA-CRAY, P. J.; ANQULO, F. J. Public health aspects of antibiotic resistance monitoring in the USA. **Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum**, v. 92, p. 67-76, 1999.
- TORRES, A. G. *Escherichia coli* diseases in Latin America—a ‘One Health’ multidisciplinary approach. **Pathogens and disease**, v. 75, n. 2, 2017.
- United Nations Organization (UN). **Political Declaration of the High- Level Meeting of General Assembly on Antimicrobial Resistance. 2016**. Disponível em: [www.un.org](http://www.un.org). Acesso em setembro de 2017.
- United States Department of Agriculture. **Livestock and Poultry: World Market and Trade**. Disponível em: [https://apps.fas.usda.gov/psdonline/circulars/livestock\\_poultry.pdf](https://apps.fas.usda.gov/psdonline/circulars/livestock_poultry.pdf). Acesso em janeiro de 2019.
- VAN DEN BOGAARD, A. E.; STOBBERINGH, E. E. Epidemiology of resistance to antibiotics: links between animals and humans. **International journal of antimicrobial agents**, v. 14, n. 4, p. 327-335, 2000
- VAN DEN BRAAK, N. *et al.* Molecular characterization of vancomycin-resistant enterococci from hospitalized patients and poultry products in The Netherlands. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 36, n. 7, p. 1927-1932, 1998.
- VAN CUONG, N *et al.* Antimicrobial consumption in medicated feeds in Vietnamese pig and poultry production. **EcoHealth**, v. 13, n. 3, p. 490-498, 2016.
- VAN NHIEM, D *et al.* Preliminary analysis of tetracycline residues in marketed pork in Hanoi, Vietnam. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1081, n. 1, p. 534-542, 2006.
- VAN, T. T. H *et al.* The antibiotic resistance characteristics of non-typhoidal *Salmonella* enterica isolated from food-producing animals, retail meat and humans in South East Asia. **International Journal of Food Microbiology**, v. 154, n. 3, p. 98-106, 2012.
- VENTOLA, C. L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 40, n. 4, p. 277, 2015
- VILLALPANDO-GUZMÁN, S *et al.* Frecuencia, susceptibilidad antimicrobiana y patrón de adherencia de *Salmonella* enterica aislada de carne de pollo, res y cerdo de la Ciudad de México. **Revista chilena de infectología**, v. 34, n. 5, p. 458-466, 2017.
- VIVANCO FREILE, Mónica Patricia de las Mercedes. **Incidence del uso de antimicrobianos en la producción de alimentos para el consumo humano**. Quito, 2016.

Originalmente apresentada como trabalho de conclusão de curso, Pontifícia Universidade Católica do Equador. 2016.

VOETS, G. M. *et al.* Identical plasmid AmpC beta-lactamase genes and plasmid types in *E. coli* isolates from patients and poultry meat in the Netherlands. **International journal of food microbiology**, v. 167, n. 3, p. 359-362, 2013.

VOGT, D *et al.* Occurrence and genetic characteristics of third-generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli* in Swiss retail meat. **Microbial drug resistance**, v. 20, n. 5, p. 485-494, 2014.

VOLKOVA, V.V.; DEMARS, Z. Short history of regulations and approved indications of antimicrobial drugs for food animals in the USA. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 40, n. 3, p. 211-217, 2017.

VOLKOVA, V. V.; DEMARS, Z. Short history of regulations and approved indications of antimicrobial drugs for food animals in the USA. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 40, n. 3, p. 211-217, 2017.

WALTNER-TOEWS, D. Zoonoses, One Health and complexity: wicked problems and constructive conflict. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 372, n. 1725, p. 20160171, 2017.

WANG, Y *et al.* Molecular characterization of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis on retail raw poultry in six provinces and two National cities in China. **Food microbiology**, v. 46, p. 74-80, 2015.

WEGENER, H. C. Antibiotics in animal feed and their role in resistance development. **Current opinion in microbiology**, v. 6, n. 5, p. 439-445, 2003.

WEGENER, H. C. *et al.* Use of antimicrobial growth promoters in food animals and *Enterococcus faecium* resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe. **Emerging infectious diseases**, v. 5, n. 3, p. 329, 1999.

WEI, R *et al.* Occurrence of veterinary antibiotics in animal wastewater and surface water around farms in Jiangsu Province, China. **Chemosphere**, v. 82, n. 10, p. 1408-1414, 2011.

WHITE, D. G. *et al.* Antimicrobial resistance among gram-negative foodborne bacterial pathogens associated with foods of animal origin. **Foodborne Pathogens & Disease**, v. 1, n. 3, p. 137-152, 2004.

WHITE, D. G. *et al.* Antimicrobial resistance of foodborne pathogens. **Microbes and infection**, v. 4, n. 4, p. 405-412, 2002.

WIECZOREK, K; OSEK, J. A five-year study on prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* from poultry carcasses in Poland. **Food microbiology**, v. 49, p. 161-165, 2015.

WIMALARATHNA, H .M. L *et al.* Widespread acquisition of antimicrobial resistance among *Campylobacter* isolates from UK retail poultry and evidence for clonal expansion of resistant lineages. **BMC microbiology**, v. 13, n. 1, p. 160, 2013.

WINTERSDORFF, C. J. H. *et al.* Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems through Horizontal Gene Transfer. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, 19 fev. 2016.

WITTE, W. Selective pressure by antibiotic use in livestock. **International journal of antimicrobial agents**, v. 16, p. 19-24, 2000.

WOLF, Meike. Is there really such a thing as “One Health”? Thinking about a more than human world from the perspective of cultural anthropology. **Social Science & Medicine**, v. 129, p. 5-11, 2015.

WONG, M. H. Y; CHEN, S. First detection of oqxAB in Salmonella spp. isolated from food. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 57, n. 1, p. 658-660, 2013.

WOOLHOUSE, M *et al.* Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 370, n. 1670, p. 20140083, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (a). **Report of regional interest adopted by the fifty-first World Health Assembly**. 1998. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/archive/>. Acesso em: agosto de 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (b). **Resolution and decision of fifty - one Assembly**.1998 Disponível em: <http://apps.who.int/gb/archive/>. Acesso em: agosto de 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global strategy for containment of antimicrobial resistance**. 2001. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/archive/>. Acesso em: Agosto de 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (a). **Report of regional interest adopted by the fifty- eight Assembly**. 2005. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/archive/>. Acesso em: Agosto de 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (b). **Resolution and decision of fifty - eight Assembly**. 2005 Disponível em: <http://apps.who.int/gb/archive/>. Acesso em: agosto de 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (a). **Report of Sixty- Seventh World Health Assembly**. 2014. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/archive/>. Acesso em: Agosto de 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (b). **Resolution and decision of Sixty- Seventh World Health Assembly**.2014. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/archive/>.Acesso em: Agosto de 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (c). **Draft global action plan on antimicrobial resistance..** 2014. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/archive/>.Acesso em: Agosto de 2017

WORLD HEALTH ORGANIZATION (a). **Report of sixty- eight World Health Assembly**. 2015 Disponível em: <http://apps.who.int/gb/archive/>. Acesso em: Agosto de 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (b). **Resolution and decision of sixty- eight Assembly**.2015. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/archive/>. Acesso em: agosto de 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (c). **Draft global action plan on antimicrobial resistance**.2015. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/archive/>. Acesso em: Agosto de 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (a). **Report of sixty-nine World Health Assembly. Antimicrobial Resistance.** 2016 Disponível em: <http://apps.who.int/gb/archive/>. Acesso em: Agosto de 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (b). **Global action plan on antimicrobial resistance. Options for establishing a global development and stewardship framework to support the development, control, distribution and appropriate use of new antimicrobial medicines, diagnostic tools, vaccines and other interventions** 2016. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/archive/>. Acesso em: agosto de 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (a). **Antimicrobial Resistance fact sheets- What is antimicrobial resistance?** Disponível em: <https://www.who.int/features/qa/75/en/> [Acesso em setembro de 2017].

WORLD HEALTH ORGANIZATION (b). **Report of seventieth World Health Assembly. Antimicrobial Resistance.** 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/archive/>. Acesso em: Agosto de 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (c). **Who guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals.** 2017. Disponível em Disponível em: <http://apps.who.int/gb/archive/>. Acesso em: agosto de 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Application for DDD.** Disponível em: <https://www.whocc.no/ddd/>. Acesso em novembro de 2018.

WU, H *et al.* Identification of integrons and phylogenetic groups of drug-resistant *Escherichia coli* from broiler carcasses in China. **International journal of food microbiology**, v. 211, p. 51-56, 2015.

YAN, S. Steve; G, Jeffrey M. Antimicrobial drug delivery in food animals and microbial food safety concerns: an overview of in vitro and in vivo factors potentially affecting the animal gut microflora. **Advanced drug delivery reviews**, v. 56, n. 10, p. 1497-1521, 2004.

YOUN, S. *Yet al.* Comparison of the antimicrobial and sanitizer resistance of Salmonella isolates from chicken slaughter processes in Korea. **Journal of food science**, v. 82, n. 3, p. 711-717, 2017.

YULISTIANI, R. *et al.* Prevalence of Antibiotic-resistance Enterobacteriaceae strains Isolated from Chicken Meat at Traditional Markets in Surabaya, Indonesia. In: **IOP Conference Series: Materials Science and Engineering**. IOP Publishing, 2017. p. 012007.

YURDAKUL, N. E; ERGINKAYA, Z; ÜNAL, E. Antibiotic Resistance of Enterococci, Coagulase Negative Staphylococci and Staphylococcus aureus Isolated from Chicken Meat. **Czech Journal of Food Science**, v. 31, n. 1, 201

## Apêndice A- Artigos selecionados para a revisão de escopo

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
1	2017	Bezerra	1	Antibióticos no setor avícola: uma revisão sobre a resistência Microbiana	Usos: Terapêutico, Profilático, Metafilático e Promoção do crescimento	Brasil	Revisão da Literatura	Diante do exposto percebe-se que a utilização de antibióticos empregados na medicina veterinária é extensa e proveitosa quando realizada de forma terapêutica respeitando protocolos. Como Promotores de crescimento essa prática deve ser abolida no futuro, uma vez que foi exigido seu banimento nos principais países importadores e exportadores de produtos avícolas.
2	2013	Quesada	2	Resistência antimicrobiana de salmonela spp. Aislada de alimentos de origem animal para consumo humano.	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Peru	Revisão sistemática	Encontraram -se poucos países onde tem -se realizado estudo sobre o assunto. Os resultados sugerem que os isolamentos de salmonela obtidos de alimentos de origem animal para consumo humano possuem resistência a múltipla
3	2014	Marques	1	O uso de antibióticos em raças de aves no Brasil e os riscos para a saúde humana	Usos: Terapêutico, Profilático, Metafilático e Promoção do crescimento	Brasil	Revisão sistemática	Para garantir a segurança alimentar dos seres humanos deve se criar legislações que desenvolvam ações de monitoramento da resistência bacteriana á antibióticos.
4	2012	Martinez	2	O uso de antimicrobianos em la avicultura: suas implicações a saúde pública	Transferência de genes de resistência	Colômbia	Estudo Ecológico	A multiresistência bacteriana encontrada pode estar relacionada com o uso de antibióticos na produção animal. No entanto não foi possível coletar dados suficientes que sustentem esta premissa. Seria necessário ter um sistema de vigilância que colete estas informações para conhecermos melhor o problema
5	2009	Gomes	2	Resíduos de antibióticos promotores de crescimento animal	Resíduo de antibióticos na carne de origem animal	Brasil	Revisão de Literatura	Do ponto de vista microbiológico, o uso de promotores de crescimento a base de antibióticos pode melhorar desempenho do animal e pode promover a seleção de cepas bacterianas resistentes a estes medicamentos, tornando ineficientes muitos tratamentos de saúde tradicionais em seres humanos.
6	2004	Costa	2	Caracterização dos genes de resistência aos macrolídeos e estreptograminas em Enterococos spp isolados de frangos para o consumo	Bactérias Zoonóticas resistentes	Brasil	Descritivo	Os resultados obtidos demonstram a existência de um reservatório de genes de resistência ao MLS (macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas) em alimentos para consumo humanos.
7	2014	Cota- Rubio	2	Resistência a antibióticos de cepas bacterianas aisladas de animais destinados al consumo humano	Bactérias Zoonóticas resistentes	México	Revisão sistemática	Encontrou -se um maior número de cepas bacterianas isoladas em aves que foram resistentes a diversos antibióticos, sendo que as maiores incidências de cepas foram isoladas nos suínos (60%). Os antibióticos beta-lactâmicos e as quinolonas foram os antibióticos que as cepas mais demonstraram resistência
8	2016	Silva	2	Transferência de genes de resistência antimicrobiana entre Enterobacterias patogênicas de importância aviária- impactos em saúde pública.	Transferência de genes de resistência	Brasil	Revisão de Literatura	A capacidade de transferir genes de resistência entre diferentes microrganismos faz com que bactérias patogênicas ou não sejam potenciais reservatórios de genes de resistência bacteriana a antibióticos. Sendo assim, isto representa um risco a saúde animal e humana
9	2012	Bahr & Dantas	1	Resistência antimicrobiana nos animais e no ser humano. Há motivo para preocupação?	Usos: Terapêutico, Profilático, Metafilático e Promoção do crescimento	Brasil	Revisão de Literatura	O uso inadequado de antibióticos em humanos e animais promove o aumento da resistência das bactérias aos antibióticos em ambas as espécies. Alguns países baniram os promotores de crescimento a base de antibióticos e não obteve resultados satisfatórios na redução da incidência da resistência bacteriana a

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
								antibióticos. Para enfrentar este problema é necessário um esforço coordenado entre diferentes profissões (médicos, veterinários, farmacêuticos). É necessário implementar uma política que abrange diversas áreas pois existem inúmeros fatores que contribuem com o aumento da incidência da resistência bacteriana a antibióticos
10	2016	Vivanco Freile	1	Incidência del uso de antimicrobianos na produção de alimentos para consumo humano	Usos: Terapêutico, Profilático, Metafilático e Promoção do crescimento	Brasil	Revisão de Literatura	O aumento da demanda humana por proteína animal promoveu a mudança do sistema de produção de alimento, o atual modelo promove alguns efeitos colaterais a saúde humana e animal. Uma das práticas que promove efeitos negativos na saúde animal e humana é o uso inadequado de antibióticos. O uso excessivo e inadequado tem promovido o aumento de resistência a antimicrobianos em humanos e animais. Para enfrentar este problema alguns países estão banindo o uso de promotores de crescimento e profiláticos a base de antibióticos e implementando outras estratégias para controlar o consumo de antibióticos na produção animal
11	2010	Moura	2	Isolamento e análise de resistência a antimicrobianos de cepas de <i>Campilobacter jejuni</i> em amostras de carne de aves resfriadas comercializadas no distrito federal	Bactérias Zoonóticas resistentes	Brasil	Descritivo	Este resultado sugere falhas em algumas fases do processamento destes alimentos em um possível problema de saúde pública tendo em vista a alta resistência observada nas cepas isoladas.
12	2012	Campos	2	Resistência antimicrobiana de cepas de <i>Enterococos spp</i> de carcaças de frango comercializados no distrito federal.	Bactérias Zoonóticas resistentes	Brasil	Descritivo	O isolamento de cepas de <i>Enterococos spp</i> isoladas nestes estudos pode acarretar sérios problemas para a saúde pública, devido à resistência propriamente dita e devido a estes microorganismos terem capacidade de transmitir genes de resistência bacteriana a antibióticos para outros microorganismos presentes na microbiota intestinal humana e de animais, podendo assim inviabilizar o uso destas droga para teste clínico.
13	2010	Shryock	3	The interface between veterinary and human antibiotic use	Discurso Científico	EUA	Revisão da Literatura	Há uma polarização de diferentes opiniões sobre o assunto e uma ausência de conhecimento pleno sobre os assuntos.
14	1999	Aarestrup & Wegener	2	The effects of antibiotic usage in food animals on the development of antimicrobial resistance of importance for humans <i>campilobacter spp</i> and <i>escherichia coli</i>	Bactérias Zoonóticas resistentes	Dinamarca	Revisão da Literatura	Realmente o modelo de produção favorece a transmissão de zoonoses, no entanto o uso de antibióticos na produção de alimentos é necessário. Precisamos conhecer qual a magnitude do risco e quão longe estamos de uma cura.
15	2014	Greig	2	A scoping review of the role of wildlife in the transmission of bacterial pathogens and antimicrobial resistance to the food chain.	Bactérias Zoonóticas resistentes	Canadá	Revisão de escopo	A revisão de escopo demonstrou quais são as metodologias utilizadas para investigar o problema e as lacunas de conhecimento sobre o tema.
16	2006	Nunney, Angulo, Tollefson	4	Public Health and policy	Estratégia de enfrentamento única	EUA	Revisão de Literatura	Não há bancos de dados suficientes sobre a resistência bacteriana a antibióticos.
17	2015	Dan	2	Antibiotic susceptibility and prevalence of foodborne pathogens in poultry meat in Romania.	Bactérias Zoonóticas resistentes	Romênia	Descritivo	Houve um aumento da incidência da resistência bacteriana. É necessário criar uma estratégia para enfrentar o problema, tais como políticas de promoção do uso racional do medicamento e



Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
								implementação de políticas de vigilância epidemiológica.
18	2002	White	2	Antimicrobial resistance of foodborne pathogens	Bactérias Zoonóticas resistentes	EUA	Revisão de Literatura	Uso abusivo e inadequado de antibióticos gerou pressão seletiva e aumento a incidência de bactérias resistentes a antibióticos na produção animal e aumentou o número de cepas patogênicas resistentes, complicando o tratamento de humanos e animais. No entanto não existe um consenso sobre este fato. É necessário uma abordagem comprometida para enfrentar o problema
19	2010	Harada & Asai	2	Role of antimicrobial selective pressure and secondary factor on antimicrobial resistance prevalence in Escherichia coli from food producing animals in Japan.	Transferências de genes de resistência	Japão	Revisão de Literatura	É necessário regular o uso de antibióticos na produção animal para controlar a prevalência de bactérias resistentes. Dessa forma conseguiremos controlar o número de cepas com resistência cruzada e co-resistência.
20	2004	White & Zhao	2	Antimicrobial resistance among gram-negative foodborne bacterial pathogens associated with foods of animal origin	Bactérias Zoonóticas resistentes	EUA	Revisão de Literatura	A presença destes genes nos alimentos é uma ameaça para a saúde humana. É necessário mais investigações para determinar o risco para a saúde humana.
21	2015	Figueiredo	2	Antimicrobial resistance and extended-spectrum beta-lactamases of Salmonella spp enterica serotypes. Isolated from live stock and processed food in Portugal update.	Bactérias Zoonóticas resistentes	EUA	Descritivo	Foi identificado uma baixa taxa de bactérias (ESBL) resistentes, necessita-se coletar mais informações.
22	2016	Maka & Popowska	2	Antimicrobial Resistance of Salmonella Isolated from food	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Polônia	Revisão de Literatura	A salmonela spp resistente a antibióticos é um problema para a saúde pública. É necessário políticas de vigilância e cooperação das diferentes áreas.
23	2004	Carraminana	2	High Prevalence of multiple resistance to antibiotics in Salmonella serovar isolated from a poultry slaughterhouse in Spain	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Espanha	Descritivo	A salmonela spp multiresistente transmitida por via alimento é um problema de saúde pública, para enfrentar este problema é necessário continuar investindo em programas de vigilância epidemiológica e a promoção do uso racional de antibióticos.
24	2013	LIN	2	Response of intestinal microbiota to antibiotic growth promoters in chickens.	Bactérias Zoonóticas Resistentes	EUA	Caso - Controle	Não houve diferença significativa entre a biomassa bacteriana coletada de intestinos tratados e não tratados com o antibiótico tilosina. Isso corrobora com a primeira hipótese que o uso de promotores de crescimento a base de antibióticos diminui a demanda energética. Nos especulamos que talvez a biomassa bacteriana volta a crescer para um nível normal com uma estrutura microbiana diferente.
25	2011	Lay	2	Prevalence numbers and antimicrobials susceptibilities of Salmonella serovars and Campylobacter spp	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Camboja	Descritivo	Os resultados deste estudo demonstram que é importante obter informações da contaminação de Salmonella spp e Campylobacter spp em carcaças de frango e a disseminação dessas bactérias para os seres humanos via consumo do alimento. Posto isto, é importante que haja uma conscientização dos médicos veterinários para eles promoverem práticas de higiene nos frigoríficos. Também é recomendado que haja uma monitoração contínua das fazendas produtoras de frangos para evitar o desenvolvimento de microorganismos resistentes nos alimentos produzidos.
26	1999	Tollefson	4	Public health aspects of antibiotic	Estratégia de	EUA	Revisão de	A importância do sistema de vigilância epidemiológica na

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
				resistance monitoring in the USA	enfrentamento a saúde única		Literatura	resposta aos problemas de saúde pública
27	2003	Ledergerber	2	Risk Fator for antibiotic resistance in campylobacter spp isolated from raw poultry meat in switzerland	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Suíça	Descritivo	Diferença da prevalência das bactérias isoladas em carcaças de frangos congeladas e carcaças resfriadas
28	2006	Teixeira	2	Salmonela spp em frangos de corte criados com e sem o empr3ego de promotores de crescimento: Prevalência e perfil de resistência a antimicrobianos das cepas isoladas	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Brasil	Caso -Crontrole	No final do processamento houve uma diferença significativa na prevalência de salmonela isoladas. Entre as amostras coletadas, 47,9% das salmonelas enteridis foram isoladas em frangos produzidos de forma convencional e 14,6% produzidos sem a utilização de promotores de crescimento a base de antibióticos. O perfil de resistência foi maior nas cepas isoladas de frangos convencionais.
29	2017	Paravisi	2	Caracterização do perfil de resistência bacteriana das cepas de Campilobacter jejuni isolados de frangos de corte	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Brasil	Descritivo	Houve uma maior prevalência de Campilobacter jejuni resistentes a ciprofloxacina, ácido Nalixídico e tetraciclina. Doze isolados multiresistentes foram encontrados neste estudo, o que representa grande preocupação para a saúde pública. Quase metade dos isolados de C. Jejuni resistentes as tetraciclinas possuíam o gene tet (O). Todos os isolados testados para foram positivos para a mutação Thr-86-Ile, o que indica que este gene é o responsável pelo fenótipo da resistência a fluoroquinolona em cepas de Campilobacter jejuni.
30	2002	McDermott	1	The food safety perspective of antibiotic	Usos: Terapêutico, Profilático, Metafilático e Promoção do crescimento	EUA	Revisão de Literatura	Em resumo, o objetivo da estratégia é reduzir ou minimizar o aumento da disseminação de resistência a antimicrobianos em humanos e animais. O que se sabe é que o aumento da disseminação de resistência a antimicrobianos é resultado de uma interação complexa entre antimicrobianos, microorganismos e o meio ambiente. É necessário um esclarecimento sobre esta relação para avaliar os riscos relativos do uso de antimicrobianos na produção animal.
31	2014	Coan	2	Detecção dos genes codificadores de resistência a antimicrobianos de importância clínica a amostras de frango.	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Brasil	Descritivos	A avaliação deste estudo contribuiu com informações a respeito da circulação de genes de resistência na carne de frango e alerta as autoridades de saúde pública do Brasil quanto a disseminação de resistência bacteriana e a necessidade de mais estudos a respeito desse problema, já que esses são raros ou inexistentes no país.
32	2013	Badaro	2	Qualidade de carcaças de frango de abatedouros do estado de Minas Gerais ocorrência de Campilobacter jejuni e perfil de resistência a antimicrobianos.	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Brasil	Descritivos	Estes estudos servem de alerta quanto a necessidade de se estabelecer, o quanto antes um possível protocolo de medidas de prevenção e controle, para evitar a contaminação de carcaças de frango por cepas como a Campilobacter jejuni. Dessa forma garantindo a segurança alimentar dos consumidores.
33	2016	Patchanee	2	Salmonella spp in pork retail outlets and dissemination of its pulsotypes though pig production chains in Chiang Mai and surrounding áreas, Thailand.	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Tailândia	Descritivos	Os resultados demonstram que salmonela spp representam um risco a saúde pública. Os desenvolvimentos de práticas de higiene em supermercados podem reduzir a contaminação. Além disto, foi confirmado o processamento no frigorífico com uma rota de transmissão de genes de resistência. Estratégias como o manejo

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
								apropriado dos animais e a educação dos manuseadores do alimento podem minimizar o risco de contaminação dos animais por salmonela spp.
34	2012	Alvares-Fernandez	2	Prevalence and antimicrobial resistance of Salmonella serotypes isolated from poultry in Spain: comparison between 1993 and 2006	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Espanha	Descritivo	Os resultados deste trabalho sugerem que as implementações feitas na União Europeia para o controle de salmonela spp na produção de frangos tem sido satisfatório. No entanto as presenças dos sorotipos de frangos constituem um risco para a saúde pública. O aumento da incidência de bactérias resistentes a antibióticos entre os anos de 1993-2006 é um motivo para preocupação. Estes resultados sugerem que há um risco maior de um ser humano ser contaminado por salmonela spp por meio do consumo da carne de frango
35	2011	Medeiros	2	Prevalence and antimicrobial resistance of Salmonella spp in chicken carcasses at retail in 15 Brazilian Cities.	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Brasil	Descritivo	Os resultados demonstraram uma baixa prevalência de salmonela spp., no entanto a alta incidência de bactérias multirresistentes, tais como Salmonella enteridis e Heildelberg. Foi encontrado uma diferença de prevalência de cepas bacterianas resistentes entre as duas cidades avaliadas. Este achado deve-se as diferentes marcas de produtos analisados pois as empresas produzem de formas diferentes.
36	1999	Shryock	3	Relationship between usage of antibiotic in food producing animals and the appearance of antibiotic resistant bacteria.	Discurso científico	EUA	Revisão de Literatura	Devido à complexidade de questões fica obvio que são necessárias mais pesquisas e dados compreensíveis que possam ser avaliados e utilizados para desenvolver estratégias de intervenção que sejam capazes de diminuir a transmissão de bactérias resistentes via alimento.
37	2012	Van T.T.H	2	The antibiotic resistance characteristic of non-typhoidal salmonella entérica isolated from food- producing animals, retail meat and human in South East Asia.	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Austrália	Revisão de Literatura	Foi identificado bactérias que possuam co-resistência. Isto demonstra a capacidade de recombinação de genes destas bactérias. Este achado foi relacionado com o uso de antibióticos na produção animal.
38	2017	Youn, Soun Yon	2	Comparation of the antimicrobial and sanitizer resistance of Salmonella spp isolates from chichekn slaughter process in korea	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Coreia do Sul	Revisão de Literatura	Os 9 sanitizantes foram efetivos na redução de biofilmes formados por salmonela. Nossos resultados revelam que apesar das bactérias sobreviverem aos sanitizantes e algumas se recuperarem após o tratamento, a solução de ácido lactado foi o sanitizante mais eficiente. Os resultados sugerem que durante o processo de sanitização do alimento é necessário utilizar o ácido lactado para reduzir a contaminação de salmonela nas carcaças.
39	2015	Fridkin	4	Emerging infections program as surveillance for antimicrobial drug resistance.	Vigilância Epidemiológica	EUA	Revisão de Literatura	O sistema de vigilância epidemiológica denominado EIP é único devido a suas vantagens, tais como seu design que permite ele realizar avaliações uteis para desenvolver estratégias de enfrentamento para o problema que é a resistência bacteriana a antibióticos.
40	2015	Chon	2	High occurrence of extended spectrum b-lactamase- producing salmonella spp in broiler carcasses from poultry slaughterhouses in South Korea	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Coreia do Sul	Descritivo	As cepas exibiram resistência para 6 antibióticos. 54,5% das cepas isoladas eram resistentes a beta-lactamicos. Em outro experimento foi observado um padrão similar de salmonela que também eram resistentes a beta-lactamicos. A presença de salmonela spp resistentes a beta -lactamicos é um risco para a

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
								saúde animal e humana, sendo assim devem ser desenvolvidos estratégias de enfrentamento para o problema.
41	2016	Lammie	4	Antimicrobial resistance, food, safety and health: The need for convergence.	Estratégia de enfrentamento saúde única	EUA	Revisão de Literatura	Descreve as estratégias de enfrentamento, banco de dados criados e organizações envolvidas na política.
42	1999	Aarestrup	3	Association between the consumption of antimicrobial agents in animal husbandry and the occurrence of resistant bacteria among food animals.	Discurso Científico	Dinamarca	Revisão de Literatura	O impacto que o consumo de antibióticos exerce sobre a prevalência das bactérias resistentes a estes medicamentos ainda não é completamente conhecido. Ainda não foi elucidado todos os fatores que contribuem para o aumento da pressão seletiva nas bactérias. Sendo assim, muitas das vezes as estratégias de enfrentamento desenvolvidas podem não promover os resultados esperados.
43	2008	Aarestrup	2	Antimicrobial resistance in swine production	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Dinamarca	Revisão de Literatura	Principais patógenos resistentes que acometem a produção de carne suína. Mudanças no manejo que podem contribuir com a diminuição da incidência de patógenos resistentes no rebanho suíno.
44	2014	Abay	2	Genetic diversity and antibiotic resistance profiles of campylobacter jejuni isolates from poultry and humans in turkey.	Transferência de genes de resistência	Turquia	Descritivo	O isolamento de cepas de Campylobacter jejuni com perfis genéticos semelhantes em humanos e frangos são evidências de que a carne de frango tem um papel importante na disseminação desta cepa para o homem. A alta incidência de C. Jejuni resistente as quinolonas nos mostram que deve ser utilizado eritromicina, gentamicina ou amoxicilina para tratar infecções causadas por esta espécie bacteriana.
45	2015	Adzitey	2	Antibiotic resistance of escherichia coli isolated from beef and its related samples in techiman municipality Bactérias Zoonóticas Resistentes Ghana.	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Guiana	Descritivo	34,57% das E. Coli isoladas eram resistentes. Foi observado uma alta resistência a vancomicina e eritromicina e a maioria das E.coli isoladas eram resistentes a mais de três antibióticos. É necessário um controle do uso de antibióticos no município de Guana para controlar a incidência de E. coli multiresistentes. Os resultados produzidos neste trabalho poderão ser utilizados para monitorar as taxas da resistência bacteriana a antibióticos.
46	2009	Ahmed	2	Isolation and molecular characterization of multidrug- resistant strains of escherichia coli and salmonella spp from retail chicken meat in japan	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Egito	Descritivo	Vários tipos de genes cassetes foram identificados em retalhos de carne de frango coletados no Japão. No entanto é importante monitorar a ocorrência bactérias resistentes isoladas de animais e alimentos de origem animal, pois estas bactérias podem ser disseminadas para o seres humanos via a ingestão do alimento.
47	2013	Akbar	2	Prevalence and antibiograma study of salmonella spp and staphylococcus aureus in poultry meat	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Tailândia	Descritivo	O estudo demonstrou a transmissão de Salmonella spp para humanos mediante o consumo da carne de frango. A presença deste patógeno no alimento é uma preocupação para a saúde pública. Devem ser adotadas estratégias de prevenção, tais como o controle da distribuição do medicamento para preservar a eficácia do mesmo, práticas de higiene na produção de carne e de frango e pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos.
48	2017	Alders	4	One health, veterinarians and the nexus between disease and food security	Estratégia de enfrentamento saúde única	Austrália	Revisão de Literatura	Veterinários são a ponte entre os produtores primários e os cientistas. Mediante o trabalho com a biossegurança, bem-estar animal, saúde animal, produção e o impacto ambiental, estes profissionais são capazes de promover uma produção de alimento

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
								sustentável. Os veterinários são profissionais essenciais no sistema de produção de alimentos.
49	2014	Allen	1	Altered Egos: Antibiotic effects on food animal microbiomes	Usos: Terapêutico, Profilático, Metafilático e Promoção do crescimento	EUA	Revisão de Literatura	Inúmeras metodologias demonstram evidências de uma ligação entre o uso de antimicrobianos na produção animal e o aumento de resistência a antimicrobianos em seres humanos.
50	2004	Angulo	4	Evidence of na association between use of antimicrobial agentes in food animals and antimicrobial resistance among bactéria isolated from humans and the human health consequences of such resistance	Vigilância Epidemiológica	EUA	Revisão de Literatura	Classificação dos níveis de evidência sobre a associação entre o uso de antimicrobianos na produção animal e o aumento da resistência a antimicrobianos em humanos.
51	2004	Ángulo	2	Antimicrobial resistance in zoonotic enteric pathogens	Bactérias Zoonóticas Resistentes	EUA	Revisão de Literatura	É necessário implementar políticas de controle a resistência a antimicrobianos para evitar que bactérias resistentes se disseminem entre animais e seres humanos. Instituições como a OMS, FAO e OIE e países como os EUA estão discutindo as estratégias de enfrentamento ao problema. A disseminação de patógenos via consumo de alimento está associada com o aumento das infecções resistentes em humanos. O uso inadequado de antimicrobianos na produção animal deve ser reduzido, para cumprir este objetivo deve desenvolver diretrizes sobre o uso deste medicamento em animais e seres humanos.
52	2000	Van den Bogaard	1	Epidemiology of resistance to antibiotic links between animals and humans.	Usos: Terapêutico, Profilático, Metafilático e Promoção do crescimento	EUA	Revisão de Literatura	Há uma relação entre o uso de antimicrobianos na produção animal e o aumento da resistência bacteriana em humanos. Sendo assim deve –se reduzir o uso deste medicamento na produção animal e substituí –lo por outras alternativas como boas práticas de manejo e vacinação.
53	2000	Antunes	2	Llegal use of nitrofurans in food animals. Contributian to Humans Salmonelosis	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Portugal	Revisão da literatura	Mesmo após o banimento do uso de nitrofurano a incidência de patógenos resistentes a estes antibióticos continua. Este resultado demonstram que há outros fatores envolvidos com o problema.
54	2016	Antunes	2	Salmonelosis: The rouly of the poultry meat	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Portugal	Revisão da literatura	As estratégias de enfrentamento promoveram a redução da incidência de salmonela spp na produção animal. A abordagem “One health” tem sido utilizada para combater a disseminação de bactérias resistentes por meio da produção de alimentos de origem animal.
55	2006	Arlet	2	Salmonela resistant to extend spectrum cephalosporins: Prevalence and epidemiology	Bactérias Zoonóticas Resistentes	França	Revisão da literatura	O que sabemos sobre a resistência a antimicrobianos é somente a ponta do iceberg. É necessário implementar estratégias para controlar o consumo e evitar a contaminação do meio ambiente.
56	1998	Arvanitidou	2	Antimicrobial resistance and R- Factor transfer of salmonellae isolated from chicken carcasses in Greek hospital.	Transferência de genes de resistência	Grécia	Descritivo	Foi encontrado uma alta taxa de salmonela spp resistente nas carcaças de frango nos hospitais da região. Os testes demonstraram que alguns genes determinantes de resistência podem ser transmitidos para patógenos diferentes no ambiente hospitalar.

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
57	2013	AL- Bahry	2	Escherichia coli tetracycline efflu determinants in relation to tetracycline residues in chicken.	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Omã	Descritivo	Os antibióticos particularmente as tetraciclinas devem ser utilizadas de forma cautelosa para evitar problemas de saúde e efeitos negativos a produtividade da indústria de carne e de peixe. Devem ser estabelecidos regulações para controlar o uso de antibióticos com o objetivo de impedir o aumento da taxa da resistência a antimicrobianos. Deve ser estabelecido uma política de educação e conscientização pública sobre o risco que o uso excessivo de medicamento representa a saúde humana e o meio ambiente.
58	2015	Nayarit - Ballesteros	2	Perfil de resistência a antibióticos de serotipos de salmonela spp aislados de carne de resmolida em ciudad de méxico.	Bactérias Zoonóticas Resistentes	México	Descritivo	O resultado deste trabalho nos permite vincular as cepas isoladas de carne com os casos clínicos em humanos. A alta proporção de alimentos que resistiram a seis ou oito antibióticos sugerem que a exposição dos consumidores a Salmonela spp é um risco latente. Os resultados contribuem para fundamentar a necessidade de desenvolver um sistema de vigilância epidemiológica para monitorar a prevalência de Salmonella spp na cadeia de produção de alimentos.
59	2007	Belanger	1	Macrolide- resistant campylobacter: the meat of the matter	Usos: Terapêutico, Profilático, Metafilático e Promoção do crescimento	EUA	Revisão de literatura	Utilização de antibióticos para promoção do crescimento, o uso do macrolídeo promove a pressão seletiva, no entanto existem outros fatores que contribuem com o problema, tais como o uso de antibióticos em seres humanos.
60	2012	Benedict	4	Metrics for quantifying antimicrobial use in beef feedlots	Vigilância epidemiológica	Canadá	Estudo Transversal	Sobre as unidades de medida: 44% dos entrevistados disseram que o valor e venda é a unidade de medidas menos apropriadas para avaliar o consumo de antibióticos na produção animal. 31% disse que o peso do medicamento é a unidade de medida menos apropriada. No entanto parte dos entrevistados não sabiam explicar ao certo o que é uma unidade de medida, este resultado não invalida a pesquisa. O resultado deste estudo sugere que nenhum método de avaliação deve ser considerado apropriado para todas as situações, pois todos apresentam vantagens e desvantagens. A escolha da unidade de medida deve ser baseada no fator que se quer avaliar, por isso antes de escolher a unidade de medida deve –se analisar que tipo de informação você quer levantar. O ideal seria que fosse desenvolvido uma unidade de medida para todos os setores, desta forma poderia ser feito comparações entre as taxas de consumo de diferentes áreas.
61	2014	Bengtsson	1	Antibiotic resistance- consequences for animal health, welfare, and food production	Usos: Terapêutico, Profilático, Metafilático e Promoção do crescimento	Suécia	Revisão de Literatura	Resistência bacteriana a antibióticos é prejudicial à saúde humana e animal. Além disso a resistência a antimicrobianos causa um prejuízo econômico. Não há necessidade de usar antibióticos em animais saudáveis, logo é necessário investir em formas de prevenção para evitar o uso desnecessário do medicamento na produção animal.

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
62	2006	Bertrand	2	Clonal emergence of extended-spectrum lactamase (ctx-m-2) producing ssalmonella entérica servovar virchow isolates with reduced susceptibilities to ciprofloxacina among poultry and humans in belgium and france (2000 to 2003)	Bactérias zoonóticas resistentes	França	Descritivo	Foi isolado salmonela spp resistentes a beta –lactamicos nas carcaças de frangos, retalhos de carne e em seres humanos. Esta evidência demonstra que há uma disseminação de cepas de salmonela resistente entre animais e seres humanos. A diminuição de suscetibilidade de salmonela spp fluoroquinolona representa um perigo para a saúde humana e animal. É necessário investir em um sistema de vigilância epidemiológica para controlar a resistência bacteriana a antibióticos.
63	2018	Boqvist	4	Food safety challenges ando ne health within Europe	Estratégia de enfrentamento saúde única	Suécia	Revisão de literatura	A estratégia one health é fundamental para garantir a segurança alimentar. A abordagem one health é a melhor estratégia de enfrentamento para controlar a resistência a antimicrobianos. Deve se investir em estratégias para reduzir o consumo de antibióticos e de prevenção. O futuro da segurança alimentar depende do trabalho em conjunto de diversos setores da sociedade. Esta revisão demonstrou a complexidade que envolve todo o sistema de produção de alimentos e a disseminação de doenças. A estratégia saúde única é o meio pelo qual podemos trabalhar em conjunto para solucionar o problema que é a resistência a antimicrobianos.
64	2013	Bousova	2	Quantitative multi- residue method for determination antibiotic in chicken meat using turbulent flow chromatography coupled to liquid chromatography – tandem mass spectrometry	Resíduo de antibiótico na carne de origem animal	Alemanha	Descritivo	Não analisado
65	1998	Van den Braak	2	Molecular characterization of vancomycin- resistant enterococi from hospitalized patients and poultry products in the netherlands	Bactérias Zoonóticas resistentes	Holanda	Descritivo	Foi encontrado uma alta incidência de cepas bacterianas resistentes a vancomicina isolada em frangos. Talvez haja uma disseminação de genes de resistência de frangos para humanos. No entanto é necessário mais pesquisas para afirmar isso.
66	2005	Bywater	3	Indentification and surveillance of antimicrobial resistance dissemination in animal production	Discurso Científico	Inglaterra	Revisão de literatura	Os dados sobre a possível relação entre o uso de antibióticos na produção animal e a incidência da resistência a antimicrobianos em humanos são controversos. É necessário investir em pesquisas qualitativas e quantitativas para avaliar o risco que o consumo de antibióticos na produção animal oferece a saúde humana. É necessário desenvolver programas de vigilância para compreender a incidência de bactérias resistentes.
67	2005	Cardinale	2	Epidemiologic analysis of salmonela entérica spp. Enterica serovars hadar, brancaster and enteridis from human and broiler chichkens in Senegal using pulsed – field.	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Senegal	Descritivo	O estudo demonstrou uma relação entre os isolados de Salmonela hadar, brancaster e enteritidis isolados em seres humanos e canre de frango. No entanto a carne de frango não é a única fonte de salmonela resistente para humanos. Os aumentos da incidência de salmonelas resistentes representam um perigo a saúde. O estudo demonstrou a importância de ser investir em vigilância epidemiológica para monitorar a resistência a antimicrobianos em humanos e animais.

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
68	2006	Cardinale	2	Genetic characterization and antibiotic resistance of campylobacter spp. Isolates from poultry and humans in Senegal.	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Senegal	Descritivo	A incidência de <i>Campilobacter</i> spp representa um perigo para saúde pública. É necessárias mais investigações para explorar a relação entre <i>Campilobacter</i> spp isolada em humanos e frangos. Este estudo demonstrou a importância de se investir em vigilância epidemiológica.
69	2008	Carretero	2	Multi – class determination of antimicrobials in meat by pressurized liquid extraction and liquid chromatograph- tandem mass spectrometry	Resíduo de antibióticos na carne de origem animal	Espanha	Descritivo	Não analisado
70	2014	Carrique- Mas	4	Antimicrobial usage in chicken production in the Mekong delta of Vietnam	Vigilância epidemiológica	Vietnã	Estimativa estatística	Estratégias de vigilância epidemiológica sobre o consumo de antibióticos e incidência de resistência bacteriana são essenciais para compreender a disseminação da resistência a antimicrobianos entre animais e seres humanos.
71	2007	Castranon	4	History of the use of antibiotic as growth promoter in european poultry feeds	Implementação de uma política pública	Brasil	Revisão de literatura	Decisões tomadas pela União Europeia listas de antibióticos permitidos na união europeia. Mudanças ao longo do tempo, efeitos do banimento. Suécia pautou questão na OMS.
72	2016	Centner	4	Efforts to slacken antibiotic resistance: Labeling meat products from animals raised without antibiotics in the United States animals raised without antibiotic in the United States	Implementação de uma política pública	EUA	Revisão da Literatura	Resistência a antimicrobianos é um problema de saúde pública. O país tem adotado estratégias para controlar a resistência a antimicrobianos. Uma das estratégias desenvolvidas é a implementação de um rotulo “antibiótico free” nas carnes de origem animal. A política foi implementada nos USDA, no entanto alguns atores foram contra a medida implementada.
73	2016	Centner J	4	Recent government regulations in the United states seek to ensure the effectiveness of antibiotics by limitin their agricultural use.	Implementação de uma política pública	EUA	Revisão da Literatura	O uso de antibióticos na produção promove a disseminação da resistência a antimicrobianos. Assim como outros países os EUA têm implementado políticas para combater a resistência a antimicrobianos. No entanto muito tem que ser feito para conseguir controlar a incidência de AMR. Alguns autores criticaram o fato de que as políticas não abordaram a utilização de antibióticos para fins preventivos e terapêuticos, logo o consumo de antibióticos não diminuiu o suficiente e a disseminação da resistência a antimicrobianos continua acontecendo.
74	2014	Chantziaras	2	Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food producing animals: a report on seven countries.	Bactérias zoonóticas resistentes	Bélgica	Correlacional	O trabalho descreveu uma correlação direta entre o uso de antimicrobianos e o aumento da taxa da resistência a antimicrobianos em diferentes países da Europa. As limitações dos dados observadas demonstraram que é necessário cada vez mais a coleta e padronização de dados sobre o tema na Europa. Apesar destas limitações, o estudo demonstrou uma alta correlação para todas as classes terapêuticas estudadas. Resistência microbiana a antibióticos é um problema global, para



Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
								enfrenta-lo é necessário desenvolver políticas para promover o uso racional deste medicamento.
75	2010	Chen	2	Contaminaion of salmonela schwarzengrund cells in chicken meat from traditional marketplaces in tatiwan and comparisons of their antibiograms with those of the human isolates.	Bactérias zoonóticas resistentes	Taiwan	Descritivo	A cepas isoladas de seres humanos e de frangos apresentaram padrão semelhante de resistência a antimicrobianos.
76	2011	Chen	2	Pulsed field gel electrophoresis (PFGE) analysis for multidrug resistant salmonela entérica serovar shwarzengrund isolated collected in six years (2000-2005) from retail chicken meat in Taiwan.	Bactérias zoonóticas resistentes	Taiwan	Descritivo	Em conclusão nosso estudo demonstrou a presença de bactérias multirresistentes semelhantes a isoladas em frangos. Este resultado pode ser proveniente da recirculação de cepas remanescentes em carnes do mercado ou da associação com os equipamentos de processamento contaminados ou ainda da contaminação cruzada entre rebanho de frango.
77	2011	Choi	2	Molecular characterization of high – level gentamicin- resistant enterococcus faecalis from chicken meat in korea	Bactérias zoonóticas resistentes	Coreia do Sul	Descritivo	Nossos resultados demonstraram que a cadeia de alimentos e uma rota potencial de transmissão Eshcheirichia faecalis para humanos. No entanto é necessário estudos epidemiológicos em humanos e animais para compreender melhor a transmissão destes patógenos.
78	2000	Cloekaert	2	Occurrence of a Salmonela spp entérica serovar typhimurium DT104- Like antibiotic resistance gene cluster including the floR Gene in Salmonella entérica Serovar Agona.	Transferência de genes de resistência	Bélgica	Descritivo	A presença do gene florR gene em Salmonella agona demonstra que há uma disseminação do gene entre as bactérias.
79	2000	Cole	2	Concentrated swine feeding operations and public health: A review of occupational and community health effects	Resíduos no meio ambiente		Revisão da literatura	Não analisado
80	2005	Collignon	3	The routine use of antibiotic to promote animal growth does little to benefit protein undernutrition	Discurso econômico	Austrália	Estimativa Estatística	O estudo demonstrou que com a retirada dos promotores de crescimento a queda na produção de proteína animal seria mínima e não causaria um desabastecimento do produto no mercado ou subnutrição.

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
81	2015	Collignon	2	Antibiotic resistance: are we all doomed	Transferência de genes de resistência	Austrália	Revisão da Literatura	Para controlar o problema é necessário implementar uma estratégia baseada no conceito saúde única. Um dos eixos estruturantes dessa estratégia seria o desenvolvimento de bancos de dados para coletar informações tanto da saúde animal como da humana. A partir dessas informações seria possível desenvolver meios para controlar o consumo de antibióticos e a disseminação de bactérias resistentes via alimento ou por água.
82	2016	Cook	4	Host- targeted approaches to managing animal health: old problems and new tools	Implementação de uma política	EUA	Revisão de literatura	Devido a preocupação com o aumento do consumo de antibióticos na produção animal e o aumento da resistência a antimicrobianos em animais e humanos os cientistas estão procurando desenvolver alternativas para o uso de antibióticos na agropecuária. O artigo demonstrou alguns benefícios de se utilizar antiinflamatório para melhoria da eficiência alimentar do animal.
83	2006	Corcoran	2	Antimicrobial resistance profiling and fla-typing of Irish thermophilic Campylobacter spp of human and poultry origin.	Transferência de genes de resistência	Irlanda	Descritivo	Nos encontramos a relação entre o gene de flaA e um perfil de resistência a antibiótico. Os resultados aqui encontrados refletem a evolução das bactérias devido à pressão seletiva devido a utilização de antibióticos. O estudo destacou a alta diversidade genética que existe nas cepas de Campilobacter. Há uma necessidade de monitorar continuamente a suscetibilidade de Campilobacter spp para prevenir o aumento e disseminação de resistência a antimicrobianos entre frangos e seres humanos.
84	2014	Fedorka- Cray	2	Microorganisms and resistance to antibiotics. The ubiquity of	Bactérias Zoonóticas Resistentes	EUA	Revisão de literatura	A resistência a antimicrobianos é um problema que tem afetado a saúde humana e animal, o antibiótico atual tem se tornado cada vez menos eficientes no combate as bactérias. Não há investimento em pesquisa para o desenvolvimento de novas classes terapêuticas. Para enfrentar este problema é necessário investir em políticas de controle de consumo de antibióticos, vigilância epidemiológica no desenvolvimento de novas formulas terapêuticas.
85	2016	Van- Cuong	4	Antimicrobial consumption in medicated feed in vietnamese pig and poultry production	Vigilância epidemiológica	Vietnã	Revisão de literatura	Estes dados visam estimular a discussão, bem como fornece uma linha de base para novos estudos sobre o uso de antimicrobianos nesta economia emergente. Recomendamos a introdução progressiva de restrições no uso de certos antimicrobianos em rações, especialmente aquelas que são consideradas de alta/importância crítica pela OMS também seria desejável monitorar as vendas de antimicrobianos destinados à produção animal no Vietnã por exigências adicionais à indústria de medicamentos veterinários e fábricas de rações. Essas mudanças devem ser introduzidas juntamente com as diretrizes para melhorar o controle da doença por outros meios, como melhor higiene biossegurança em fazendas

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
86	2007	Dambrosio	2	Escherichia coli 026 in minced beef: prevalence, characterization and antimicrobial resistance pattern.	Bactérias Zoonóticas resistentes	Itália	Descritivo	Foi encontrado uma baixa prevalência de Escherichia coli, no entanto estas cepas isoladas eram multirresistentes. Estas evidências indicam que Escherichia coli é um risco para a saúde pública. Espera-se que os resultados encontrados contribuam para o conhecimento epidemiológico sobre a Escherichia coli no mundo.
87	2010	Dhanji	2	Cephalosporin resistance mechanisms in Escherichia coli isolated from Ray chicken imported into the UK antimicrobial resistance	Bactérias Zoonóticas resistentes	Inglaterra	Descritivo	O estudo demonstrou o papel da carne de frango cru como fonte de disseminação e Escherichia coli St131 na Inglaterra.
88	1999	Davies	2	Antimicrobial susceptibility of Enterococci recovered from commercial swine carcasses: effect of feed additives.	Bactérias Zoonóticas resistentes	Inglaterra	Caso- controle	Nossos resultados demonstraram que o uso de tilosina como promotor do crescimento em suínos não promoveu uma diferença significativa da prevalência de Escherichia Faecal nos diferentes grupos. A prevalência de Escherichia Faecal nas carcaças era a mesma ou menor do que o grupo controle. No entanto a variação de MIC das cepas isoladas nos cortes cárneos demonstraram ser esporádicos, sugerindo que não houve uniformidade.
89	2002	Davis	2	Multiresistant clones of salmonella entérica: the importance of dissemination	Bactérias zoonóticas resistentes	EUA	Revisão de literatura	O uso de antimicrobianos na medicina veterinária contribui com a disseminação de resistência bacteriana a antibióticos. Para elaborar estratégias de enfrentamento ao problema deve-se estabelecer meios que impeçam a disseminação clonal de salmonelas resistentes.
90	2012	Rula- Al-Dawodi	2	Antimicrobial resistance in non typhi Salmonella entérica isolated from humans and poultry in palestine	Transferência de genes de resistência	Palestina	Descritivo	A alta incidência de Salmonella typhumurium resistente a fluoroquinolona na palestina é um problema de saúde pública. Foram identificadas variações de genótipos de resistência, a variedade de genes encontrados pode ser devido aos mecanismos de disseminação horizontal. É necessário investir em vigilância epidemiológica para poder coletar dados sobre a salmonella spp e assim desenvolver estratégias de enfrentamento ao problema.
91	2012	Cetinkaya	2	Determination of tetracycline residues in chicken meat by liquid chromatography- tandem mass spectrometry	Resíduo de antibiótico de carne de origem animal	Turquia	Descritivo	Não analisado
92	2010	Dogru	2	Serotype identification and antimicrobial resistance profiles for Salmnella spp isolated from chicken carcasses.	Bactérias Zoonóticas resistentes	Turquia	Descritivo	A alta prevalência de salmonella spp resistente encontrada na carne de frango pode ser devido ao uso de antibióticos na medicina veterinária. O uso em excesso pode ser devido ao acesso ao medicamento sem prescrição e a falta de consciência da população sobre o uso racional.

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
93	2003	Donoghue	2	Antibiotic residues in poultry tissues and eggs: human health concerns?	Resíduo de antibiótico na carne de origem animal.	EUA	Descritivo	Não analisado
94	2004	Doyran	4	Risk analysis of antibiotic resistance, Berlin, BfR, 10 -12 November 2003: Activities of the còdex alimentarius commission related to antibiotic resistance	Implementação de uma política pública	Itália	Não identificado	A estratégia de enfrentamento a resistência a antimicrobianos deve ser baseada na promoção do uso racional do medicamento, prevenção de doenças e programa de saúde e bem-estar em fazendas de produção. Estas medidas tem o objetivo de prevenir resistência microbiana a antibióticos em todos os estágios da cadeia de produção. Quando finalizados, devem prover de guias e de todos os setores de produção animal interessados. Esta questão não foi abordada porque não houve um consenso entre países. Alguns países proíbem o uso de antibióticos para para promoção do crescimento e profilaxia e outros não. O progresso tem sido limitado até agora, devido a ausência de evidências científicas insuficientes para desenvolver recomendações específicas. É esperado que os resultados produzidos pelos experts da FAO/OIE/WHO servirão com guia para as necessidades específicas de trabalhos
95	2014	Freitas	2	Multi- residue and multi-class method for the determination of antibiotic in bovine muscle by ultra-high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry	Resíduo de antibiótico na carne de origem animal	Espanha	Descritivo	Não analisado
96	2017	Furuwaka	2	Prevalence and characteristics of salmonella spp and campylobacter in retail poultry meat in japan	Bactérias zoonóticas resistentes	Japão	Descritivo	A carne de frango coletada no Japão é altamente contaminada com salmonella spp e Campilobacter spp e a maioria das cepas isoladas são multirresistentes. Também foi encontrado evidências de disseminação de cepas de Campilobacter spp geneticamente semelhantes em diferentes áreas. O estudo tem algumas limitações, devem ser realizados estudos longitudinais para avaliar a disseminação dessas cepas. A distribuição geográfica Campilobacter spp deve ser monitorada. As informações podem ajudar a determinar os padrões de disseminação e os mecanismos de resistência desenvolvidos. O que pode ajudar a desenvolver estratégias de prevenção para evitar a contaminação de carne de frango por Campilobacter spp.
97	2017	Giubilini	4	Taxing meat: Taking responsibility for one's contribution to antibiotic resistance.	Implementação de uma política pública	Inglaterra	Revisão da literatura	O uso de antibióticos na produção animal promove o aumento da incidência da resistência a antimicrobianos. A taxação de carne que foram produzidas com a utilização de antibióticos pode promover a diminuição do consumo desse produtos na agropecuária.

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
98	2010	Dutil	2	Ceftiofur resistance in salmonella entérica sevovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada.	Vigilância epidemiológica	Noruega	Estudo Ecológico	Correlação positiva entre a incidência de salmonela spp resistente a ceftiofur isolada de seres humanos e animais.
99	2017	Villalpando - Guzmán	2	Frecuencia, susceptibilidad antimicrobiana y patrón de adherencia de salmonela entérica aislada de carne de pollo res y cerdo de la ciudad de méxico	Bactérias zoonóticas resistentes	México	Descritivo	Das amostras de carne moída. 19.7% continham salmonela entérica. 47,7% cepas foram isoladas na carne de frango, 29,7% na carne bovina e 22,5% em carne de porco. É importante cozer a carne antes de comer para evitar o risco de contaminação cruzada e reduzir o risco de adquirir uma salmonelose
100	2009	Habib	2	Clonal population structure and antimicrobial resistance of Campylobacter jejuni in chicken meat from belgium	Bactérias zoonóticas resistentes	Bélgica	Descritivo	O estudo permitiu analisar de uma forma ampla as cepas de Campilobacter jejuni isoladas da carne de frango. As cepas clonais foram identificadas em diferentes pontos da cadeia de produção durante períodos diferentes. Foi encontrado uma alta incidência de cepas resistentes a tetraciclina e ciprofloxacina. A partir destes resultados, considera –se que a cadeia de produção de frangos pode ser um importante transmissor da resistência a antimicrobianos para seres humanos.
101	2013	Gonzalez-Hein	2	Analisis molecular de la resistencia a fluoroquinolona y macrolidos em aislados de campylobacter jejuni de humanos	Bactérias Zoonóticas resistentes	Chile	Descritivo	As evidências encontradas neste estudo sugerem que os alimentos de origem de animal são uma fonte de disseminação de Campilobacter spp resistente para humanos. São necessários outros estudos para mensurar o risco, posto isto é necessário continuar investindo em programas de vigilância epidemiológica.
102	2017	Hockenhull	3	Antimicrobial use in food- producing animals: a reapid evidence assessment of stakeholder	Discurso do produtor de carne	Inglaterra	Revisar a literatura	Inúmeros fatores estão associados com o aumento da resistência a antimicrobianos O uso profilático e Metafilático de antibióticos em animais é uma pratica comum em todos os setores de produção. Os hábitos de prescrição veterinária mostraram ser influenciado por fatores semelhantes, tais como a confiança dos veterinários em seu próprio conhecimento. Para enfrentar o problema é necessário uma que seja disseminado a informação sobre a resistência antimicrobianos para toda a população e promover o uso racional do medicamento em todos os setores.
103	2017	Hoelzer	3	Antimicrobial Drug use in food-producing animals and associated human health risks: what, and how Strong, is the evidence?	Discurso científico	EUA	Revisão de literatura	A revisão demonstrou inúmeras evidências que relacionam o uso de antibióticos na produção animal com a incidência da resistência a antimicrobianos em humanos. Os dados coletados por governos e instituições como FAO/OIE/OMS demonstram que há uma relação entre o uso de antibióticos na produção animal e a resistência a antimicrobianos em humanos. A dinâmica evolucionária das bactérias e a variedade de fatores que contribuem com o aumento da resistência a antimicrobianos fazem com que seja difícil estabelecer um efeito de causalidade. Não existem modelos científicos ou tecnológicos que consigam

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
								avaliar a magnitude que os usos de antibióticos na produção animal contribuem para o aumento da resistência a antimicrobianos em humanos. Tem surgido novas tecnologias como a whole- genômica que talvez possam ajudar na compreensão sobre a resistência a antimicrobianos. Apesar de existir inúmeras lacunas de conhecimento sobre a possível associação, as evidências levantadas até aqui são suficientes para concluir que há uma relação entre o uso de antibióticos na produção e a incidência da resistência a antimicrobianos em humanos. É necessária uma ação conjunta entre stakeholders, instituições e governos para promover o uso racional deste medicamento, utilizando-o na medicina veterinária somente quando for necessário garantir a saúde e o bem-estar animal.
104	2017	Horie	2	Silmutaneous determination of five macrolide antibiotic in meat by high-performance liquid chromatography	Resíduo de antibiótico na carne de origem animal	Japão	Descritivo	Não analisado
105	1998	Hu	2	The antibiotic resistome: gene flow in environments, animals and humans beings	Bactérias zoonóticas resistentes	China	Revisão de literatura	Há um fluxo de genes de resistência a antimicrobianos entre o meio ambiente, seres humanos e animais. A utilização de antibióticos em humanos e animais amplificou a disseminação de genes de resistência a antibióticos. Para diminuir este fluxo de genes devem ser implementadas estratégias, tais como a diminuição do consumo de antibióticos em humanos e animais e desenvolvimento de novas drogas e métodos de diagnóstico e a colaboração internacional. É necessário investir em vigilância epidemiológica para compreender mais sobre o fluxo de genes.
106	2011	Hyeon	2	Prevalence antibiotic resistance and molecular characterization of salmonella serovars in retail meat products of salmonella serovar in retail meat products	Bactérias Zoonóticas resistentes	Coreia do Sul	Descritivo	Foi encontrada uma maior prevalência de salmonella spp na carne de frango. Foi encontrado uma alta incidência de cepas resistentes a tetraciclinas e estreptomicinas. Ademais algumas cepas eram resistentes a vários antibióticos. A presença de salmonella spp na carne de frango representa um risco à saúde humana
107	2017	Imram	2	LC- MS/MS based method development for the analysis of florfenicol and its application to estimate relative distribution in various tissues of broiler chicken.	Resíduo de antibiótico na carne de origem animal	Palestina	Descritivo	Não analisado
108	2007	Solnik- Isaac	2	Quinolone resistance of salmonella enterica serovar virchow isolates from humans and poultry in Israel: Evidence for clonal expansion	Transferência de genes de resistência	Israel	Descritivo	As evidências demonstraram que a disseminação de salmonella spp resistente é feita pelos mecanismos de disseminação clonal. Foi encontrado o mesmo clone em humanos e carne de frango, este resultado indica que ocorre uma disseminação de bactérias de frangos para humanos. Os médicos veterinários podem utilizar os resultados encontrados aqui para desenvolver uma estratégia de enfrentamento ao problema.

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
109	2017	Jansen	2	The analysis of tetracyclines, quinolones, macrolides, lincosamides, pleuromutilins, and sulfonamides in chicken	Resíduo de antibiótico na carne de origem animal	Holanda	Descritivo	Não analisado
110	2017	Jaradat	2	Comparative analysis of virulence and resistance profiles of salmonella enteritidis isolates.	Bactérias Zoonóticas resistentes	Jordânia	Descritivo	Nem todas as cepas eram virulentas. Houve variação na patogenicidade entre as cepas examinadas. O padrão de resistência encontrados nas cepas isoladas em humanos e em frangos são similares. É necessário desenvolver estratégias para reduzir o consumo de antibióticos na produção animal e melhorar a higiene durante a produção do alimento. Os resultados encontrados neste estudo servem como fonte de informação para o programa de vigilância epidemiológica.
111	2012	Ji	2	Antibiotic resistance gene abundances associated with antibiotic and heavy metals in animal manures and agricultural soils adjacent to feedlots in shanghai china	Resíduo de antibiótico na carne de origem animal	China	Descritivo	Não analisado
112	2009	Johnsen	3	Factors affecting the reversal of antimicrobial – Drug resistance	Discurso científico	Noruega	Revisão de literatura	Existem causas que promovem o aumento da incidência da resistência a antimicrobianos. O banimento do uso de antibióticos para algumas finalidades não zera a incidência da resistência a antimicrobianos pois existem outros fatores que corroboram com o desenvolvimento de cepas resistentes. É necessário obter mais conhecimento sobre os fatores que contribuem com a resistência a antimicrobianos para desenvolver estratégias para combater o problema.
113	2011	De- Jong	2	Fluoroquinolone resistance of escherichia coli and salmonella from healthy Livestock and poultry in the EU.	Bactérias Zoonóticas resistentes	Inglaterra	Descritivo	A avaliação dos dados demonstrou que as cepas de salmonella spp e escherichia coli isoladas tem uma baixa resistência a ciprofloxacina. Exceto em alguns países. Detectou se uma redução da cepas suscetíveis aos antibióticos, este resultado demonstra a necessidade de se continuar monitorando patógenos resistentes em alimentos de origem animal.
114	2012	Ju	2	Non- 0157 shiga toxin- producing escherichia coli i retail ground beef and pork in the Washington D. C área.	Bactérias Zoonóticas resistentes	EUA	Descritivo	O estudo demonstrou que a carne bovina e a de porco está contaminada com Salmonella spp. Algumas cepas pertencem a sorogrupos associados com a doença em humanos e demonstraram uma significância citotoxicidade, sugerindo um potencial de causa de doenças em humanos. É necessário educar os consumidores e os manipuladores de alimentos sobre o processo de contaminação do alimento por salmonella spp para reduzir o risco de infecção em humanos.

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
115	2007	Han	2	Prevalence, genetic diversity, and antibiotic resistance patterns of campylobacter jejuni from retails raw chickens in Korea	Bactérias Zoonóticas resistentes	Coreia do Sul	Descritivo	O estudo encontrou uma alta diversidade genética dos padrões de resistência em Campilobacter spp isoladas em frango na Coreia.
116	2015	Koga	2	Compariso of antibiotic resistance and virulence factors among Escherichia coli isolated from conventional and free- range poultry	Bactérias Zoonóticas resistentes	Brasil	Caso- Controle	A alta prevalência de cepas resistentes associada uma alta prevalência dos fatores de virulência fazem com que a escherichia coli seja um risco a saúde humana devido a possibilidade de disseminar genes de resistência de forma horizontal. A ausência ou restrição do uso de antimicrobianos na produção de frangos de forma intensiva deve contribuir com a baixa prevalência dos fatores de resistência microbiana. Dessa forma diminuindo o risco de disseminação para os seres humanos via consumo de alimento.
117	2013	Koluman	3	Antimicrobial resistance of emerging Foodborne pathogens: Status quo and global trends	Discurso econômico	Turquia	Revisão de literatura	A necessidade de aumentar a produção de carne fez com que os produtores recorressem a utilização de promotores de crescimento para garantir a produção de carne suficiente para a população. No entanto os usos destes aditivos alimentares promoveram uma série de efeitos negativos a saúde humana, dentre eles o aumento de incidência da resistência a antimicrobianos. Por esse motivo alguns países baniram o uso de promotores de crescimento a base de antibióticos. Para solucionar este problema, os cientistas devem desenvolver estratégias de enfrentamento para combater a resistência a antimicrobianos.
118	2006	Larkin	2	Antibiotic resistance of Campylobacter jejuni and escherichia coli isolated from hog, beef, and chicken.	Bactérias Zoonóticas Resistentes	Inglaterra	Descritivo	Os resultados demonstram que as carnes de frango, bovino e suína estão contaminadas com campilobacter spp resistente em Ontaro. Há diferentes padrões de resistências nas espécies de Campilobacter analisadas. Também encontrou-se padrões de resistência diferentes nos diferentes alimentos de origem animal analisados.
119	2006	Lee	2	New antimicrobial Drug resistance and epidemiological typing patterns of staphylococci from clinical isolates and raw meats.	Bactérias zoonóticas resistentes	Córea do Sul	Descritivo	Não foi encontrado uma semelhança entre o perfil genético entre as estafilococos isoladas de humanos e da carne de origem animal (Súino, Frango e Bovino)
120	2000	Lemcke	2	Occurrence of the vancomycin-resistant genes vanA, vanB, vanC1 vanC2 and vanC3 in Enterococos strains isolated from poultry and pork	Bactérias Zoonóticas resistentes	Alemanha	Descritivo	Foi detectado diferentes perfis genéticos de Enterococos spp isolados de frangos oriundos da Alemanha e Holanda.



Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
121	2015	Lin	2	Increasing prevalence of ciprofloxacin-resistant Foodborne salmonella strains harboring multiple pmqr elements but not target gene mutations	Bactérias Zoonóticas resistentes	China	Descritivo	Os resultados deste trabalho demonstraram resultados que não eram inesperados. O uso de olanquinox como promotores de crescimento pode gerar efeitos que perduram por gerações. A transmissão de genes (oqxAB) entre Escherichia coli e salmonela spp ocorreu em menos de uma década. O estudo também identificou a presença de genes de PMQR e oqxAB em uma mesma cepa, esta descoberta demonstra uma nova categoria de organismos resistentes a fluoroquinolona.
122	2017	Lucey	4	One health education for future physicians in the pan- epidemic! Age of humans”	Estratégia de enfrentamento a saúde única.	EUA	Revisão de literatura	As modificações feitas no mundo pelas ações humanas promoveram a disseminação e o desenvolvimento de diversas doenças infectocontagiosas. A estratégia One Health pode ajudar no enfrentamento das epidemias de doenças infectocontagiosas que assolam o mundo.
123	2000	Lucey	2	Antimicrobial resistance profiling and DNA amplification fingerprinting (DAF) of thermophilic Campylobacter spp in human, poultry and porcine samples from the Cork region of Ireland	Bactérias zoonóticas resistentes	Irlanda	Descritivo	O estudo não encontrou uma associação entre as cepas bacterianas isoladas de humanos e das carnes de suíno.
124	2012	Maracov	2	Multi residue determination of the penicillins regulated by the European Union, in bovine, porcine and chicken muscle, by LC_MS/MS	Resíduo de antibiótico na carne de origem animal	Romênia	Descritivo	Não analisado
125	1998	Manie	2	Antimicrobial resistance of bacteria isolated from slaughtered and retail chickens in South Africa	Bactérias Zoonóticas resistentes	África do sul	Descritivo	Foi encontrado uma baixa taxa de prevalência de cepas (Salmonella spp e Enterococos spp) resistente nas carnes de frango analisadas. Isto pode ser um reflexo da ausência de um ambiente de pressão seletiva
126	2001	Muriuki	2	Tetracycline residue levels in cattle meat from Nairobi slaughter house in Kenya	Resíduos de antibióticos na carne de origem animal	Quênia	Descritivo	Não analisado
127	2013	Maron	4	Restriction on antimicrobial use in food animal production: Na international regulatory and economic survey antimicrobial use.	Implementação de uma política pública.	EUA	Revisão de literatura e observacional	Esta pesquisa demonstrou que os países possuem legislações diferentes para o controle do uso de antibióticos. Enquanto uns implementaram legislações rígidas outros utilizaram medidas voluntárias. A experiência da Dinamarca e a Suécia sugerem que a restrição pode ser adotada com um mínimo de impacto econômico na produção animal. Notavelmente, a sustentação da permissão do uso de promotores de crescimento a base de antibióticos e a utilização deste medicamento para profilaxia tem se sustentado devido a importância dos EUA no mercado de

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
								exportação.
128	2011	Marshall	3	Food animals and antimicrobials: Impacts on Human Health	Discurso científico	EUA	Revisão de literatura	As evidências encontradas nesta revisão demonstram que o uso de antibióticos promove o aumento da incidência da resistência a antimicrobianos e a disseminação de genes para o meio ambiente e entre espécies diferentes. As evidências demonstram que o uso de antibióticos na produção animal promove o aumento da incidência da resistência a antimicrobianos em humanos. Esta resistência pode ser transmitida por diversas maneiras, tais como o consumo de alimento, o contato com o animal e o depósito de resíduos de antibióticos nas fezes de animais. É necessário estudos para mensurar esta relação, logo é necessário investir em estudos para investigar a estrutura genética e estudos epidemiológicos para compreender a interação genética que ocorre entre as bactérias no meio ambiente.
129	2001	Mc-Donald	2	Quinupristin-dalfopristin- Resistant Enterococcus faecium on chicken and in human stool specimens.	Bactérias zoonóticas resistentes	EUA	Descritivo	As evidências encontradas nos estudos não encontram uma possível correlação. Há uma necessidade de se investir em estudos para avaliar a correlação entre o uso de antibiótico (quinupristin-dalfopristin) na produção animal e a presença de genes da resistência a antimicrobianos em humanos.
130	2002	Mc Ewen	1	Antimicrobial use and resistance in animals	Usos: Terapêutico, Profilático, Metafilático e Promoção do crescimento	EUA	Revisão de literatura	O estudo demonstrou as formas de utilização de antibióticos na medicina veterinária. Foi possível levantar as opiniões dos produtores sobre a possível correlação entre o uso de antibióticos na medicina veterinária e o aumento da resistência a antimicrobianos em humanos. Foram implementadas algumas legislações para controlar a resistência a antimicrobianos, no entanto é necessário avaliar quais são os impactos do uso destes medicamentos na produção animal. É possível desenvolver inúmeras alternativas para o uso de antibióticos na produção animal
131	2015	Kimera	2	Determination of oxytetracline residues in cattle meat marketed in the Kilosa district, Tanzania.	Resíduo de antibiótico na carne de origem animal	Tanzânia	Descritivo	Não analisado
132	2004	Shea	1	Nontherapeutic use of antimicrobial agents in animal agriculture: Implication for pediatrics.	Usos: Terapêutico, Profilático, Metafilático e Promoção do crescimento	EUA	Revisão de literatura	O aumento da incidência da resistência a antimicrobianos é um problema de saúde pública. Existem inúmeros fatores que contribuem com esse problema, entre eles o consumo excessivo de antibióticos por nós humanos e o uso de antibióticos na medicina veterinária. Levando em conta esta possível relação, conclui-se que o uso de antibióticos na produção animal aumenta

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
								o risco de crianças adquirirem uma infecção bacterianas resistente. Deve –se investir em pesquisas para levantar mais evidências sobre esta possível relação.
133	2008	Mena	2	Occurrence, identification, and characterization of campylobacter speceis isolated from portuguese poultry samples collected from retail establishments.	Bactérias zoonóticas resistentes	Portugal	Descritivo	Os resultados encontrados são uteis para estimar o risco da exposição humana a Campilobacter spp resistentes via consumo da carne de frango.
134	2016	Maesaar	2	Antimicrobial resistance profiles of campylobacter spp. Isolated from broileer chicken meat of estonian, Latvian and Lithuanian Origin at Estonian retail level and from patients with severic enteric infections in Estonia	Transferência de genes de resistência	Estónia	Descritivo	Apesar de ter sido encontrado uma baixa incidência de Campilobacter spp resistente em carne de frango é necessário implementar estratégias para controle do consumo de antibióticos na produção animal. As estratégias de enfrentamento implementadas nos países devem ser harmonizadas. Foi encontrado uma maior incidência de cepas de Campilobacter resistentes em humanos.
135	2006	Meunier	2	CTX_M-1 and CTX-M-15- type-lactamases in clinical Escherichia coli isolates recovered from food-producing animals in france.	Bactérias Zoonóticas resistentes	França	Descritivo	O estudo encontrou a presença do gene bla- Cxm em amostra de carne bovina. Este mesmo gene foi isolado de amostras humanas na França. A presença destes genes em alimentos e humanos nos demonstram que os mecanismos de mobilização genética estão ficando cada vez mais eficientes. Necessita se de mais estudos sobre a disseminação de genes codificadores de ESBL em humanos e animais na Itália e Portugal.
136	2014	Garcia - Migura	4	Antimicrobial resistance of zoonotic and comensal bactéria in Europe: The missing link.	Vigilância epidemiológica	Espanha	Correlacional	A prevalência de cepas resistentes encontradas em cada país variou de acordo com o nível de restrição da política de controle de consumo do medicamento estabelecido em cada estado Devido ao livre comércio de carne entre os países, a união europeia deve continuar monitorando a resistência microbiana a antibióticos e estabelecer políticas comuns de controle do consumo de antibióticos para todos os estados membros. Também é necessário harmonizar os bancos de dados para coletar informações como o uso de antibióticos por espécie animal, dessa forma permitindo conhecer sobre o consumo de antibióticos em diferentes meios de produção.
137	2012	Molla	2	Epidemiology and genotpic characteristics of methicillin- resistant staphylococcus aureus strains of porcine origin	Bactérias Zoonóticas resistentes	EUA	Estudo transversal	Em resumo, este estudo mostrou que MRSA é detectado em diferentes estágios da cadeia de produção (Fazenda, caração, retalho de carne). Foi identificado diversos tipos de clone de MRSA em toda a cadeia de produção de suínos. As limitações deste estudo não permite que seus resultados sejam generalizados.

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
138	2013	Momtaz	2	Shiga toxin- producing Escherichia coli isolated from chicken meat in Iran: Serogroups, virulence factors, and antimicrobial resistance properties.	Bactérias Zoonóticas resistentes	Irã	Descritivo	O estudo demonstrou que o método PCR é um meio de diagnóstico preciso e rápido para identificar cepas resistentes presentes em carne. Foi identificado cepas de Escherichia coli de diferentes sorotipos. Para preservar os antibióticos importantes para os seres humanos, tais como cefalosporina devemos utilizar os antibióticos de forma adequada na produção animal. Sendo assim os médicos veterinários devem prescrever antibióticos de forma racional.
139	2005	Moreira	2	Detection of a chloramphenicol efflux system in Escherichia coli isolated from poultry carcass	Bactérias zoonóticas resistentes	Brasil	Descritivo	O uso de cloranfenicol também está associado com o aumento da incidência de Escherichia coli resistente a este patógeno. O gene responsável por induzir a resistência a este antibiótico é o acetil transferase.
140	2006	Van- Nhhiem	2	Preliminary analysis of tetracycline residues in marketed pork in Hanoi Vietnam	Resíduo de antibiótico na carne de origem animal	Vietnã	Descritivo	Não analisado
141	2015	Guyard - Nicodeme	2	Prevalence and characterization of campylobacter jejuni from chicken meat sold in french retail outlets	Bactérias Zoonóticas resistentes	França	Descritivo	Este trabalho deu uma imagem compreensiva de Campylobacter jejuni isolado de frangos na França. Foi encontrada diversidade genética e fenotípica de Campylobacter jejuni na França. O estudo ajudou a demonstrar a estrutura da evolução de Campylobacter jejuni.
142	2016	Nguyen	2	Genotyping and antibiotic resistance of thermophilic campylobacter isolates from chicken and pig meat in Vietnam	Bactérias zoonóticas resistentes	Vietnã	Descritivo	Os resultados demonstraram uma diversidade genética, de virulência e uma variedade de perfis de resistência em Campylobacter spp isoladas de carnes suína e de frango coletadas no Vietnã. É necessários mais estudos para melhorar o conhecimento epidemiológico para compreender a relevância de Campylobacter spp e a saúde humana
143	2015	Noda	2	Increase in resistance to extended-spectrum cephalosporin in salmonella isolated from retail chicken products in japan.	Bactérias zoonóticas resistentes	Japão	Descritivo	Nos identificamos Salmonella infantis que continham o gene bla <sub>cm</sub> 2. Nenhuma das cepas isoladas demonstraram resistência para carbapenem, no entanto a disseminação de salmonella spp que contém o gene demonstra que é necessário desenvolver estratégias para enfrentar o problema que é a resistência a antimicrobianos
144	2012	Nonaka	2	Occurrence of antimicrobial residues in Brazilian food animals in 2008 and 2009.	Resíduo de antibióticos na carne de origem animal	Brasil	Descritivo	Não analisado

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
145	2014	Odwar	2	A cross-sectional study on the microbiological quality and safety of raw chicken meat sold in Nairobi, Kenya.	Transferência de genes de resistência	Quênia	Estudo transversal	Houve uma diferença entre cargas de contaminação das cepas isoladas de amostras de carne de frango oriundas de mercados de regiões com distintas classes de renda. Este resultado pode ser devido aos diferentes procedimentos realizados em cada região e a não fiscalização do poder público em algumas regiões.
146	2015	Pehlivanlar - Onen	2	Prevalence of B-lactamase producing escherichia coli from retail meat in turkey	Bactérias zoonóticas resistentes	Turquia	Descritivo	Foi isolado uma alta quantidade de Escherichia coli resistente a B-lactâmicos que continham o gene CTXM presente em carnes de frango. Este resultado sugere que a carne de frango representa um perigo ao consumidor. É necessário mais estudo para compreender a relação clonal das cepas encontradas em humanos e frangos. Deve ser estabelecido um programa de monitoração contínua.
147	2016	Dar- Osman	4	Exploring the evidence base for national and regional policy interventions to combat resistance	Estratégia de enfrentamento saúde única	EUA	Revisão sistemática	Há inúmeras evidências que sevem de base para implementação de políticas de controle a resistência a antimicrobianos. Os países devem escolher quais medidas irão implementar. No entanto deve haver uma harmonização dos sistemas de vigilância epidemiológica e das estratégias de enfrentamento. Deve ser utilizado a abordagem One- health para conter o avanço da resistência a antimicrobianos os pesquisadores devem ser basear em evidências científicas e no contexto político econômico. Dessa forma as políticas podem ser implementadas em cada país de acordo com suas realidades.
148	2014	Silva	2	Occurrence of salmonella spp and generic escherichia coli on beef carcasses sampled at a Brazilian slaughterhouse.	Bactérias zoonóticas resistentes	Brasil	Descritivo	Foi encontrado um baixo nível de salmonella spp e Escherichia coli resistente na carne bovina. Este resultado sugere que houve um adequado processamento da carne no frigorífico. No entanto o isolamento deste produto na carne indica que existe um risco de contaminação.
149	2013	Popova	2	Sorption, leaching, and surface runoff of beef cattle veterinary pharmaceuticals under simulated irrigated pasture conditions.	Resíduo de antibiótico e presença de genes de resistência no meio ambiente	EUA	Descritivo	Não analisado
150	2001	Prats	2	Determination of tylosin residues in different animal tissues by high performance liquid chromatography.	Resíduo de antibiótico na carne de origem animal.	Espanha	Descritivo	Não analisado
151	2005	Price	2	Fluoroquinolone- Resistant Campylobacter isolates from conventional and antibiotic-free chicken products.	Resíduo de antibiótico na carne de origem animal.	EUA	Descritivo	Não analisado

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
152	1998	Quednau	2	Antibiotic resistant strains of Enterococos isolated from Swedish and Danish retailed chicken and pork	Bactérias Zoonóticas resistentes	Suécia	Descritivo	Os resultados demonstraram que o uso de avoparicina na produção animal também promove resistência à vancomicina. Também foi encontrado evidências que o gene que confere resistência á vancomicina e eritromicina estão alocados no mesmo elemento genético. Assim pode ser difícil se livrar da resistência à vancomicina, mesmo que o uso desta droga se torne restrito.
153	2016	Queenan	4	A one health approach to antimicrobial resistane surveillance: is there a business case for it?	Estratégia de enfrentamento saúde única	Inglaterra	Revisão de literatura	Para desenvolver uma intervenção eficiente é eficaz é necessário se basear em evidências geradas por um sistema de vigilância epidemiológica. A estratégia de enfrentamento deve ser fundamentada nos princípios da One health. Para desenvolver está estratégia é necessário que os países colaborem entre si para desenvolver laboratórios com técnicas padronizadas e compartilhar as informações coletadas. Acredita-se que todo o investimento econômico e social feito na estratégia de enfrentamento a resistência a antimicrobianos será recuperado futuramente com os benefícios alcançados.
154	2001	Radu	2	Occurence of the vanA van C2/C3 genes in Enterococos species isolated from poultry sources in malaysia	Bactérias Zoonóticas resistentes	Malásia	Descritivo	As cepas de Enterococos spp isoladas das amostras de carne de frango são distantemente relacionados. Provavelmente estas cepas foram disseminadas através do comércio de carne. Foi possível associar a alta prevalência de Enterococos spp resistentes com a sua fonte. Este resultado demonstrou que as aves podem ter um papel importante como reservatório de Enterococos spp resistente a este antibiótico. Apresentando assim um perigo a saúde pública.
155	2009	Rizzotti	2	Molecular diversity and transferability of the teracycline resistance gene tet (M) carried on Tn916-1545 family transposons, in enterococos from a total food chain.	Transferência de genes de resistência	Itália	Descritivo	Os estudos encontraram uma diversidade de genes isolados em cepas de Enterococos spp resistente a tetraciclina. Acredita-se que os transposons desempenham um papel importante na disseminação desse genes de resistência a antimicrobianos Os resultados encontrados demonstraram que enterococos spp é uma fonte importante de amr e pode transmitir os genes para bactérias como a listeria spp por meio de mecanismos de transferência de genes (HGT) durante o processamento do alimento.
156	2003	Roe	2	Monitoring and identifying antibiotic resistance mechanisms in bactéria.	Transferências de genes de resistência	EUA	Revisão de literatura	A revisão demonstrou que a cadeia de produção de frangos é um meio importante de disseminação de genes de resistência para seres humanos. Os resultados oriundos de testes de suscetibilidade a antimicrobianos são insuficientes para esclarecer o potencial da transmissão de genes resistência entre as bactérias. Para investigar esse problema é necessário utilizar técnicas para analisar o perfil genético das bactérias e assim descobrir como uma bactéria transmite ou adquirir um gene de resistência. A análise de sequenciamento genômico também pode contribuir na elucidação desse mistério uma vez que a metodologia pode nos permitir compreender se os métodos de transmissão de genes estão selecionando genes específicos. Outra metodologia que pode ser útil e o “quórum sensing” dado que ela permitirá relacionar a concentração subterapêutica de antibiótico e a

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
								aquisição de resistência. Para enfrentar a resistência a antimicrobianos na produção de alimento é necessário alterar o manejo de produção, dessa forma será possível limitar a disseminação de genes via horizontal e manter a produção de carne de frango.
157	2008	Rozynek	2	Comparison of antimicrobial resistance of <i>Campylobacter jejuni</i> and <i>Escherichia coli</i> isolated from humans and chicken carcasses in Poland.	Transferência de genes de resistência	Polônia	Descritivo	O aumento da incidência de cepas resistentes é um risco para a saúde humana. É necessário uma vigilância epidemiológica contínua sobre a incidência de <i>Campylobacter</i> resistente.
158	2015	Rushton	3	Anti-microbial: Use in animals: How to assess the trade- offs	Discurso econômico	Inglaterra	Revisão de literatura	A utilização de antibióticos na produção animal para diversas finalidades tem uma relação com o aumento da incidência de infecções resistentes em humanos. No entanto há lacunas de conhecimento sobre o consumo total de antibióticos na produção animal e sobre a magnitude dessa relação humana e animal, no que diz respeito a resistência a antimicrobianos. Sem um conhecimento completo é difícil desenvolver uma política para combater o problema. Para implementar uma política de combate a resistência a antimicrobianos é necessário levar em conta questões, tais como o papel dos animais na sociedade, uma análise econômica (custo e benefícios) e o contexto social do país.
159	2008	Samanidou	2	Chromatographic analysis of banned a antibacterial growth promoters in animal feed	Resíduo de antibiótico na carne de origem animal	Grécia	Revisão de literatura	Não analisado
160	2007	Sargeant	3	Constraints to microbial food safety policy: Opinions from stakeholder groups along the farm to fork continuum	Discurso do produtor	Canadá	Entrevistas	Os estudos demonstraram que o ator envolvido na cadeia da produção de alimentos de origem animal tem consciência da complexidade e dos desafios impostos para desenvolver ou implementar uma segurança alimentar. As pesquisas futuras devem ser fundamentadas na interdisciplinaridade entre os campos do conhecimento, dessa forma conseguiremos desenvolver soluções que corroborem com a estratégia de enfrentamento a resistência a antimicrobianos.
161	2016	Schipp	4	Australian veterinarians- global challenges	Estratégia de enfrentamento saúde única	Austrália	Revisão de literatura	Vivemos em um mundo com inúmeras ameaças a saúde pública, tais como a doença infectocontagiosa, a resistência a antimicrobianos, pobreza e insegurança alimentar. O médico veterinário pode contribuir no desenvolvimento de estratégias de enfrentamento para estes problemas. Há inúmeras oportunidades de trabalho no futuro para os médicos veterinários que queiram trabalhar fora do consultório particular. Em face aos problemas atuais na saúde pública, acreditamos que o médico veterinário é essencial para enfrentar os desafios impostos.

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
162	2013	Seal	4	Alternatives to antibiotics: a symposium on the challenges and solutions for animal production	Implementação de pública	EUA	Revisão de literatura	Probióticos e enzimas podem ser utilizados como aditivo alimentar na produção animal. No entanto foram identificadas algumas lacunas de pesquisa, tais como estudos sobre a efetividade e segurança dos produtos, estudos sobre os efeitos em cada espécie animal, pesquisa que integrem as áreas de nutrição e saúde, estudos que investiguem novos aditivos alimentares, estudos que desenvolvam novos antibióticos com base nos princípios de segurança, efetividade e qualidade. Também foram identificados algumas necessidades, tais como envolver agências governamentais regulatórias no processo de desenvolvimento de novas drogas, necessidade de integrar a acadêmica científica, indústria farmacêutica e produção animal, agências regulatórias, os stakeholder e a comunidade científica deve decidir em conjunto qual serão os objetivos das pesquisas futuras sobre os possíveis alternativas aos antibióticos.
163	2012	Chaisatit	2	Molecular characterization of antibiotic Resistant Bacteria in contaminated chicken meat sold at supermarkets in Bangkok, Thailand	Bactérias zoonóticas resistentes	Tailândia	Descritivo	Nos demonstramos que Salmonella spp resistentes e integrons estão sendo disseminados pela cadeia de produção de alimento de origem animal e pode ser disseminado para humanos via o consumo de alimentos malcozidos. O uso de antibióticos em humanos e animais deve ser monitorado. Os dados encontrados na União Europeia pode ser comparados com a análise epidemiológica futura.
164	2006	Sicho	3	Stakeholder position paper: Dairy producer	Discurso do produtor	EUA	Entrevistas	As pesquisas desenvolvidas até o momento não podem ser utilizadas como justificativa para implementar políticas de enfrentamento a resistência a antimicrobianos. É necessário desenvolver metodologias mais robustas e investir em pesquisas que tenham outras finalidade como o desenvolvimento de novas formas de manejo na produção
165	2006	Singer	3	Potential impacts of antibiotic use in poultry production	Discurso Científico	EUA	Revisão de literatura	Existem inúmeros fatores que contribuem com o aumento da incidência da resistência a antimicrobianos em humanos. A principal tecnologia utilizada para investigar o problema é a tecnologia metagenômica. Ainda é necessário compreender como funciona os mecanismos de disseminação de genes de resistência a antimicrobianos em meios onde a pressão seletiva não esteja presente e ainda refletir sobre a importância do uso de antibióticos na produção animal na segurança alimentar. Também é necessário desenvolver modelos para avaliar as intervenções
166	2015	Siriken	2	Prevalence characterization salmonella spp isolated from chicken meat in turkey	Bactérias zoonóticas resistentes	Turquia	Descritivo	Cepas de Salmonella spp resistente a antibióticos é um problema para medicina veterinária e humana. Os dados apresentados neste estudo demonstram que as carnes de frango estão contaminadas com salmonella spp. Isto nos mostra que a carne de frango é um veículo potencial de transmissão de salmonella spp resistente para humanos. Os dados apresentados neste estudo demonstraram que a maioria das cepas de salmonella spp isoladas eram resistentes a antimicrobianos. O integron class I e o gene integrase estavam presentes em 80,85% e 95,23% das salmonelas spp isoladas. Os



Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
								integrons tem um papel central na transferência de genes de resistência a antibióticos. Class 1 integrons é considerado como mecanismos principal na transferência de genes de resistência a antimicrobianos. A alta prevalência de salmonela multirresistência em nosso estudo indica que os MGE são comuns entre salmonelas spp resistentes pode ser associado com a presença de class 1 integrons. Como consequência, pode ocorrer a transferência de ARGs entre salmonela spp presentes em alimentos que são digeridos por humanos.
167	2013	Sison	2	Loads and antimicrobial resistance of <i>Campylobacter</i> spp on fresh chicken meat in Nueva Ecija, Philippines.	Bactérias zoonóticas resistentes	Turquia	Descritivo	Nossos dados demonstraram uma alta prevalência de <i>Campylobacter</i> spp em carnes de frango. Deve ser implementado diferentes estratégias ao longo da cadeia de produção de alimentos para reduzir a prevalência de <i>Campylobacter jejuni</i> na carne e frango. Deve ser estabelecido medidas de biossegurança que minimizem a contaminação cruzada. Também deve ser criado estratégias para que a população adquira conhecimento sobre o problema e passe a manusear a carne de frango de forma segura.
168	2015	So	4	An integrated systems approach is needed to ensure the sustainability of antibiotic effectiveness for both humans and animals.	Estratégia de enfrentamento a saúde única	EUA	Revisão de literatura	Para conter o problema de resistência a antimicrobianos é necessário utilizar a abordagem One Health. O desenvolvimento de uma estratégia de enfrentamento requer uma vigilância epidemiológica contínua e um amplo financiamento de todos os países. Ainda existem inúmeros desafios a seres enfrentados no que diz respeito a resistência a antimicrobianos. O principal deles é a colaboração entre os países.
169	2002	Sorum	2	Antibioticated bacteria – a resistance in food- related bacteria-a result of interfering with the global web of bacterial genetics	Transferência de genes de resistência	Noruega	Revisão de literatura	A cadeia de alimento é um meio importante de transmissão de resistência para humanos. Alguns autores concordam que a cadeia de produção de alimentos é o principal fator que causa o aumento da incidência de resistência a antimicrobianos em humanos. No entanto alguns autores acreditam que o consumo de antibióticos por nós humanos é a principal causa. É necessário implementar uma estratégia de enfrentamento global para controlar a disseminação de genes de resistência para nós humanos.
170	2012	Soufi	2	Phenotypic and genotypic characterization of salmonela enterica recovered from poultry meat in Tunisia and identification of new genetic traits.	Bactérias Zoonóticas resistentes	Tunísia	Descritivo	Nossos resultados demonstraram a versatilidade dos plasmídeos e integrons em disseminar genes de resistência por transferência vertical e horizontal de genes. A capacidade desses elementos de mobilidade genética tem contribuído para a propagação de traços de resistência antimicrobiana. Estudos sobre integrons e outros MGE podem fornecer informações para conhecer melhor como ocorre a disseminação de genes de resistência a antimicrobianos entre humanos e animais.
171	2015	Shousha	2	Bacteriophages isolated from chicken meat and the horizontal transfer of antimicrobial resistance genes.	Transferência de genes de resistência	Austria	Descritivo	O estudo identificou a disseminação de genes de resistência a antimicrobianos em diferentes ambientes, inclusive em alimentos.

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
172	Su2011	Souza	2	Detection of quinolone- resistance mutations in Salmonela spp strains of epidemic and poultry origin.	Bactérias zoonóticas resistentes	Brasil	Descritivo	Os dados demonstraram uma alta incidência de pontos de mutação em salmonela spp de diferentes serovares isolados e alertam para o uso criterioso de quinolonas no tratamento de infecções por Salmonela spp.
173	2014	Speksnijder	4	Reduction of veterinary antimicrobial use in the netherlands. The dutch success model	Implementação de uma política pública	Holanda	Revisão de literatura	A política de controle do consumo de antibióticos na produção animal foi implementada na Holanda graças a uma série de fatores que corroboraram para a abertura de uma janela de oportunidade para construção da política. O governo Holandês estabeleceu a meta de reduzir 50% do consumo de antibióticos em quatro anos. O governo desenvolveu uma parceria com o setor privado para cumprir esta meta. A política implementada na Holanda foi desenvolvida de acordo com o contexto social, econômico e cultural da Holanda, para aplicar em outros países será necessário adaptar a política aos diferentes contextos.
174	2006	Stevens	2	Prevalence and antibiotic resistance of Salmonela spp isolated from beef sampled from the slaughterhouse and from retails and Dakar.	Bactérias zoonóticas resistentes	Senegal	Descritivo	A pesquisa nos mostrou uma alta prevalência de salmonela spp nas amostras de carne bovina A contaminação das carnes foi devido a falta de higiene na fabricação do alimento. Foi encontrado uma baixa taxa de cepas multirresistentes. E necessários novos estudos para caracterizar algumas cepas e examinar o grau de disseminação clonal. A presença de salmonela spp resistente na cadeia de produção de carne bovina é um achado preocupante, pois esta cepa pode provocar impactos na saúde humana. A presença desta bactérias nos demonstra que é necessário introduzir regulamentos e treinamentos sobre o uso de antibióticos antes que a carne se torne a fonte principal de cepas multirresistentes para seres humanos
175	2006	Sundberg	3	Stakeholder position paper: Pork producer perspective on antibiotic use data	Discurso Científico	EUA	Entrevista	A coleta de dados sobre o consumo de antibióticos na granja de produção traz benefícios para o produtor, no entanto a disponibilização desses dados para o estado não beneficiará os produtores. Os produtores têm conhecimento da necessidade de desenvolver uma estratégia intersetorial para combater a resistência a antimicrobianos. Deve ser levado em conta na interpretação dos dados de consumo, alguns vieses, tais como a diferença de consumo de antibióticos entre as etapas da cadeia de produção e a falta de conhecimento do produtor sobre questões como a diferença de um antibiótico utilizado para promover o crescimento e para prevenir doenças infectocontagiosas. É necessário a implementação de leis que obriguem a indústria especificar a finalidade do uso de antibióticos no rotulo do medicamento para evitar que os produtos se confunda. Qualquer coleta de dados deve ser baseada em uma metodologia científica. Este estudo considera que a coleta de dados sobre o consumo de antibióticos em fazendas não seria viável, seria mais proveitoso investir em estudos de estimativas de consumo. Já existe um programa de vigilância epidemiológica implementada nos EUA.

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
								A análise destes resultados requer um olhar de especialistas, eles seriam capazes de analisar as vantagens e limitações das implementações. A implementação de uma política deve ser baseada em fatos científicos. A parte de interesse deve discutir quais estratégias serão implementadas para alcançar os resultados desejados.
176	2006	Taremi	2	Prevalence and antimicrobial resistance of <i>Campilobacter</i> isolated from retail raw chicken and beef, meat, Tehran and Iran.	Bactérias Zoonóticas resistentes	Irã	Descritivo	A partir dos resultados obtidos neste trabalho, nos aconselhamos utilizar eritromicina para tratar infecções provocadas por cepas de <i>Campilobacter</i> spp de espécie desconhecida.
177	2012	Thai	2	Antimicrobial resistance of salmonela serovar isolated from beef at retail markets in the north Vietnam.	Bactérias Zoonóticas diferente	Vietnã	Descritivo	Devido o número limitado de cepas isoladas de alimentos foi difícil evidenciar a relação entre serovares de salmonela spp e o padrão de multirresistência. A alta evidência de multirresistência encontrada em salmonela spp sugere que deve ser implementada uma legislação no Vietnam para promover o uso consciente e racional de antibióticos na medicina humana e veterinária, no entanto os dados epidemiológicos sobre a resistência a antimicrobianos e os mecanismos de disseminação são limitados, especialmente em países que não são desenvolvidos. Os resultados aqui encontrados podem servir de informação para estruturar projetos de saúde pública no combate a resistência a antimicrobianos no Vietnam.
178	2000	Threlfall	2	The emergence and spread of antibiotic resistance in food-borne bacteria	Bactérias Zoonóticas resistentes	Inglaterra	Revisão de literatura	Desde a década de 1990, tem tido um aumento da incidência de patógenos zoonóticos resistentes com salmonela dt104 e <i>Campilobacter</i> spp em diversos países. Estas cepas estão se tornando resistentes a diversos antibióticos. A disseminação de resistência a antimicrobianos via cadeia de produção de alimentos é reflexo do uso irracional de medicamentos na produção animal. Para controlar a incidência de cepas resistentes na Inglaterra foi implementado uma lei que proíbe a utilização de antibióticos de uso humano na produção animal para fins profiláticos. Para combater a disseminação de resistência a antimicrobianos é necessário que seja implementado a questão sobre a resistência a antimicrobianos no código internacional de práticas sobre a produção de alimentos (códex alimentarius).
179	2015	Thung	2	Prevalence and antibiotic resistance of <i>Salmonella enteritidis</i> and salmonela typhimurium in raw chicken meat at retail markets in Malaysia	Bactérias zoonóticas resistentes	Malásia	Descritivo	Os resultados indicados nestes estudos indicam que a carne de frango é uma reserva de <i>Salmonella</i> spp multirresistente. O que é um problema para Saúde Pública. É necessário desenvolver uma estratégia de intervenção efetiva, tais como implementar uma bioagente de controle (bacteriófago) natural.

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
180	2006	Cummings	3	Stakeholder position paper: Poultry	Discurso do produtor	EUA	Entrevista	A indústria de carne produz um alimento de qualidade e se preocupa com a questão da resistência a antimicrobianos. O governo não deve intervir em questões que são de responsabilidade da indústria privada.
181	2017	Torres	4	Escherichia coli diseases in Latin America – a “One health” multidisciplinary approach	Estratégia de enfrentamento saúde única	EUA	Revisão de literatura	O aumento da incidência de infecções por escherichia coli representa um problema para a saúde pública. Para enfrentar este problema é necessário utilizar a abordagem One Health, sendo assim a rede de laboratórios Lacer adotou o princípio e vem coletando evidências sobre o problema. É necessário uma integração entre os pesquisadores da rede com policy maker para desenvolver estratégias regionais de combate a incidência de infecções causadas por Escherichia coli.
182	2017	Waltner-Towes	4	Zoonoses one health and complexity wicked problems and constructive conflate	Estratégia de enfrentamento saúde única	Canadá	Revisão de literatura	Não existe uma solução simples que resolva a disseminação de doenças infecciosas. Para enfrentar este problema é necessária uma integração entre as diversas áreas do conhecimento. Desta forma é possível desenvolver soluções para diversos problemas.
183	2013	Voets	2	Identical plasmid AMPC beta-lactamases genes and plasmid types in Escherichia coli isolates from patients and poultry meat in the Netherlands	Transferência de genes de resistência	Dinamarca	Descritivo	O estudo demonstrou que o gene bla <sub>CMY-2</sub> foi identificado em plasmídeos idênticos isolados de Escherichia coli coletadas de seres humanos e de frangos, esta evidência demonstra que a cadeia de produção de alimentos é uma fonte de transmissão de bla <sub>CMY-2</sub> . É necessário futuras pesquisas para saber qual a magnitude dessa transmissão.
184	2014	Vogt	2	Occurrence and genetic characteristics of third-generation cephalosporin-resistant Escherichia coli in Swiss retail meat	Bactérias zoonóticas resistentes	Dinamarca	Descritivo	A presença de bactérias multirresistentes em alimentos de origem animal representam um risco à saúde pública. Para controlar este problema deve-se implementar estratégia de análise de risco e ponto de controle crítico. Deve-se ter uma monitoração contínua ao longo da cadeia de produção para rastrear as fontes de contaminação microbiana e implementar uma estratégia de higiene para interromper a disseminação de bactérias resistentes via consumo de alimento.
185	2016	Volkova	4	Short history of regulations and approved indications of antimicrobial Drugs for food animals in the USA	Implementação de uma política pública	EUA	Revisão da literatura	Durante o período entre a década de 1930 e 1960 os antibióticos foram disponibilizados para uso na produção animal e em humanos na mesma época após a descoberta das classes terapêuticas. Posteriormente na década de 1970 foi implementada uma legislação que determinou a utilização de antibióticos de forma restrita para humanos e animais, sendo assim algumas classes terapêuticas só eram utilizadas em humanos (rifamicina) e outros em animais (ionoforos). Os antibióticos são administrados em animais de produção por via oral, tanto na água como na ração. A forma de utilização não provoca stress nos animais. Os antibióticos são utilizados na produção animal tanto para tratar doenças infectocontagiosas como também para prevenir doenças e promover o crescimento animal. O banimento dos promotores de

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
								crescimento talvez não reduza o consumo de antibióticos na produção animal. Todos os antibióticos desenvolvidos entre o período da década de 1920 e 1950 são utilizados em humanos e animais. A maioria do consumo de antibióticos na produção animal é destinado a profilaxia e não para promoção do crescimento. A revisão demonstrou que existe uma história paralela na utilização de antibióticos em animais e também uma história sobre o desenvolvimento de leis que regulam o consumo do medicamento em animais e humanos. Sendo assim para combater a disseminação de resistência a antimicrobianos é necessário desenvolver uma estratégia baseado no paradigma da estratégia saúde única.
186	2014	Campos	2	Prevalence and genotypes of extended spectrum beta-lactamases in enterobacteriaceae isolated from human stool and chicken meat in hamburg Germany	Transferência de genes de resistência	China	Descritivo	As cepas isoladas em frangos e em seres humanos tinham perfil de resistência diferentes, isto demonstra que talvez a carne de frango não seja uma fonte importante na transmissão cepas resistentes para seres humanos. É necessário estudos epidemiológicos que avaliem os mecanismos de disseminação de genes de resistência para melhor compreender a dinâmica da disseminação de cepas resistentes.
187	2015	Wang	2	Molecular characterization of salmonella enterica serovar enteridis on retail raw poultry in six provinces and two national cities in china	Bactérias zoonóticas resistentes	China	Descritivo	Foi encontrada uma alta prevalência de Salmonella enteridis multirresistente. As cepas foram encontradas em diferentes lugares na China. As cepas isoladas possuíam uma ampla diversidade de genes de resistência
188	1999	Wegener	2	Use of antimicrobial growth promoters in food animals and Enterococcus faecium resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe.	Transferência de genes de resistência	Dinamarca	Revisão de literatura	Os antibióticos não devem ser utilizados como promotores de crescimento em animais pois eles podem promover resistência cruzada a antibióticos utilizados em humanos. Antimicrobianos são medicamentos essenciais para saúde humana e não devem ser utilizados para outra finalidade que não seja o tratamento de doenças em animais e humanos.
189	2003	Wegener	1	Antibiotics in animal feed and their role in resistance development	Usos: Terapêutico, Profilático, Metafilático e Promoção do crescimento	Dinamarca	Revisão de literatura	A utilização de antibióticos na produção animal como aditivo alimentar é um risco para saúde pública. Alguns especialistas concluíram que as classes terapêuticas utilizadas em animais são as mesmas utilizadas em humanos. A utilização de promotores de crescimento a base de antibióticos promove um desenvolvimento de bactérias resistentes nos animais que posteriormente podem ser transmitidos para seres humanos por meio da alimentação ou do contato animal. Algumas pesquisas realizadas na Europa concluíram que a utilização dos promotores de crescimento promove mais efeitos colaterais do que benefícios para agricultura, sendo assim a utilização do medicamento para esta finalidade deve ser banido. Acredita-se que ao banir o uso de promotores de crescimento haverá uma redução da incidência de bactérias resistentes tanto em humanos quanto em animais.

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
190	2011	Wei	2	Occurrence of veterinary antibiotics in animals wastewater and surface water around farms in Jiangsu, province, China.	Resíduo de antibiótico e presença de genes de resistência no meio ambiente	China	Descritivo	Não foi analisado
191	2015	Wolf, Meike	4	Is there such a thing as “One health”? Thinking about a more human world from perspective of cultura anthropology	Estratégia de enfrentamento saúde única	Alemanha	Revisão de literatura	O conceito “One health” é uma mudança de paradigma nas ciências da saúde. Para enfrentar os problemas em saúde é necessário utilizar a abordagem saúde única, utilizando das ciências médicas e sociais para desenvolver estratégias de enfrentamento a doenças infectocontagiosas.
192	2013	Wimalarathna	2	Widespread acquisition of antimicrobial resistance among Campylobacter spp isolates from UK retail poultry and evidence for clonal expansion of resistant lineages	Bactérias zoonóticas resistentes	Inglaterra	Descritivo	Os resultados deste estudo sugerem que a disseminação de Campylobacter spp resistentes isoladas de carne de frango está aumentando. A carne de frango é considerada a reserva de Campylobacter resistente. Os padrões diversos de resistência nas cepas de Campylobacter sugerem que a transmissão horizontal de genes tem um papel de aquisição e transferência dos genes de resistência. A evidência de proliferação de cluster indicam que as condições de produção favorecem a disseminação de cepas resistentes via a cadeia de produção de alimentos. O aumento da demanda por carne de frango faz com que aumentasse a intensificação da produção de carne. A consequência para esta prática é desconhecida no entanto tem se observado uma tendência do aumento da prevalência de Campylobacter spp resistentes isolado em carne de frango.
193	2000	Witte	2	Selective pressure by antibiotic use in livestock	Transferências de genes de resistência	Alemanha	Revisão de literatura	Os achados desta revisão demonstram que há uma transmissão de genes de resistência para seres humanos via cadeia alimentar. Foi implementada uma política na União Europeia para conter o problema e foi identificado uma redução da incidência de cepas resistentes.
194	2015	Wong	1	First detection of oqxAB in salmonella spp. Isolated from food	Usos: Terapêutico, Profilático, Metafílico e Promoção do crescimento	China	Descritivo	É necessárias mais pesquisas para investigar a disseminação de genes de OQxab entre Salmonelas spp. As bactérias Escherichia coli resistentes a fluoroquinolona tem disseminado uma combinação do gene Oqxab que não causa mudanças nos perfis de resistência. Em contraste, a Salmonella spp resistente a fluoroquinolona teve uma baixa prevalência. A presença do gene Oqxab permite que a salmonella spp se tornem resistente a fluoroquinolona e apresente uma menor suscetibilidade a fluoroquinolona. Este gene também pode contribuir com o desenvolvimento de resistência a fluoroquinolona sobre pressão seletiva.

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
195	2015	Wieczorek	2	A five years study on prevalence and antimicrobial resistance of campylobacter from poultry carcasses in poland	Bactérias zoonóticas resistentes	Polônia	Descritivo	Os resultados deste estudo identificaram uma mudança na prevalência dos perfis de resistência de <i>Campilobacter</i> spp isolada de carcaças na Polônia durante o período de 2009-2013. A porcentagem de carne contaminada diminuiu significativamente no período estudado, o aumento da prevalência de ciprofloxacina e tetraciclina em <i>Campilobacter</i> spp também tem sido observado. Isto tem uma implicação para o tratamento de <i>Campilobacter</i> spp em humanos. Este estudo apresenta resultados que demonstram a necessidade de se investir em sistemas de vigilância epidemiológica e controlar a prevalência de <i>Campilobacter</i> spp resistente.
196	2014	Woolhouse	1	Antimicrobial resistance in humans, Livestock and wider environment	Usos : Terapêutico, Profilático, Metafilático e Promoção do crescimento	Inglaterra	Revisão de literatura	Assim como o caso da poluição ambiental, a resistência a antimicrobianos é um acontecimento natural que foi agravado devido a influência humana no meio ambiente. No entanto existem algumas diferenças em alguns casos, não há consenso que a redução do uso de antimicrobianos irá diminuir a incidência da resistência a antimicrobianos, não há alternativas para substituir o uso de antibióticos. Não há consenso se existe um nível seguro do uso de antibióticos e esse ele é sustentável ao longo período. A resistência a antimicrobianos é um processo natural inevitável. Não há evidências científicas suficientes que sustentem uma intervenção política no caso da resistência a antimicrobianos. A estratégia de enfrentamento tem que ser baseada na interdisciplinaridade entre as profissões e é necessário o envolvimento de todos os países
197	2004	Yan	2	Antimicrobial Drug delivery in food animals and microbial food safety concerns: An overview of in viro and in vivo factors potentially affecting the animal gut microflora	Transferência de genes de resistência	EUA	Revisão de literatura	Ainda não se conhece todo o mecanismo pelo qual as bactérias do trato gastro intestinal desenvolvem resistência a antimicrobianos quando expostos a antibióticos. Devem se desenvolver novas abordagens para minimizar os impactos na flora do trato gastro intestinal. Isto deve minimizar a disseminação da resistência a antimicrobianos e promover uma segurança alimentar.
198	2015	WU	2	Identification of integrons and phhicylogent Groups of Drug resistant <i>Escherichia coli</i> from broiler carcass in china	Bactérias zoonóticas resistentes	China	Descritivo	O estudo demonstrou a conexão da diversidade filogenética de integrons que são associados a <i>Escherichia coli</i> resistentes isoladas de carne de frango. Estes resultados indicam que a carne de frango é uma reserva de genes de resistência microbiana. O fato que a <i>Escherichia coli</i> isolada da carcaça de frango contém uma abundância de integrons e genes de resistência a antibióticos representam um perigo a saúde pública. Nossos resultados apontam a necessidade de controle de resistência microbiana a medicamentos na produção de alimentos de origem animal.
199	2016	Yulistiani	2	Prevalence of antibiotic – resistance enterobacteriaceae strains isolated from chicken meat at traditional markets in Surabaya, Indonesia	Bactérias Zoonóticas resistentes	Indonésia	Descritivo	Os resultados demonstraram uma grande prevalência de Enterobacterias em frangos vendidos no mercado da Indonésia. Tetraciclina foi o antibiótico com maior prevalência de resistência entre <i>Salmonella</i> spp e <i>Escherichia coli</i> , <i>Citrobacter</i> spp, <i>Proteus</i> spp, <i>Edwardsiella</i> spp. Ácido Nalixídico demonstra uma alta prevalência de resistência em <i>Shigellas</i> spp, <i>Salmonellas</i> spp, <i>E.</i>

Nº	Ano	Autor	Categoria Nº	Título	Núcleo	País	Desenho de estudo	Conclusão
								Coli, Citrobacter spp, Klebsiellas spp. Foi identificado uma alta prevalência (60,8 %) de cepas multirresistentes. Estes resultados demonstram que a carne de frango é uma reserva de Enterobacteriaceae spp multirresistentes. Sendo assim, considera-se que é necessário produzir alimentos de origem animal sem a presença de bactérias resistentes.
200	2013	Yourdakour	2	Antibiotic resistance of Enterococos. Coagulase negative staphylococci and staphylococcus aureus isolated from chicken meat.	Bactérias zoonóticas resistentes	Turquia	Descritivo	Cepas de Enterococos resistentes é disseminada de frangos via consumo de alimento. Devido ao uso inadequado de antibióticos nomeio de produção as cepas resistentes estão disseminando facilmente. Os resultados deste estudo demonstraram que o frango é a principal causa da disseminação de resistência. Devido o aumento da demanda por carne de frango em alguns países. Deve ser implementado algumas estratégias, tais como melhoras da condição sanitária e implementação da HACCP no meio de produção para diminuir a prevalência de cepas de Enterococos resistentes.



## Apêndice B – Incidência de bactérias resistentes a antibacterianos (Antibióticos e Sulfas)

<b>Campilobacter spp</b>	<b>Quinolonas</b>		<b>Penicilinas</b>		<b>Macrolídeos</b>		<b>Aminoglicosídeos</b>		<b>Cefalosporinas</b>		<b>Anfenicóis</b>		<b>Sulfonamidas</b>	
		R%		R%		R%		R%		R%		R%		R%
	NAL	6- 93.75	AMX	11.80-97.50	AZM	23.90 - 58.47	KAN	0 - 32.40	CEP	97.10	CHL	0 -37.50	SSS	13.63-47.30
			AMP	4.54 -77.30	CLI	23	SPR	0 - 93.75	CTX	0				
					ERI	0 - 68.75			CAZ	0				
<b>Estafilococcus spp</b>	<b>Quinolonas</b>		<b>Penicilinas</b>		<b>Macrolídeos</b>		<b>Aminoglicosídeos</b>		<b>Glicopeptídeos</b>		<b>Anfenicóis</b>			
		R%		R%		R%		R%		R%		R%		
	CIP	0	MET	14.1	ERI	25	SPR	3.9	VAN	7	CHL	25		
			OXA	72.4	TEC	9%	GEN	0						
<b>Enterococcus spp</b>	<b>Quinolonas</b>		<b>Penicilinas</b>		<b>Cefalosporinas</b>		<b>Glicopeptídeos</b>		<b>Estreptograminas</b>					
		R%		R%		R%		R%		R%				
	NAL	54.19	AMP	10.71	CTX	0	VAN	100	Q-D	68,5%				
			OXA	0 - 100										
<b>Escherichia coli</b>	<b>Quinolonas</b>		<b>Aminoglicosídeos</b>		<b>Penicilina</b>		<b>Monobactâmicos</b>		<b>Cefalosporinas</b>		<b>Anfenicóis</b>		<b>Tetraciclina</b>	
		R%		R%		R%		R%		R%		R%		R%
	NAL	12.50 - 89	AMK	33.78	AMC	4.4 - 99.20	ATM	73.90	CEP	6 -36.21	CHL	17.20 -63	DOX	92.23
	LVX	10.60	KAN	0 - 9.40	AMP	25.27 - 73.90			CRO	6 -36.21			TET	5 - 54.2
	NOR	7.20	SPR	66.60	MET	100			FEP	0				
	NIT	77	SPT	58	OXA	33.30 – 100			CPD	2.90				
			GEN	5.1- 38.30					CFP	37.70				
									CTX	0 - 2.1				
									CTT	26.10				
									FOX	23.20				
								CXM	27.7 -75.60					
								CAZ	0%-13%					
<b>Escherichia coli</b>	<b>Carbapenêmicos</b>		<b>Macrolídeos</b>		<b>Glicopeptídeos</b>		<b>Sulfonamidas</b>							
		<b>R%</b>		<b>R%</b>		<b>R%</b>		<b>R%</b>						
	ETP	0	ERI	30 - 69	VAN	50 -100	FIS	40						
	IPM	0	SBT/CPZ	50.21										
	MEM	0	SSS	22.20-40.31										
		SXT	7.10-90.88											
<b>Sa</b>	<b>Tetraciclina</b>		<b>Sulfonamidas</b>		<b>Carbapenêmicos</b>		<b>Monobactâmicos</b>		<b>Anfenicóis</b>		<b>Poliximinas</b>		<b>Macrolídeos</b>	

	<b>R%</b>		<b>R%</b>		<b>R%</b>		<b>R%</b>		<b>R%</b>		<b>R%</b>		<b>R%</b>
TET	0 -93.60	SXT	0 – 70	ETP	0	ATM	0.80 - 40	CHL	0 – 50	COL	4 -14.30	ERI	100
		SDZ	96	IPM	0			FLOR*	62				
		SSS	14.70 -100	MEM	0								
		FIS	65	PAPM	0								
		TMP	0-34										
<b>Aminoglicosídeos</b>		<b>Quinolonas</b>		<b>Penicilina</b>		<b>Sem classificação</b>		<b>Cefalosporinas</b>					
	<b>R%</b>		0,40-89.48		<b>R%</b>		<b>R%</b>		<b>R%</b>		<b>R%</b>		<b>R%</b>
AMK	0 -36	NAL	0 – 39	AMX	52.90	OQDX*	51	CEP	0 -80	CPD	0 - 9.40		
KAN	0 - 90	CIP	19.20	AMC	0 - 39.70	FOF	0	CRO	0 -10	CXM	1		
SPR	3.98 -100	ENRO*	0 - 0.70	AMP	0 - 39.70			CFZ	2.70 – 100	CIP	0 – 39		
SPT	1.10 - 90	LVX	1.1 -53.40	SAM	11.1 – 70			CFM	0	MOX	0		
GEN	0 - 71.40	NIT	0 – 20	CARB	8-80			FEP	0 – 1				
NM	15.40 - 53.40	NOR	0 – 59	MET	100			CXM	0				
NET	3.71	PEF		MEZ	0.70 -33.70			CMZ	0				
TOB	0-1.60			OXA	60 -100			CAZ	0 – 20				
				PEN	100			CEFR*	28				
				PIP	33.70			CTX	0 – 68				
				TZP	1.9			CTT	0 – 20				
				TIC	0-16			FOX	0 - 13.20				
								CFP	60				

Fonte: Elaborado a partir de Costa (2004 ); Moura, (2010); Campos (2012); Dan (2015); Figueiredo (2004); Lay (2011); Paravisi, (2017); Patchanee, (2016); Medeiros (2011); Adzitey(2015); Ahmed (2009); Nayarit-Ballesteros (2016);Dogru (2010); Furukawa (2017); Villalpando-guzman (2017); Habib ( 2009); HYEON (2011); Ju (2012); Han (2007); Larkin *et al* (2006); Lin, (2015); Mani, *et al* (1998); Momtaz,(2013); Guyard- Nicodeme (2015); Nguyen (2016); Noda (2015); Pehlivanlar –Oñen (2015); Chaisatit, C (2012); Siriken, B (2015); Sison, F (2014); Soufi (2015); Stevens (2006); Taremi, (2006); Thai ( 2012); Wang, *et al* (2015); Wieczorek (2015); Wimalarathna (2013); Wong (2015); Wu (2015); Yulistanir (2017); Yurdakul, (2013) Thung *et al* (2016); CARRAMINANA *et al*; (2004).\* Antibióticos de Uso Veterinário. Abreviações retiradas da Sociedade Americana de Microbiologia e Reunión anual regional de los países participantes em la rede de monitoreo/Vigilância de la resistencia a los antibióticos (2001). Disponível em: <https://aac.asm.orgn/content/abbreviations-and-conventions> e [www.paho.org](http://www.paho.org). NAL = Ácido Nalixídico, AMX = Amoxiciclina, AMP= Ampicilina, AZM= Azitromicina , CLI = Clindamicina, ERI = Eritromicina, KAN = Canamicina, SPR = Estreptomicina, CEP = Cefalotina, CTX = Cefotaxima, CAZ = Ceftazidima, CHL= Cloranfenicol, SSS = Sulfametoxazol, CIP = Ciprofloxacina, MET= Metilcilina, OXA= Oxacilina, TEC= Teicoplanina, GEN= Gentamicina, VAN= Vancomicina, LVX = Levofloxacina, NOR= Norfloxacinó, NIT = Nitrofurantoina, AMK= Amicacina, SPT= Espectinomomicina, AMC = Amoxicilina