

**FRANCISCO PEDRO CORDEIRO FUZETA**

**RELAÇÃO ENTRE A UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS  
NOS ANIMAIS DE COMPANHIA E O SURGIMENTO DE  
BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES AOS  
ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EM MEDICINA HUMANA**

**Orientador: Professor Doutor Luís Monteiro Rodrigues**

**Co-orientador: Professor Nuno Rosa**

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

**Lisboa**

**2017**

**FRANCISCO PEDRO CORDEIRO FUZETA**

**RELAÇÃO ENTRE A UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS  
NOS ANIMAIS DE COMPANHIA E O SURGIMENTO DE  
BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES AOS  
ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EM MEDICINA HUMANA**

Dissertação defendida em provas públicas na  
Universidade Lusófona de Humanidades e  
Tecnologias, no dia 25 de Outubro de 2017, perante o  
júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação nº  
296/2017 de 20 de Setembro, com a seguinte  
composição:

Presidente: Professora Dulce Santos  
Arguente: Professora Doutora Ana Sofia Fernandes  
Orientador: Prof. Doutor Luís Monteiro Rodrigues  
Vogal: Professora Ana Mirco

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

**Lisboa**

**2017**

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar queria agradecer ao professor Nuno Rosa e ao professor doutor Luís Rodrigues por toda a disponibilidade demonstrada durante a execução desta dissertação, bem como por todos os conhecimentos transmitidos ao longo do mestrado.

Quero agradecer também aos meus pais Leonídio, Miriam pela extrema motivação que transmitiram ao longo deste percurso académico e pelo optimismo o sempre demonstrado.

Aos meus irmãos Mariana, João e Mário por toda a amizade que foi muito importante.

A minha avó Alice pelas sempre boas recordações.

A minha avó Dora pelo carinho e afecto.

Ao Afonso Antunes e ao Afonso Neves pelo companheirismo que foi muito importante na conclusão deste curso.

## Resumo

O aumento do número de animais de companhia em Portugal e no mundo é uma realidade comprovando-se a sua influência no melhoramento da nossa qualidade de vida e bem-estar. No entanto essa proximidade permite e favorece as condições necessárias à transmissão de zoonoses, podendo trazer consequências nefastas para a nossa saúde e implicações ao nível da saúde pública.

Como resultado da cada vez mais frequente utilização de antibióticos no combate a infecções em animais de companhia o numero de bactérias resistentes tem aumentado, dificultando o respectivo tratamento.

Esta dissertação aborda a evolução dos antibióticos, o desenvolvimento de resistências bacterianas a esta classe de fármacos e a sua disseminação. São também revistos os métodos de transmissão destas bactérias dos animais de companhia para os humanos.

Trata-se de um tema bastante actual que apesar de pouco documentado tem ganho relevância em virtude desta classe de fármacos ter vindo a perder a sua eficácia ao longo do tempo e dada a ausência de sucesso no desenvolvimento de alternativas terapêuticas.

**Palavras-chave:** animais de companhia, antibióticos, resistência bacteriana, infecção,

## **Abstract**

The increase in the number of pet animals in Portugal and all over the world is already a reality, proving its influence in enhancing our quality of life and well-being. However, this proximity allows and encourages the necessary conditions for the transmission of zoonoses, which may result in harmful consequences for our health and impact on public health.

As a result of the increasing use of antibiotics to fight infections in pet animals, the number of resistant bacteria has increased, making the treatment more complex.

Present work addresses the antibiotic evolution, the development of bacterial resistance to this class of agents and their dissemination. Transmission methods from pet animals to humans related to those bacteria are also reviewed.

Although poorly documented this is quite a topical subject, which has become increasingly relevant since this class of agents has been losing effectiveness over time and given the absence of success in the development of therapeutic alternatives.

**Keywords:** pet animals, antibiotics, bacterial resistance, infection.

## **Abreviaturas, siglas e símbolos**

**RNA<sup>t</sup>** – RNA Ácido Ribonucleico de Transferência

**ESKAPE** - Enterococcus resistente à vancomicina, Staphylococcus aureus resistente à meticilina, Klebsiella produtora de betalactamases de espectro alargado, Acinetobacter resistente ao imipeneme, Pseudomonas resistente ao imipeneme e Enterobacter resistente às cefalosporinas de terceira geração.

**EARS-Net** - Report of the European Antimicrobial Surveillance Network

**AMR**- Resistências antimicrobianas

**ITU**- infecções no trato urinário

**Gram<sup>+</sup>**- Bactérias gram positivas

**Gram<sup>-</sup>**-Bactérias gram negativas

**OMS**- Organização Mundial de Saúde.

# Índice

|                                                                                                        |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Introdução.....</b>                                                                                 | <b>10</b> |
| <b>1 – Enquadramento teórico.....</b>                                                                  | <b>10</b> |
| 1.1 – Penicilina.....                                                                                  | 11        |
| <b>2 – Classificação das bactérias e antibióticos.....</b>                                             | <b>13</b> |
| 2.1 – Classificação dos antibióticos consoante o seu mecanismo de acção.....                           | 14        |
| 2.1.1 – Antibióticos inibidores da síntese da parede celular.....                                      | 14        |
| 2.1.2 – Antibióticos inibidores da síntese proteica ribossómica.....                                   | 15        |
| 2.1.3 – Antibióticos inibidores da síntese ou dano da membrana<br>citoplasmática.....                  | 15        |
| 2.1.4 – Antibióticos que actuam por alteração do metabolismo celular.....                              | 16        |
| 2.1.5 – Antibióticos que actuam por alteração da síntese dos ácidos nucleicos<br>bacterianos.....      | 16        |
| <b>3 – Resistência a antibióticos.....</b>                                                             | <b>17</b> |
| 3.1 – Mecanismos de resistência.....                                                                   | 18        |
| 3.1.1 – Bombas de efluxo.....                                                                          | 18        |
| 3.1.2 – Alteração da permeabilidade.....                                                               | 18        |
| 3.1.3 – Produção enzimática.....                                                                       | 19        |
| 3.1.4 – Alteração genética do alvo.....                                                                | 19        |
| 3.2 – Disseminação da resistência.....                                                                 | 19        |
| 3.2.1 – Mecanismos de aquisição de genes.....                                                          | 19        |
| 3.2.2 – Elementos genéticos móveis.....                                                                | 21        |
| <b>4 – Bactérias multiresistentes em Portugal.....</b>                                                 | <b>23</b> |
| 4.1 – Ambulatório.....                                                                                 | 25        |
| 4.2 – Uso hospitalar.....                                                                              | 26        |
| <b>5 – Bactérias multiresistentes da medicina animal.....</b>                                          | <b>28</b> |
| 5.1 – Antibióticos mais usados no combate a infecções dos animais de<br>companhia.....                 | 29        |
| <b>6 – Transferência de bactérias de animais de companhia para<br/>Humanos.....</b>                    | <b>34</b> |
| 6.1 – Feridas físicas.....                                                                             | 35        |
| 6.1.1 – Infecções resultantes de dentadas.....                                                         | 35        |
| 6.1.2 – Infecções resultantes de arranhões de gatos.....                                               | 35        |
| 6.2 – Transmissão oral-fecal.....                                                                      | 36        |
| 6.3 – Transmissão por inalação.....                                                                    | 36        |
| 6.4 – Transmissão através da urina.....                                                                | 37        |
| <b>7 – Relação entre a utilização de antibióticos na medicina humana e na<br/>medicina animal.....</b> | <b>39</b> |
| <b>8 – Conclusão.....</b>                                                                              | <b>42</b> |

## Índice de Tabelas

**Tabela 1** – Resumo das famílias dos antibióticos

**Tabela 2** – Resistências bacterianas.

**Tabela 3**-Antibióticos de primeira escolha e de escolha alternativa para o combate de doenças infecciosas nos animais de companhia

## Índice de Figuras

**Figura 1:-** Diferenças estruturais entre bactérias gram positivas e gram negativas.

**Figura 2** - Representação do processo de conjugação.

**Figura 3** - Processo de transformação.

**Figura 4** - Processo de transdução.

**Figura 5** - Percentagem de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

**Figura 6** - Percentagem de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente.

**Figura 7** - Consumo de antimicrobianos em ambulatório em Portugal continental 2011-2014

**Figura 8** - Consumo dos diferentes tipos de antimicrobianos em ambulatório em Portugal continental

**Figura 9** - Consumo de antimicrobianos no sector hospitalar em Portugal continental 2011-2014

**Figura 10** - Consumo dos diferentes tipos de antimicrobianos no sector hospitalar em Portugal continental

**Figura 11** - Consumo dos diferentes tipos de antimicrobianos nos animais de companhia nos países europeus.

**Figura 12** - Distribuição do consumo de Penicilinas por subclasses.

**Figura 13** - Transferências de bactérias resistentes entre espécie.

**Figura 14** - Passagem de resistências entre bactérias.

## **Índice dos Gráficos**

**Gráfico 1** - Percentagem de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina em Portugal.

**Gráfico 2** - Percentagem de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente em Portugal.

**Gráfico 3** - Consumo de antibióticos em Portugal.

**Gráfico 4** - Consumo dos diferentes tipos de antibióticos em ambulatório em Portugal continental e em alguns de Europa.

**Gráfico 5** - Consumo de antibióticos no sector hospitalar em Portugal continental 2011-2014.

**Gráfico 6** - Consumo dos diferentes tipos de antibióticos no sector hospitalar em Portugal continental e em alguns países de Europa.

**Gráfico 7** - Consumo dos diferentes tipos de antibióticos nos animais de companhia nos países europeus.

**Gráfico 8** - Distribuição do consumo de penicilinas por sub-classes nos animais europeus.

## Introdução

Esta dissertação foca-se no estudo da aquisição de resistência bacteriana nos animais de companhia e consequente transmissão para os humanos. Numa altura em que a resistência aos antibióticos toma proporções avassaladoras e cujas consequências implicam enormes mudanças na saúde pública torna-se de extrema relevância compreender como as bactérias perdem a sensibilidade aos antibióticos e como transmitem essa característica a outras espécies, numa altura em que cada vez há mais animais de companhia.

### 1- Enquadramento teórico

Durante milhares de anos as populações que habitavam o nosso planeta viram-se muitas vezes impotentes para impedir que doenças infecciosas tomassem proporções epidémicas e bíblicas que custaram a vida a milhões de pessoas. Desde então a humanidade tem vindo a pensar nas causas destas doenças infecciosas, no entanto devido a falta de conhecimento, a estratégias de procura erradas, e falta de prevenção, o combate a doenças infecciosas bacterianas não teve o sucesso pretendido durante anos.

Desde muito cedo que o homem tem tentado arranjar soluções de modo a combater as infecções nefastas criadas e resultantes da proliferação bacteriana, e desde a idade média que os médicos receitavam dietas que tinham como base misturas de ervas com carne de víbora, realizando também sangrias.<sup>1</sup> Há pelo menos 1500 anos antes de Cristo que se conhecem as propriedades valiosas nos cogumelos e na levedura de cerveja, para tratamento de feridas infectadas.<sup>2</sup> Por sua vez, no antigo Egipto, os pacientes eram tratados muitas vezes com compressas e tónicos feitos a partir de ervas, fungos e compostos orgânicos.<sup>3</sup> Os povos sul indígenas usavam um pó derivado da árvore *Chinchona Pubescens* ou *Calendula Officinalis* contra a febre, e mais tarde contra a malária, doença esta que foi trazida por colonizadores espanhóis aquando da sua invasão. Em 1820 os químicos franceses Pierre-Joseph Pelletier e Joseph-Bienaimé Caventou isolaram uma quinina (alcalóide) com propriedades antipiréticas.

## 1.1- Penicilina

A penicilina foi descoberta por Alexander Fleming, um cientista escocês que nasceu a 6 de Agosto de 1881. A história diz-nos que em 1922 quando estava constipado, Fleming transferiu parte do seu muco nasofaríngeo para uma placa de Petri. Pousou o prato na confusão da sua mesa e deixou-o ali, esquecido, por duas semanas. Naquele tempo, numerosas colónias de bactérias cresceram e proliferaram. No entanto, a área onde o muco tinha sido inoculado permaneceu clara. Após uma investigação mais aprofundada, Fleming descobriu a presença de uma substância no muco que tinha inibido o crescimento bacteriano e o aparecimento de mais colónias de bactérias e chamou-o de lisozima. Ele também descobriu que a lisozima também estava presente em lágrimas, saliva, pele, cabelo e unhas o que lhe permitiu isolar maiores quantidades, no entanto em experiências subsequentes verificou-se que esta era eficaz apenas contra um pequeno número de bactérias, sendo que grande parte destas não eram prejudiciais à saúde humana<sup>4</sup>. Esta sua primeira experiência iria ser a base da próxima grande descoberta : a penicilina.

Alexander Fleming, em 1928, começou uma série de experiências com *Estafilococos* quando uma caixa de Petri com este género de bactérias ficou esquecida no seu laboratório junto a uma janela aberta, acabando por ser contaminada com esporos vindos da rua.. Após regressar das suas férias reparou que a sua cultura de *Estafilococos* tinha sido contaminada por um fungo e que este tinha sido responsável pela inibição do crescimento bacteriano, descobrindo assim a penicilina.

Embora a descoberta da penicilina tenha sido em 1928, ainda demorou mais de uma década a ser comercializada, não se sabendo ao certo quais os seus benefícios. Este composto mostrou-se eficaz contra todas as bactérias gram-positivas que eram responsáveis por doenças como a escarlatina, pneumonia, gonorreia, meningite e difteria, doenças estas causadoras de múltiplas mortes <sup>4</sup>.

A produção em larga escala da penicilina apenas se iniciou no século XX e foi a realização mais importante da história da medicina, uma vez que juntamente com as melhorias das condições sanitárias e de higiene permitiu proceder ao salvamento de milhares de pessoas que antes eram vítimas de doenças bacterianas contagiosas tais como: sífilis, varíola, malária, tifo, febre amarela, tuberculose, solera, peste entre outras, que através de diferentes formas de propagação infectavam os seres humanos muitas vezes recorrendo as outros seres vivos, tais como roedores.

Nesta etapa da comercialização , tão importante na história da penicilina contribuíram de modo decisivo dois cientistas da universidade de Oxford, Howard Florey (1898 – 1968) e Ernst Chain (1906 – 1979), australiano e alemão respectivamente. Howard Walter Florey nasceu dia 24 de Setembro de 1898 em Adelaide, Austrália, formou-se em medicina na Universidade em 1921. Mudou-se para Oxford em 1922, após ter ganho (Rhodes Scholarship).<sup>5</sup> Ernst Chain nasceu em Berlim em 19 de Junho de 1906 e formou-se em química na Universidade Friedrich-Wilhelm. <sup>6</sup> Aquando da ascensão do partido nazi em 1933, imigrou para Inglaterra, mais propriamente em Oxford em 1935.<sup>7</sup> Em 1937 viria a integrar a equipa de Howard Florey.

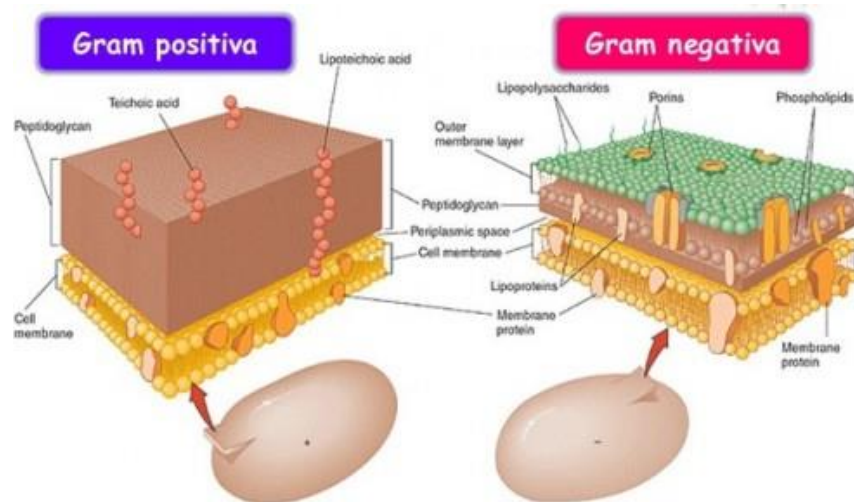
A descoberta da penicilina foi então considerada uma das principais descobertas do século XX e que permitiu salvar milhões de vidas de pessoas que sucumbiam a infecções criadas devido à proliferação de bactérias.

Aquando a primeira Guerra Mundial Almroth Wright propôs ao governo britânico que o seu serviço fosse descobrir uma vacina contra a febre tifóide e que estudasse as feridas de guerra de modo a reduzir as infecções resultantes das mesmas. Assim Fleming e a sua equipa foram enviados para Boulogne-sur-Mer, onde montaram um laboratório e estudaram um grande numero de microorganismos. Presenciou a perda de vários amigos e companheiros do exército, que muitas vezes se deviam a infecções, incontroláveis resultantes das feridas infligidas nas batalhas e não da próprio ferimento e os anti-sépticos que eram usados por vezes faziam mais mal do que bem. Fleming num artigo escrito sobre a sua experiência na guerra defendia que os anti-sépticos usados não tinham eficácia suficiente para impedir a proliferação de bactérias anaeróbias que surgiam em ferimentos profundos.

## 2- Classificação das bactérias e antibióticos

As bactérias dividem-se em duas grandes famílias e denominam-se gram + e gram- consoante a estrutura da sua parede celular. (Figura 1)

- **Bactérias gram negativas:** Apresentam uma parede celular quimicamente mais complexa, sendo composta por estruturas com muitas camadas e algo complexas. A parede das células gram - é composta por uma camada de peptidoglicano e por lipoproteínas, membrana externa e lipopolissacarídeo que o envolvem externamente.
- **Bactérias gram positivas:** Apresentam uma parede celular relativamente simples estruturalmente, compostas por várias camadas de peptidoglicano. Estas camadas encontram-se ligados por ligações cruzadas, conferindo-lhe rigidez e força.<sup>8</sup>



**Figura 1:** Diferenças estruturais entre bactérias gram positivas e gram negativas.<sup>9</sup>

Os primeiros antibióticos eram considerados substâncias produzidas por vários microorganismos que não permitiam o desenvolvimento de outros microorganismos. Desta forma começou-se a utilizar a sua associação com objectivo de tratar infecções. As suas propriedades físicas, químicas, farmacológicas, espectro e mecanismo de acção permitem diferenciar os antibióticos em diferentes classes.<sup>10</sup>

O termo antibiótico foi inventado em 1947 por S.A Waksman e tinha como definição “*substância química produzida por microorganismos que têm a capacidade para inibir o*

*crescimento e destruir bactérias e outros microorganismos*”. Actualmente este termo tem vários significados e as suas origens podem ser:

- Sintéticas. quando são obtidos através de processos sintéticos,
- Semi-sintéticos. quando são obtidos através de culturas de microorganismos que são posteriormente modificados quimicamente<sup>11</sup>
- Naturais, resultantes apenas de microorganismos (bactérias, fungos)

Os antibióticos podem-se ainda dividir em duas grandes classes consoante a sua acção nas diferentes bactérias

- Acção bacteriostática – estes antibióticos condicionam ou impedem a proliferação celular interferindo nos processos de crescimento ou na replicação de microorganismos mas não as matam. Os macrólidos, as tetraciclinas, as sulfonamidas e o cloranfenicol são algumas famílias de antibióticos que actuam desta forma
- Acção bactericida - antibiótico bactericida é aquele que inativa a população bacteriana recorrendo à sua eliminação, actuando em processos vitais para o seu desenvolvimento. Os aminoglicosídeos, quinolonas, penicilinas e cefalosporinas são alguns exemplos de antibióticos que actuam desta forma.

## **2.1- Classificação dos antibióticos consoante o mecanismo de acção**

Os antibióticos podem ainda ser classificados consoante o seu mecanismo de acção (Tabela 1):

- inibidores da síntese da parede celular,
- inibidores da síntese proteica ribossómica,
- inibidores da síntese ou dano da membrana citoplasmática,
- alteração de metabolismo celular
- alterações da síntese de ácidos nucleicos.

### **2.1.1- Antibióticos inibidores da síntese da parede celular**

Para que ocorra uma morte das bactérias é importante manipular a integridade da parede celular das mesmas. A integridade da parede bacteriana depende da síntese de peptidoglicano e quando esta síntese fica comprometida dá-se a passagem de antibiótico

para o interior da célula. Nas bactérias gram - os antibióticos passam através das porinas presentes na membrana, enquanto que nas gram + os antibióticos têm mais facilidade em ligarem-se uma vez que a sua membrana é mais exterior. Os inibidores da síntese da parede celular podem ser classificados em três sub-grupos:  $\beta$ -Lactâmicos, Bacitracina e Glicopeptídeos. Dentro dos  $\beta$ -Lactâmicos temos a Penicilina que se encontra dividida em diversos tipos, as Cefalosporinas de 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> geração e ainda Carbapenemes e Monobactâmicos que são classes mais pequenas. A Bacitracina e os Glicopeptídeos pertencem ainda a esta classe de inibidores da síntese da parede celular.<sup>10,12,13</sup>

### **2.1.2- Antibióticos inibidores da síntese proteica ribossómica**

A síntese proteica decorre com a ajuda dos ribossomas estes apresentam duas sub-unidades, 30s e 50s. É nestas sub-unidades onde se dá a ligação dos antibióticos cuja a responsabilidade é inibir a síntese proteica ribossómica. Os inibidores da síntese proteica ribossómica podem-se dividir consoante a subunidade do ribossoma onde se ligam (30s ou 50s). Os antibióticos que se ligam à subunidade 30s podem por sua vez dividir-se em Aminoglicosídeos e Tetraciclina. Na subunidade 30s os Aminoglicosídeos actuam como bactericidas na maior parte das bactérias aeróbias gram negativas. Penetram no interior das células gram negativas passando através das porinas. Após entrar no citoplasma liga-se à fracção 30s, provocando uma leitura errada do RNAm. Isto resulta numa sequência errada de proteínas, que por sua vez vão alterar a permeabilidade da membrana permitindo a saída de substâncias vitais para a célula para o meio exterior e extra celular. As tetraciclina também actuam na subunidade 30s bloqueando a ligação do RNAt, inibindo a produção e síntese de novas proteínas. É portanto considerado um antibiótico bacteriostático.

Relativamente aos que se ligam à subunidade 50s podem ser classificados como Anfencóis, Macrólidos ou Lincosamida. Estes podem ter uma acção bacteriostática ou bactericida e ligam-se à subunidade 50 do ribossoma inibindo assim a síntese proteica ribossómica. Dentro dos inibidores da síntese proteica nos ribossomas temos ainda os que actuam no RNAt.<sup>10</sup>

### **2.1.3- Antibióticos inibidores da síntese ou dano da membrana citoplasmática**

Outra forma de “ataque” dos antibióticos encontra-se ao nível da síntese ou dano da membrana citoplasmática. Estes antibióticos podem ser classificados em Polimixinas (polimixina E ou colistina e polimixina B). Estes antibióticos têm a capacidade de desorganizar a membrana citoplasmática. Provocando a saída de iões K<sup>+</sup> e Na<sup>+</sup> que são iões vitais à vida e desenvolvimento celular.<sup>10</sup> A Daptomicina também pertence a este grupo de

antibióticos, causando a despolarização da membrana resultando numa falha de síntese de proteínas.

#### **2.1.4- Antibióticos que actuam por alteração do metabolismo celular**

A alteração de metabolismo celular das bactérias também desempenha um papel importante na acção dos antibióticos. Mais especificamente certos antibióticos podem inibir a síntese de ácido fólico, nomeadamente as sulfonamidas e combinação de Sulfametoxazol com Trimetoprim, denominada Cotrimoxazol, que actua como bacteriostático inibindo o metabolismo do ácido fólico por mecanismo competitivo. Juntos actuam em diferentes passos da síntese do ácido tetra-hidrofolico (folínico), necessária para sintetizar ácidos nucleicos. O Sulfametoxazol inibe um passo intermediário da reacção e o Trimetoprim a formação do metabolito ativo do ácido tetra-hidrofolico no final do processo.<sup>14</sup>

#### **2.1.5- Antibióticos que actuam por alteração da síntese dos ácidos nucleicos bacterianos**

Por último, outra forma de actuação dos antibióticos encontra-se na alteração da síntese dos ácidos nucleicos bacterianos. Neste grupo podem ser englobadas as Fluoroquinolonas (Quinolonas) bem como a Rifampicina. As Quinolonas impedem o enrolamento do DNA, resultado da inibição da enzima DNA girase, evitando assim a transcrição e síntese proteica. A Ciprofloxacina é o antibiótico mais usado e representativo desta classe.<sup>10,15</sup> A Rifampicina por sua vez impede a transcrição do RNAm, ligando-se à subunidade BETA do RNA Polimerase. A Rifampicina exerce uma função bactericida<sup>10</sup>. O Metronidazol também pertence a este grupo de antibióticos.

Independentemente da sua classificação todos eles resultam na morte ou na inibição do crescimento de bactérias causadoras de infecções, capazes de infectar os mais variados tipos de indivíduos.

| Inibidores da síntese da Parede Celular | Inibidores da síntese Proteica Ribossómica | Inibidores da síntese da Membrana Citoplasmática | Alteração do metabolismo celular | Alteração da síntese de ácidos nucleicos |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|
| B-lactâmicos                            | Aminoglicosídeos                           | Polimixinas                                      | Sulfonamidas                     | Rifampicina                              |
| Glicopéptdeos                           | Tetraciclina                               | Daptomicina                                      |                                  | Quinolonas                               |
| Bacitracina                             | Anfenicos                                  |                                                  |                                  | Metronidazol                             |
|                                         | Macrólidos                                 |                                                  |                                  |                                          |

**Tabela 1** – Resumo da classificação dos antibióticos consoante o mecanismo de acção.<sup>10</sup>

### 3- Resistência a Antibióticos

A descoberta e a produção em massa dos antibióticos revelou-se num dos mais importantes progressos na medicina, uma vez que revolucionaram o tratamento de doenças infecciosas resultantes da proliferação celular descontrolada<sup>16</sup>. No entanto a eficácia destas substâncias terapêuticas têm vindo a ser superadas pela capacidade das bactérias em adaptarem-se e continuar a sua proliferação. Para que um antibiótico se revele eficaz é necessário ligar-se ao alvo e interferir na sua função e quanto menor for a quantidade de antibiótico utilizada para inibir o crescimento de bactérias mais eficaz é o mesmo. Este deve no entanto permanecer abaixo dos níveis tóxicos para as células animais de modo a não prejudicar o seu normal funcionamento e comprometer as suas funções. Se este equilíbrio não acontecer diz-se que a bactéria é resistente ao antibiótico utilizado e caso o antibiótico evite a proliferação bacteriana e não danifique as células diz-se que as bactérias são sensíveis.

A crescente utilização de antibióticos bem como o decréscimo da síntese e desenvolvimento de novas classes dos mesmos tem vindo a resultar em resistências, e assim numa perda de eficácia no combate a agentes infecciosos.

As bactérias podem apresentar resistências de dois tipos distintos:

- Resistência adquirida - As bactérias possuem mecanismos que lhes permitem adaptarem-se e tornarem-se resistentes a determinados antibióticos após entrarem em contacto com os mesmos. Estas bactérias resistentes incorporam esta informação no seu genoma passando a informação às células-filhas. Este tipo de resistência resulta muitas vezes devido a tratamentos não realizados correctamente ou com o antibiótico errado permitindo a sobrevivência das bactérias. Este tipo de resistência surge devido a mutações espontâneas ou devido a aquisição de novo material genético originário de outras bactérias. Estas mutações podem ocorrer na presença ou na ausência de antibióticos, podendo ou não ser benéficos para o seu ciclo de vida.<sup>10</sup>
- Resistência inata - corresponde à resistência que as células possuem a certo tipo de antibióticos, sem terem entrado em contacto com o antibiótico.<sup>17</sup>

A resistência criada a antibióticos torna-os pouco eficazes, criando falhas terapêuticas, e multiplicando os encargos económicos na área da saúde. Esta capacidade

de adaptação existente nas bactérias remete-nos para um problema actual e também de ordem futura, sendo necessário desenvolvermos novos antibióticos, mais eficazes, proporcionar a sua correcta utilização e apenas utilizá-los quando for necessário, de modo a combater a natural adaptação das bactérias. Assistimos a um aumento do número de resistências tanto nas bactérias humanas como animais, sendo maior a sua rapidez de adaptação, do que a produção e síntese de novos antibióticos.<sup>17</sup> Somente 50% dos antibióticos são produzidos e utilizados no ser humano, sendo que os restantes são utilizados na profilaxia, tratamento e crescimento animal e no extermínio de pragas.<sup>18</sup>

Os microorganismos resistentes podem-se disseminar por diferentes vias, através de humanos, animais, alimentos ou água. Desta forma podemos então dizer que bactérias resistentes a certos tipos de antibióticos que se encontrem em animais, alimentos ou água podem comprometer o tratamento de doenças infecciosas nos humanos<sup>19</sup>.

### **3.1- Mecanismos de Resistência**

Como vimos anteriormente as resistências das células aos antibióticos podem ser inatas ou adquiridas quando se utilizam mecanismos de aquisição de genes. No entanto para estas células desenvolverem resistências aos antibióticos têm de desenvolver mecanismos ou seja estratégias intrínsecas que as permite ficarem resistentes. Estas estratégias são: alteração de permeabilidade, acção enzimática, bombas de efluxo e alteração genética do alvo.

#### **3.1.1- Bombas de Efluxo**

Este mecanismo baseia-se na saída do antibiótico do meio intracelular para o meio extracelular, diminuindo assim a quantidade de antibiótico dentro da célula e consequentemente a toxicidade do antibiótico, permitindo a sobrevivência da bactéria. Este transporte de antibiótico para fora de célula é mediado por proteínas e como vai contra o gradiente de concentração envolve gasto de energia.<sup>20 21</sup>

#### **3.1.2 Alteração da permeabilidade**

A alteração da permeabilidade da membrana nas bactérias gram -, resultado de modificações genéticas, pode diminuir e comprometer a passagem de antibiótico para o interior da célula que acontece através das porinas ou através da bicamada fosfolipídica. Estas encontram-se na membrana e regulam a entrada e saída de substâncias para o meio

intra e extracelular. Este processo só acontece nas bactérias gram - , devido a existência de uma membrana externa. A estrutura da bactéria condiciona a entrada de antibiótico, bem como as propriedades das moléculas dos antibióticos. Os  $\beta$ -lactâmicos, fluoroquinolonas e tetraciclina são alguns antibióticos que por vezes acabam por ser inactivos desta forma.<sup>10,22</sup>

### **3.1.3 Produção enzimática**

O desenvolvimento e produção de enzimas por parte das bactérias confere-lhes a capacidade de inactivar certos tipos de antibióticos acabando por diminuir a eficácia deste e aumentar a taxa de sobrevivência das células. Estas enzimas podem provocar reacções de tais como, hidrólise, transferência de um grupo ou processo redox e todas elas resultam na inactivação do antibiótico por produção enzimática.<sup>10,23</sup>

### **3.1.4 Alteração genética do alvo**

Traduz-se na alteração da conformação do local onde supostamente se ia ligar o antibiótico, impossibilitando assim a acção farmacêutica do antibiótico sendo caracterizada pela perda ou diminuição da afinidade entre o antibiótico e o local onde este se ia ligar. Esta alteração pode resultar devido a mutações ou a aquisições de material genético, resultando numa alteração estrutura do peptidoglicano, interferência na síntese de proteínas ou do ADN.<sup>10</sup>

## **3.2 Disseminação de resistência**

A aquisição de material genético por sua vez resulta de uma transferência vertical de material genético quando ocorre da célula-mãe para a célula-filha (divisão binária), ou de transferência horizontal de material genético quando essa aquisição se realiza entre células da mesma espécie ou de espécies diferentes, mas não para a filha.

A transferência horizontal de genes entre bactérias de espécies diferentes é considerada o principal mecanismo responsável pela variabilidade genética e pela evolução das bactérias. Este fenómeno dá-se através de três mecanismos: conjugação, transformação ou transdução.

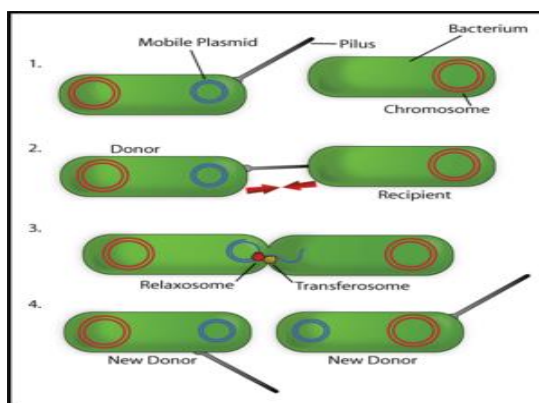
### **3.2.1 Mecanismos de aquisição de genes**

O aparecimento de resistências aos antibióticos resulta da disseminação de genes sendo necessário que ocorra a transferência física ou a aquisição dos elementos genéticos

que codificam e conferem resistência à bactéria. A conjugação, a transformações, a transdução e a mutação são responsáveis por este processo.<sup>24</sup>

### Conjugação

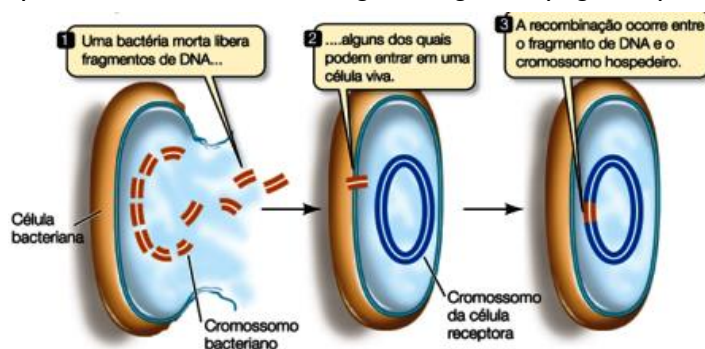
A conjugação resulta do contacto directo entre duas bactérias diferentes e é mediada por plasmídeos <sup>25 26</sup>. Esse contacto ocorre normalmente entre uma bactéria F+ e uma F-, havendo formação de uma passagem entre as duas bactérias que se denomina fimbria sexual ou pilus. A criação desta ponte oca permite a passagem do plasmídeo com os genes responsáveis para codificar a resistência da bactéria dadora (resistente) para a bactéria receptora (sensível), tornando esta segunda resistente.<sup>20,27</sup> A figura seguinte ilustra o processo de conjugação (Figura 2).



**Figura 2:** Representação do processo de conjugação. <sup>28</sup>

### Transformação

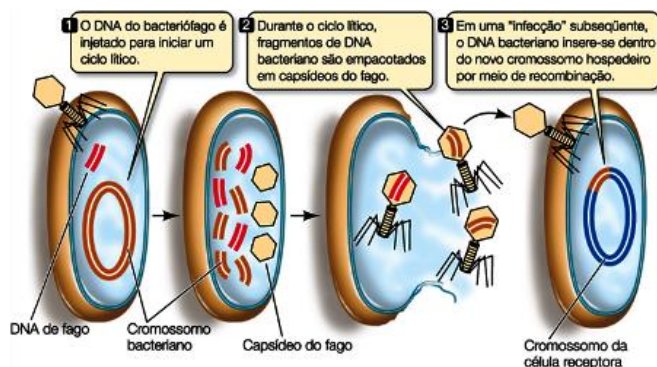
A transformação consiste na captação, integração e expressão de DNA extracelular que pertencia a uma bactéria que sofreu lise celular. A célula receptora recombina este material celular com o seu DNA adquirindo assim resistência. As células que são capazes de realizar este processo para adquirir resistência designam-se células competentes. Este processo é ilustrado na figura seguinte (Figura 3).



**Figura 3:**Representação do processo de transformação. <sup>29</sup>

## Transdução

Transdução é o processo pelo qual material genético da bactéria dadora é transferido para a receptora por um bacteriófago ou fago. Trata-se de um tipo de transmissão horizontal específico, uma vez que a bactéria tem o receptor específico para o fago. O fago liga-se a receptores específicos na células receptora libertando assim o seu ADN no interior da células. Após alguns ciclos replicativos a célula sofre a lise celular e os fagos ficam disponíveis para infectar outras células e continuar processo (Figura 4).



**Figura 4:** Representação do processo de transdução <sup>30</sup>

## Mutações

As mutações são outra causa de resistências nas células que por sua vez tornam as bactérias resistentes. Estas mutações podem ser espontâneas se resultarem da alteração, inserção ou remoção, ou induzidas se resultarem de algum factor tal como radiações ou agentes químicos. As mutações também podem ocorrer devido a deleções, duplicação, translocação e inversão de nucleótidos<sup>26</sup>.

### **3.2.2 Elementos genéticos móveis**

A evolução e disseminação da resistência antibiótica é um processo complexo que envolve vários e diversos mecanismos. Pode ocorrer de diferentes maneiras, entre elas, disseminação clonal, por plasmídeos ou outros elementos genéticos móveis.<sup>13</sup> Elementos genéticos móveis são segmentos de DNA que codificam enzimas e outras proteínas, que se movimentam dentro de genomas (mobilidade intracelular) ou entre bactérias por conjugação, transformação ou transdução (mobilidade intercelular).<sup>13</sup> Embora tanto as mutações cromossômicas como a transferência genética sejam responsáveis pela aquisição de resistência, é na transmissão de resistência horizontalmente que reside a maior ameaça,

uma vez que normalmente envolve maiores mudanças que permitem que a bactéria se adapte a diferentes ambientes.<sup>31</sup>

A transferência horizontal de genes pode ser mediada por vários elementos genéticos móveis, nos quais se incluem plasmídeos, bacteriófagos e integrões, e envolve a aquisição de novos segmentos de DNA.<sup>20,31</sup>

#### Plasmídeos:

Os plasmídeos são elementos genéticos transferíveis, normalmente circulares e capazes de replicação autónoma num hospedeiro. Podem ser conjugativos, quando são transferidos autonomamente e codificam todas as proteínas necessárias para este processo, ou mobilizáveis quando são mobilizados por transposições.<sup>10,13,31</sup>

#### Transposições

Os transposições são elementos genéticos que podem estar presentes em cromossomas ou em plasmídeos e são vulgarmente denominados “genes saltitantes” porque apresentam a capacidade de promover a sua própria transposição dentro do cromossoma ou plasmídeo onde se encontram. Os transposições conjugativos apresentam a capacidade de promover a sua própria transposição intracelular e transferência intercelular (conjugação).<sup>13,25</sup>

#### Integrões

Os integrões são elementos de DNA que embora não apresentem a capacidade de transferência autónoma, conseguem integrar cassetes de genes dos quais podem fazer parte genes de resistência a antibióticos. Podem estar contidos em plasmídeos, transposições ou no cromossoma bacteriano<sup>13,25</sup>.

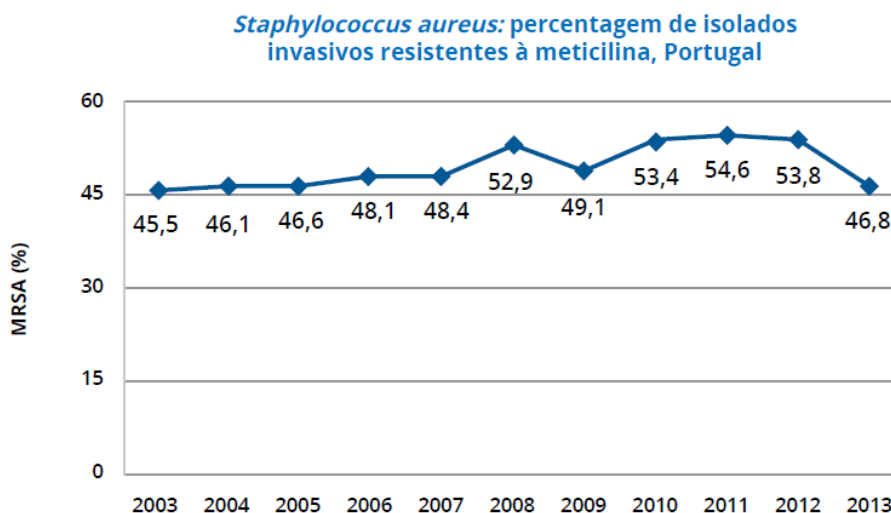
## 4- Bactérias multiresistentes em Portugal

Como visto anteriormente, o aumento das resistências aos antibióticos é um dos problemas que mais preocupa a Organização Mundial de Saúde. A multiplicação de bactérias resistentes resultado da transmissão horizontal ou vertical, resulta numa crescente resistência tornando os antibióticos existentes obsoletos. Estas multiresistências resultam muitas vezes também do mau uso do medicamento. Na presente dissertação vão ser analisadas as resistências aos antibióticos de uso humano, as resistências aos antibióticos de uso animal e a relação entre estes.

Relativamente ao surgimento de bactérias multiresistentes a antibióticos frequentemente utilizados na medicina humana existe um grupo de bactérias ao qual é atribuída uma importância acrescida em termos de aquisição de resistência, designado por ESKAPE, *Enterococcus* resistente à vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *Klebsiella* produtora de beta-lactamases de espectro alargado, *Acinetobacter* resistente ao imipenemo, *Pseudomonas* resistente ao imipenemo e *Enterobacter* resistente às cefalosporinas de terceira geração.

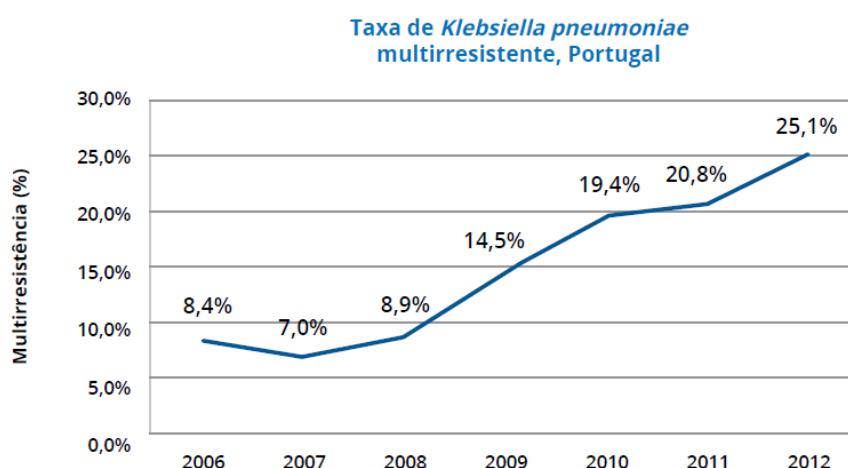
Em Portugal, as taxas de resistência de *Staphylococcus aureus* e de *Enterococcus* são superiores aos países europeus enquanto que a taxas de resistência a *Klebsiella*, ao *Enterobacter* e às *Pseudomonas* são semelhantes a estes países.<sup>32</sup>

Relativamente aos dados referentes às resistências bacterianas é visível que em Portugal a percentagem de bactérias multiresistentes é superior à de outros países europeus. *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina apresentam uma percentagem de resistência de 53,8% no nosso país, tendo mantido esta tendência ao desde 2003 (Gráfico 1), sendo esta bastante superior quando comparada com países como a Espanha (24,2%), França (19,2%) e Alemanha (15,4%). Desta forma, em Portugal, é visível que a resistência desta bactéria à meticilina é bastante superior à da média da União Europeia.



**Gráfico 1** – Percentagem de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina em Portugal.<sup>32</sup>

O mesmo acontece no caso de *Enterococcus* resistente à vancomicina, onde esta tendência se manteve, apresentando Portugal novamente mais bactérias resistentes com uma percentagem de 23,3% comparativamente à média da União Europeia que foi de 8,1%. Relativamente à *Klebsiella Pneumoniae* multirresistente, esta mostra crescente resistência em Portugal, tendo sido verificado um aumento de 14,5% para 25,1% entre 2009 e 2012 (Gráfico 2). Comparativamente à União Europeia apesar de Portugal não ser o país com maior taxa de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente, continua a ser superior à média da União Europeia (18,5%). O mesmo se verifica com a *Escherichia coli* multirresistente, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente e com a *Acinetobacter* spp multirresistente (Tabela 2).



**Gráfico 2** – Percentagem de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente em Portugal<sup>32</sup>

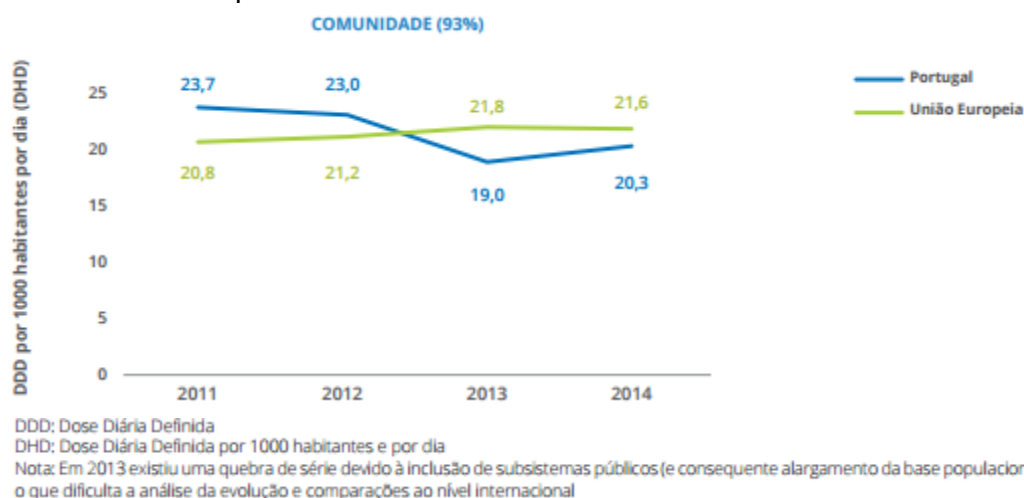
|                                                              | União Europeia   | Portugal | Espanha | França | Alemanha |
|--------------------------------------------------------------|------------------|----------|---------|--------|----------|
| <b><i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA*(95%IC))</b>           | 17,8%<br>(média) | 53,8%    | 24,2%   | 19,2%  | 15,4%    |
| <b><i>Enterococcus</i> resistentes à vancomicina (95%IC)</b> | 8,1%<br>(média)  | 23,3%    | 1,5%    | 0,8%   | 16,2%    |
| <b><i>Klebsiella pneumoniae</i>(95%IC)</b>                   | 18,5%            | 25,1%    | 8,9%    | 19,4%  | 6,2%     |
| <b><i>Echerichia coli</i> (95%IC)</b>                        | 4,4%             | 9,2%     | 5,9%    | 3,3%   | 3,2%     |
| <b><i>Pseudomonas</i> (95%IC)</b>                            | 13,8%            | 18,1%    | 10,8%   | 14,7%  | 8,4%     |
| <b><i>Acinetobacter spp.</i> (95%IC)</b>                     | -                | 64,3%    | -       | 4,0%   | 4,2%     |

**Tabela 2** – Resistências bacterianas na UE e em Portugal.<sup>33</sup> Tabela de elaboração própria a partir dos dados de European Center for Disease Prevention and Control.

\*MRSA – isolados invasivos resistentes à Meticilina

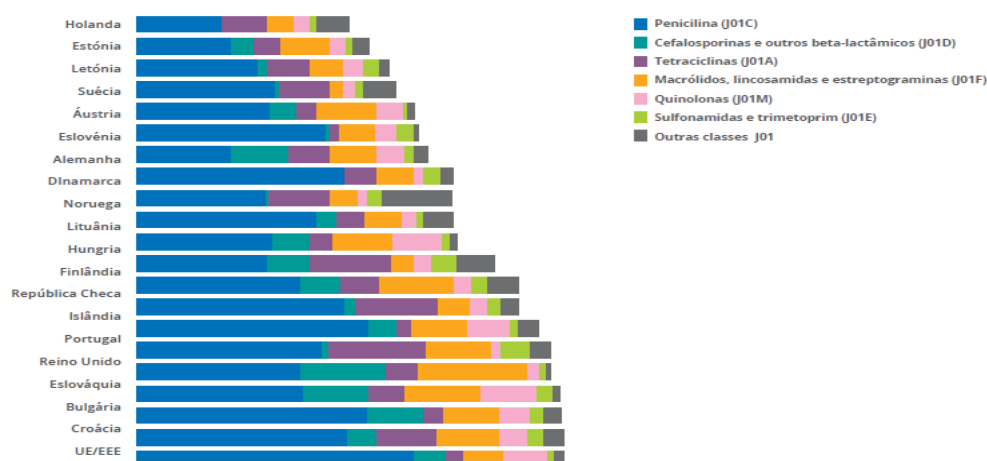
#### 4.1- Ambulatório

A associação entre o consumo de antimicrobianos e o desenvolvimento de resistências a esses mesmos antimicrobianos em ambulatório manteve-se durante bastante tempo superior ao verificado na Europa. Contudo, ultimamente houve uma reversão, tendo estas resistências sofrido uma ligeira diminuição de 23,7% para 20,3% de 2011 para 2014 contrariando a União Europeia que sofreu um aumento de 20,8% a 21,6% no mesmo período de tempo (Gráfico 3). Desta forma, actualmente o número de resistências em Portugal é inferior à Europa.



**Gráfico 3** – Consumo de antibióticos em ambulatório em Portugal continental 2011-2014.<sup>34</sup>

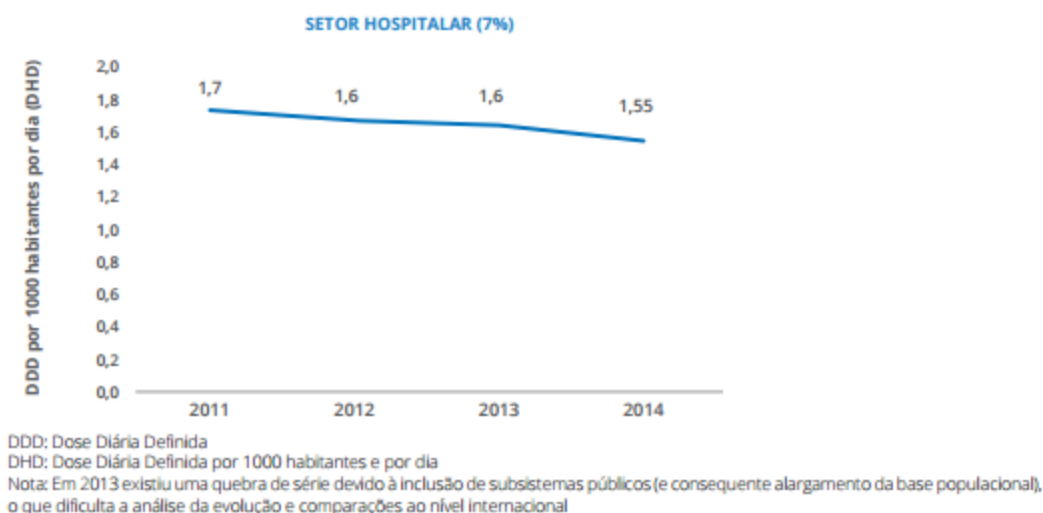
Actualmente Portugal ocupa a 15<sup>o</sup> posição nos países com maior consumo de antibióticos na Europa. Em Portugal a família de antibióticos mais consumidos são as Penicilinas seguida das Tetraciclina, Macrólidos e Lincosamidas, Sulfonamidas e Trimetoprim, outras classes e por último as Quinolonas. No nosso país a classe de antibióticos menos utilizada é a classe das Quinolonas, contrariamente ao que se verifica em média na União Europeia, onde a classe menos utilizada são as sulfonamidas e trimetoprim. Relativamente à mais utilizada em Portugal, é a classe das Penicilinas estando dentro da média europeia (Gráfico 4)



**Gráfico 4** – Consumo dos diferentes tipos de antibióticos em ambulatório em Portugal continental e em alguns países da Europa.<sup>34</sup>

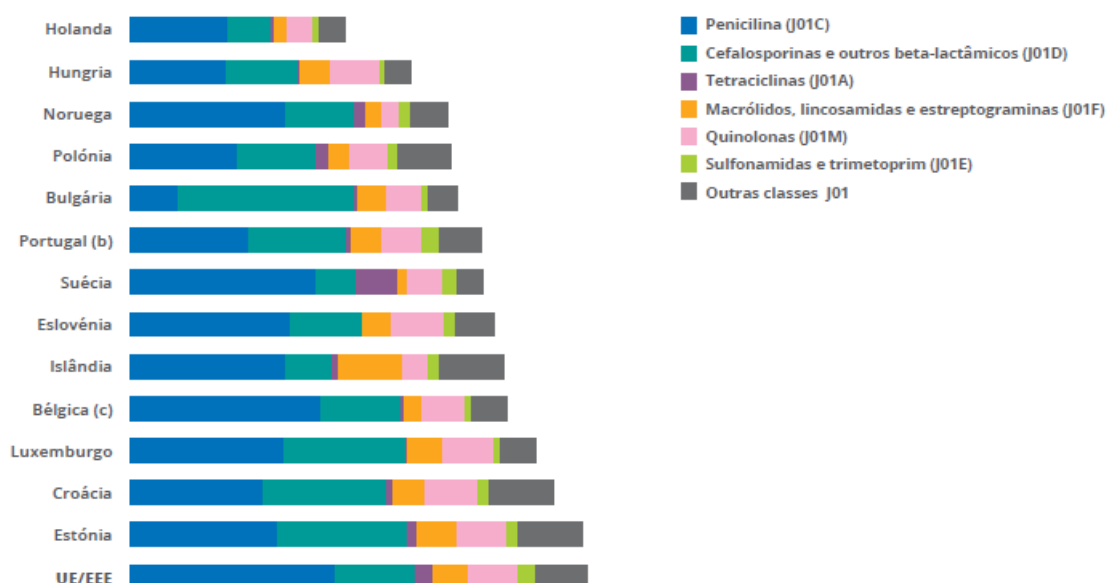
## 4.2- Uso Hospitalar

O consumo de antibióticos em meio ambulatório representa a grande fatia do consumo de antibióticos a nível nacional. Ainda assim, a associação entre o consumo de antimicrobianos e o desenvolvimento de resistências a esses mesmos antimicrobianos a nível hospitalar registou uma evolução positiva tendo sofrido uma ligeira diminuição desde 2011, passando de 1,7% a 1,55% até 2014. (Gráfico 5).



**Gráfico 5** – Consumo de antibióticos no sector hospitalar em Portugal continental 2011-2014.<sup>34</sup>

Actualmente, Portugal ocupa a 6<sup>o</sup> posição nos países com maior consumo de antimicrobianos no sector hospitalar na Europa. Em Portugal a família de antibióticos mais consumidos a nível hospitalar são novamente as Penicilinas seguida das Cefalosporinas e outros beta-lactâmicos, outras classes, Quinolonas, Macrólidos e Lincosamidas. A classe de antibióticos que se encontra em penúltimo lugar são Sulfonamidas e Trimetoprim. A classe de antibióticos menos utilizada é a classe das Tetraciclina, o mesmo acontece em média na União Europeia. Tal como a classe mais utilizada também é a classe das Penicilinas, estando Portugal, mais uma vez na média da União Europeia (Gráfico 6).



**Gráfico 6** – Consumo dos diferentes tipos de antibióticos no sector hospitalar em Portugal continental e em alguns países da Europa.<sup>34</sup>

## 5- Bactérias multiresistentes na Medicina Animal

Anteriormente, a presente dissertação focou-se nas resistências antimicrobianas (AMR) na medicina humana. Este capítulo por sua vez vai-se focar numa outra vertente deste problema que são estas mesmas resistências mas entre animais de companhia. A AMR entre os animais de companhia é uma área com elevada importância devido aos problemas de saúde pública que daí advêm, devido à grande proximidade e contacto dos animais de companhia com os seres humanos, podendo estas bactérias multirresistentes ser transmitidas entre espécies. Os antibióticos são também utilizados em suínos, bovinos, caprinos e ovinos de com o objectivo de aumentar a sua produção e assim satisfazer as necessidades humanas.<sup>35</sup>

Em medicina veterinária os antibióticos podem ser utilizados de quatro maneiras diferentes consoante o objectivo:

- Terapêutico - quando o seu uso tem como objectivo controlar uma infecção,
- Profilático - quando o seu objectivo é evitar o possível surgimento de uma infecção
- Metafilático - quando o seu uso tem objectivos terapêuticos e profiláticos
- Promotor de crescimento e desenvolvimento animal<sup>36</sup>.

Neste momento é proibido na União Europeia a utilização de antibióticos como promotores de crescimento na produção animal.

Em animais de companhia os principais antibióticos são utilizados com intuito de tratar e prevenir doenças infecciosas, principalmente otites, doenças de pele, infecções respiratórias, infecções do trato urinário, do trato gastrointestinal, e trato reprodutivo e feridas traumáticas.

As famílias de antibióticos mais utilizados em medicina veterinária nos animais de companhia com o objectivo de combater as doenças acima referidas são: as penicilinas, as cefalosporinas, os macrólidos, tetraciclina e fluoroquinolonas.<sup>37,38</sup> Estes antibióticos podem ser administrados por veterinários experientes ou pelos próprios proprietários dos animais sejam eles um cão ou um gato resultando por vezes num tratamento erróneo.

As alterações na pele são uma doença mais comum nos cães do que nos gatos e acredita-se que 25% destas sejam o resultado de infecções. As feridas traumáticas são causadas essencialmente por *Streptococcus spp*, *Pasteurella spp* e *Corynebacterium spp*. Nestes locais podem ser encontradas também *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*

*aeruginosa* e *Escherichia coli* <sup>39,40</sup>. Nos gatos estas infecções também podem resultar de *Fusobacterium spp.*, *Bacteroides spp.* e *Clostridium spp.* <sup>39</sup>

A otite, resultado de uma infecção no canal auditivo (ouvido) está relacionada com *S. pseudointermedius*, *Pseudomonas.aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Klebsiella spp* <sup>41</sup>, pode resultar de excesso de pêlos ou de falta higiene entre outras causas possíveis <sup>42</sup>.

As infecções no trato urinário (ITU) são mais recorrentes nos cães do que nos gatos, devido a um eficaz sistema urinário que por sua vez dificulta o desenvolvimento e a proliferação de bactérias responsáveis pelo aparecimento da infecção. As causas são as mesmas nos cães e nos gatos e podem advir de vários órgãos como rins, bexiga, ou próstata. Estas infecções resultam em 95% dos casos de bactérias *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp*, e *Enterococcus*. Infecções com *Streptococcus spp*, *Pseudomonas spp*, *Mycoplasma spp* e *Enterobacter spp* são menos comuns<sup>39-43</sup>. Nos gatos esta infecção pode também estar relacionada com bactérias *Pasteurella multocida*.<sup>40</sup>

As infecções no trato reprodutivo tanto nos cães como nos gatos são normalmente associadas a bactérias *Escherichia coli*, *Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp*, *Bacteroides spp* e *Fusobacterium spp*, estas podem-se encontrar no intestino, ânus e na vulva caso se trate de um fêmea.<sup>41</sup>

As infecções no trato respiratório inferiores nos animais de companhia devem-se essencialmente a bactérias *Pseudomonas spp*, *Proteus spp*, *Pasteurella spp*, *Klebsiella spp* e *Bordetella bronchiseptica*<sup>39,41</sup>. Nos gatos as infecções respiratórias superiores devem-se essencialmente a *Bordetella bronchiseptica*, *Mycoclasma spp*, *Streptococcus canis* e *Chlamydophila felis*.<sup>44,45</sup>

A gastroenterite pode ser causada por bactérias aeróbias ou anaeróbias que se encontram presentes no intestino delgado dos cães e gatos, e resulta de bactérias *Staphylococcus spp*, *Enterococcus spp*, *Escherichia coli* e *Proteus spp*. Pode também resultar de Clostridia e *Bacteroides spp* que representam cerca de 90% das bactérias anaeróbias presentes no cólon do cão. Por sua vez a flora bacteriana nos gatos é mais uniformemente distribuída contendo bactérias aeróbias como *Escherichia coli* e *Lactobacilos* e bactérias anaeróbias *Clostridium Perfringens* e *Bacteroides spp*.<sup>41,46</sup>

## **5.1- Antibióticos mais usados no combate a infecções nos animais de companhia**

De modo a combater e a matar as bactérias responsáveis por estas manifestações infecciosas são usadas as mais variadas famílias de antibióticos, consoante o seu espectro de acção, com o objectivo de neutralizar as bactérias responsáveis sensíveis.

Nas doenças de origem infecciosa na pele dos animais de companhia são usados os antibióticos amoxicilina associada com ácido clavulânico e cefalosporinas como primeira escolha e trimetoprim, sulfonamidas, fluoroquinolonas, clindamicina e cloranfenicol como antibióticos alternativos.

As infecções no trato urinário os antibióticos de primeira escolha são as cefalosporinas, ampicilinas, e a amoxicilina sozinha ou associada com o ácido clavulânico e como escolhas secundárias temos o trimetoprim, sulfonamidas, fluoroquinolonas e tetraciclina.

As infecções sanguíneas são tratadas com amoxicilina associada com ácido clavulânico, fluoroquinolonas e cefalosporinas e caso estes primeiros antibióticos não resultem são também utilizados aminoglicosídeos e cefalosporinas de 2º e 3º geração.

Nas doenças infecciosas que afectam os ossos e as articulações temos como antibióticos de primeira escolha as cefalosporinas e a associação de amoxicilina com o ácido clavulânico e como segundas opções o trimetoprim, sulfonamidas, clindamicina, cefalosporinas de 2º e 3º geração e fluoroquinolonas.

As infecções no trato respiratório também são muito frequentes nos animais de companhia e a amoxicilina associada com ácido clavulânico, fluoroquinolonas e cefalosporinas são os antibióticos de primeira escolha, enquanto que os macrólidos, aminoglicosídeos, clindamicina e cefalosporinas de 2º e 3º geração, são os antibióticos escolhidos como segunda opção.

Quanto às doenças infecciosas intracelulares os antibióticos de primeira escolha são doxicilina e as fluoroquinolonas e caso estes não resultem também se utilizam a azitromicina e clindamicina.

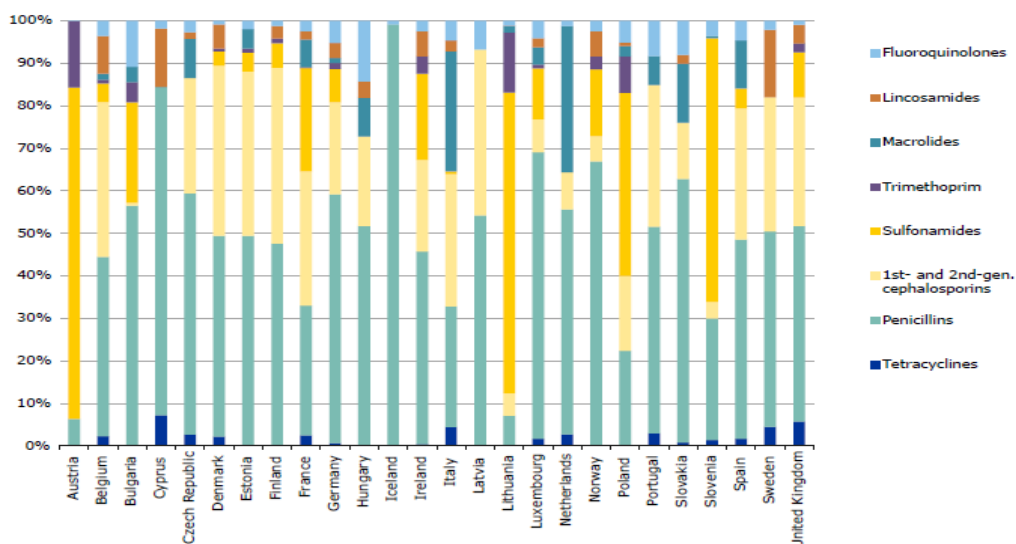
Podemos então constatar que os antibióticos mais utilizados como primeira escolha no tratamento de infecções nos animais de companhia são: amoxicilina associada ao ácido clavulânico, as cefalosporinas e as fluoroquinolonas.<sup>39</sup>

|                                 | <b>Antibiótico de primeira escolha</b>                                          | <b>Antibióticos alternativos</b>                                                                     |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pele</b>                     | Amoxicilina e Ácido Clavulânico<br>Cefalosporinas                               | Trimetoprim e Sulfonamidas<br>Fluoroquinolonas<br>Clindamicina ou Cloranfenicol                      |
| <b>Tracto urinário</b>          | Cefalosporinas<br>Amoxicilina ou Ampicilinas<br>Amoxicilina e Ácido Clavulânico | Trimetoprim e Sulfonamidas<br>Fluoroquinolonas<br>Tetraciclina                                       |
| <b>Septicemia</b>               | Amoxicilina e Ácido Clavulânico<br>Fluoroquinolonas<br>Cefalosporinas           | Aminoglicosídeos<br>Cefalosporinas (2º ou 3ª geração)                                                |
| <b>Ossos e Articulações</b>     | Cefalosporinas<br>Amoxicilina e Ácido Clavulânico                               | Trimetoprim e Sulfonamidas<br>Clindamicina<br>Cefalosporinas ( 2º ou 3ª geração)<br>Fluoroquinolonas |
| <b>Tracto Respiratório</b>      | Amoxicilina e Ácido Clavulânico<br>Fluoroquinolonas<br>Cefalosporinas           | Macrólidos<br>Aminoglicosídeos<br>Clindamicina<br>Cefalosporinas (2º ou 3ª geração)                  |
| <b>Patógenos intracelulares</b> | Doxicilina<br>Fluoroquinolonas                                                  | Azitromicina<br>Clindamicina                                                                         |

**Tabela 3:** Antibióticos de primeira escolha e de escolha alternativa para o combate de doenças infecciosas nos animais de companhia.<sup>39</sup>

A resistência a antibióticos é um problema emergente e os animais de companhia como são muitas vezes tratados com estes produtos farmacêuticos também acabam por fazer parte desta equação. Estas resistências resultam muitas vezes de um difícil tratamento

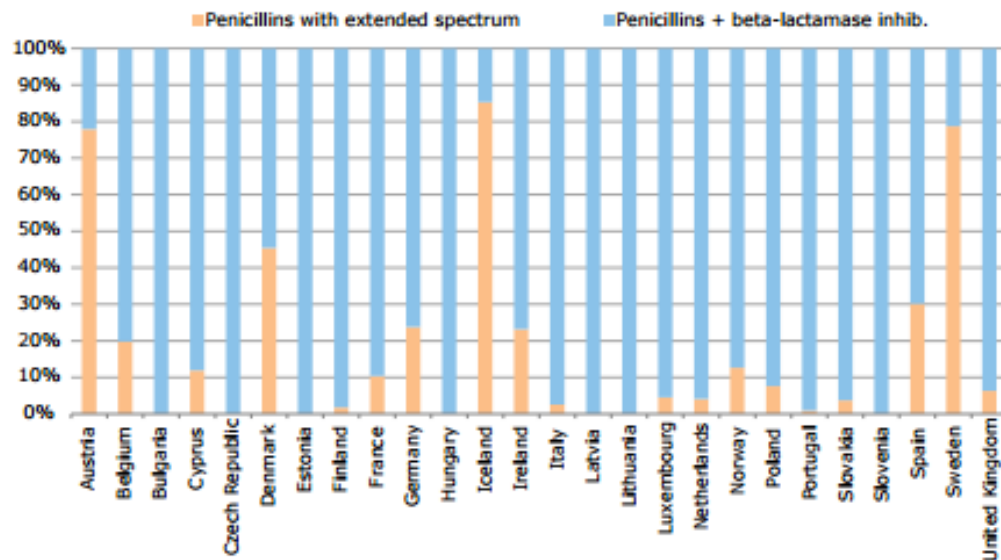
e até por uma possível pressão existente para promover o uso de antibióticos. Estes comportamentos podem levantar sérios problemas à saúde pública, uma vez que devido ao contacto próximo dos animais de companhia com o seres humanos, estão criadas as condições e oportunidades para a transmissão de bactérias, incluindo bactérias resistentes a múltiplos fármacos.<sup>47</sup> As classes de antibióticos mais utilizados nos animais de companhia a nível europeu encontram-se presentes no seguinte (gráfico 7).<sup>48</sup>



**Gráfico 7**–Consumo dos diferentes tipos de antibióticos nos animais de companhia nos países Europeus.<sup>48</sup>

As classes de antibióticos mais usados para combaterem as infeções nos animais de companhia são as Tetraciclins ,as Penicilinas, Cefalosporinas de 1º e 2º geração, Sulfonamidas, Trimetoprim, Macrólidos, Lincosamidas e Fluoroquinolonas. Isto deve-se ao seu espectro de acção, sendo eficazes no combate às bactérias responsáveis pelas doenças acima referidas. As penicilinas apresentam na maior parte dos países um papel preponderante no combate a infeções nos animais de companhia correspondendo a 38%, as cefalosporinas de 1º geração e 2º geração também são muito consumidas em alguns países da europa e correspondem a 27%. As sulfonamidas e os macrólidos são as outras classes de antibióticos mais consumidas e correspondem 13% e 7% respectivamente do total dos antibióticos consumidos. Podemos também dizer que os valores variam muito consoante o país.<sup>48</sup>

A distribuição de penicilinas por sub-classes variou significativamente entre os 26 países. As vendas de comprimidos com combinação de penicilina com inibidores das beta - lactamases varia entre 15% e 100%, como é mostrado no gráfico 8.



**Gráfico 8**—Distribuição do consumo de penicilinas por sub-classes nos animais de companhia nos países europeus.<sup>48</sup>

## **6- Transferência de bactérias de animais de companhia para Humanos**

O número de animais de companhia tem aumentado consideravelmente de ano para ano, bem como a variedade de raças dentro da mesma espécie, isto manifesta-se nas principais e tradicionais espécies de animais de companhia, cães, gatos, coelhos, pássaros, répteis e peixes. O número de cães e gatos como animais de companhia ultrapassam os 127 milhões nos países da UE, contando Portugal com mais de 6,7 milhões de animais, verificando a tendência crescente da UE.<sup>49</sup> A aquisição de animais de companhia tem muitos efeitos benéficos associados sendo realmente uma mais-valia comprovada para os seus donos, reduzindo o stress, companheirismo, combate à solidão e a capacidade de manter o seu dono mais activo, sendo estas apenas uma das muitas razões, no entanto esta proximidade pode também trazer algumas desvantagens podendo estar associada ao desenvolvimento de patologias e complicações clínicas.

O contacto próximo entre os animais de companhia e os humanos oferece as condições favoráveis, à transmissão de bactérias entre espécies bem como de doenças que sejam manifestadas por essas bactérias. A zoonose é uma palavra de origem grega formada por "zoo" que significa animal e "noso" que significa doença, e corresponde à transmissão de doenças entre espécies animais. Geralmente estas doenças são provocadas por parasitas, fungos, vírus ou bactérias que utilizam um animal como hospedeiro de forma a contaminar outro, existindo várias vias de contágio possíveis.

Os animais de companhia são muitas vezes hospedeiros funcionando como reservatório acabando muitas vezes por contagiarem os humanos. As zoonoses bacterianas transmitidas dos animais de companhia para os humanos é uma área ainda bastante negligenciada quando comparada com zoonoses transmitidas por animais de produção através da ingestão dos alimentos por eles fornecidos. Acredita-se que os animais são realmente muito importantes na transmissão de doenças e de bactérias para os humanos e que mais que 60% das doenças que foram descobertas depois de 1940 e cerca de 50% das bactérias que infectam os animais seja provenientes de animais.<sup>50</sup> Existem várias formas e possibilidades de contacto e troca de bactérias entre espécies, nomeadamente dos animais de companhia para os humanos podendo estas ser devido a feridas físicas, inalações, contacto com urina ou através da ingestão fecal-oral.

As zoonoses embora sejam uma preocupação da população em geral e tragam implicações preocupantes para as questões de saúde pública apresentam maior incidência em determinados grupos populacionais, os chamados grupos de risco, devido à sua baixa ou deficiente imunidade, resultado de um sistema imunitário comprometido, tais como crianças, idosos, grávidas e imunocomprometidos, estando portanto mais susceptíveis de desenvolver infecções causadas por bactérias, podendo estas ser ou não resistentes a determinados antibióticos.<sup>51</sup>

## **6.1- Feridas Físicas**

### **6.1.1- Infecções resultantes de dentadas**

As dentadas, essencialmente resultantes do contacto próximo entre os humanos e os animais de estimação, são lesões muito frequentes sobretudo para quem tem cães e gatos, sendo uma das principais fontes de contágio e de troca bactérias entre a espécie devido à grande variedade de bactérias que reside na mucosa oral do cão, do gato e na pele na vítima humana que foi mordida. A principal bactéria transmitida pela mordida do gato é a *Pasteurella Multocida* e pelo cão é a *Pasteurella Canis*, sendo estas as mais comuns, entre outras existentes.<sup>52,53</sup> As mordidas de cães representam 80% de todas as mordidas apresentam contudo menor probabilidade de desenvolver uma infecção é entre 3% a 18%, enquanto que as mordidas de gato apresentam maior índices de infecção, resultado dos dentes mais afiados e finos entre 20% a 80%. As mordidas dos roedores também podem causar manifestação infecciosas como febre associada a *Streptobacillus moniliformis* e menos frequentemente por *Spirillum minus*.<sup>54-56</sup>

### **6.1.2- Infecções resultantes dos arranhões de gatos**

Os gatos são actualmente umas das espécies mais comercializadas em todo o mundo, e mantêm uma relação muito estreita e próxima com os humanos, uma vez que dividem e partilham os mesmos locais da casa que o seu dono, podendo por isto implicar complicações na saúde dos humanos. Os arranhões dos gatos são muito frequentes podendo mesmo ser o resultado de brincadeiras com os seus donos ou devido a mudanças de temperamento muito características da personalidade do gato e menos frequentes no cães. As infecções derivadas do arranhão dos gatos são causadas maioritariamente por bactérias gram-negativas do género *Bartonella henselae* embora possa ser também transmitida pela saliva dos gatos. Estas bactérias são transmitidas aos gatos através de

artrópodes(pulgas) não manifestando no entanto sintomas no gato, pelo o que é mais comum encontrar-se presente em gatos abandonados, gatos jovens, gatos que tenham fácil acesso ao exterior de casa, ou em gatos cujos os donos não têm por habito leva-los ao veterinário e podem ainda ser transmitidas através das fezes das pulgas que entram em contacto com a pele lesada do humano. Estas transmissões de bactérias ocorrem com mais frequência em regiões quentes e húmidas não sendo tão frequentes em regiões com um ambiente mais frio.<sup>57-60</sup> Este é apenas um exemplo de como bactérias sendo ou não resistente aos antibióticos podem entrar em contacto com os humanos e trazer implicações serias à saúde no geral, tendo maior disponibilidade para afectar pessoas idosas, grávidas, crianças e pessoas com o sistema imunitário deficiente.

## **6.2- Transmissão fecal-oral**

A transmissão fecal-oral é uma outra forma de transmissão de doenças na qual agentes invasores que se encontram presentes nas fezes de um hospedeiro transitam, para outro hospedeiro através da cavidade oral, que serve de porta de entrada. A salmonelose é uma infecção bastante comum que utiliza os repteis como crocodilos, cobras, tartarugas, e lagartos como reservatório. É causada pela bactéria *Salmonella* spp, e é uma causa de infecção preocupante apresentado maior incidência nos países tropicais ou sub-tropicais onde existem mais repteis e as condições de higiene são mais precárias, no entanto tem-se verificado um aumento de animais exóticos nos países desenvolvidos, o que tem aumentando as infecções por salmonela nos países desenvolvidos. A bactéria *Salmonella* é uma bactéria gram-negativa que consegue permanecer viva no meio ambiente varias semanas, até mesmo meses após ser expelida pelas fezes, permanecendo viva mais tempo em ambientes quentes e húmidos. Os repteis normalmente não apresentam manifestações clinicas de salmonelose, sendo manifestações também pouco comuns nos cães e nos gatos, advindo essencialmente de comida crua contaminada. Nos humanos a grande maioria destas infecções ficam restringidas ao intestino delgado e só em casos mais graves podem afectar o baço e o cérebro. Os sintomas nos humanos aparecem até 72 horas após o contágio e manifestam-se essencialmente em forma de febre, vômitos, cólicas, náuseas e diarreia.<sup>61-63</sup>

## **6.3- Transmissão por inalação**

Outra forma de transmissão de bactérias entre animais de companhia e humanos é através de inalações, uma que vez estas podem conter bactérias maléficas à nossa saúde e

desenvolver reacções infecciosas. Uma das infecções que se transmite através de inalações e que é bastante comum é a Psitacose ou febre de papagaio. Esta infecção resulta de uma bactéria gram-negativa chamada *Chlamydia psittaci* que se encontram e afectam sobretudo os pássaros e manifestam-se em muitas espécies diferentes desde papagaios, canários, pombos, periquitos entre muitas outras. As aves infectadas podem apresentar distúrbios respiratórios ou sinais gerais da doença mas normalmente são apenas portadores, não apresentados sinais clínicos da doença. Este estado é caracterizado pela presença de corpos berrantes não replicantes no interior das células. As aves são maioritariamente infectadas após inalação de *Chlamydia psittaci*, que se podem encontrar no ar e na poeira, podendo no entanto ocorrer por transmissão vertical, ingestão e por meio de parasitas sugadores de sangue. Os humanos são contaminados essencialmente através de bactérias encontradas nos dejectos que de alguma forma acabam por ser inaladas pelos humanos e dão início à infecção. Os sintomas são febre, tosse, cefaleias e calafrios e os pacientes são tratados com antibióticos. As pessoas que estão mais próximas de pássaros têm mais facilidade em desenvolver esta infecção, bem como veterinários que estão muitas vezes em contacto com animais doentes.<sup>64-66</sup>

#### **6.4- Transmissão através da urina**

A urina constitui numa forma de excreção como todos sabemos no entanto esta pode excretar também bactérias que podem resultar em doenças para os humanos e em complicações clínicas gerais podendo ameaçar a saúde de modo geral. Isto deve-se essencialmente à alta capacidade de algumas bactérias em sobreviver mesmo quando fora do seu habitat revelando a alta capacidade de adaptação que estas possuem, continuando activas algumas semanas mesmo depois de excretadas. Uma das doenças infecto-contagiosas que mais afecta os humanos é a Leptospirose e resulta de uma bactéria gram-negativa *Leptospira spp*, que possui uma grande capacidade de adaptação podendo continuar a viver por longos períodos de tempo em ambientes quentes e húmidos. Apresenta uma vasta distribuição geográfica tendo sido encontrada em mais de metade dos países do mundo, revelando no entanto uma prevalência maior em países da América latina, também devido às condições favoráveis que estas regiões apresentam.

É uma infecção muito frequente uma vez que os seus reservatórios podem ser roedores, cães, gatos e até reptéis, e podem ser infectados através do contacto de resíduos de urina com alguma fissura que exista na pele permitindo assim a entrada da bactéria e a sua proliferação. Esta infecção é mais comum em países cujo o saneamento apresenta condições precárias, e manifesta-se mais nas alturas das chuvas devido a contaminação de

lagoas e lagos onde os humanos nadam, sendo mais facilmente contaminados, podendo estes também ser contaminados através do contacto directo com animais infectados e doentes, através da entrada em contacto com as mucosas nasofaríngea ou genital. Os sintomas passam por dores de cabeça, febre, dores musculares, dor abdominal, diarreia, náuseas, calafrios e tosse e aparecem normalmente 10 dias após a contaminação. Os grupos de risco continuam a ser crianças, grávidas, idosos e pessoas com o sistema imunitário comprometido.<sup>67-70</sup>

## **7- Relação entre a utilização de antibióticos na medicina humana e na medicina animal**

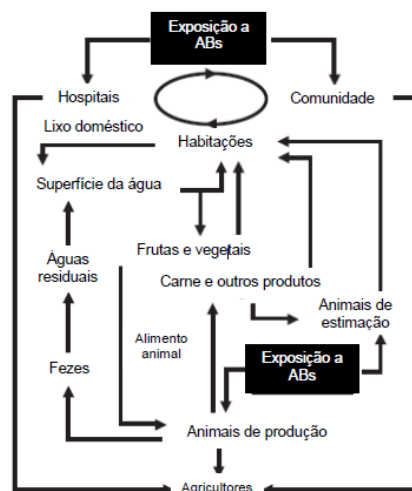
As potencialidades dos antibióticos como agentes terapêuticos capazes de neutralizar a reprodução ou matar bactérias responsáveis pelas manifestações infecciosas torna-os num dos medicamentos mais utilizados globalmente. As duas grandes vertentes em que estes medicamentos são aplicados são a medicina animal e a medicina humana uma vez que é imperativo controlar focos infecciosos que disseminam na proximidade do homem.

Os antimicrobianos na medicina humana podem ser dispensados ao utentes em meio hospitalar ou em serviço ambulatorio, apresentando no entanto algumas semelhanças quanto aos mais utilizados, os antibióticos mais utilizados na medicina humana em serviço ambulatorio na União Europeia são as Penicilinas, as Cefalosporinas, os Macrólidos e as Quinolonas onde se insere Fluoroquinolona (Gráfico 4).<sup>34</sup> Na medicina humana mas no sector hospitalar os antimicrobianos mais consumidos na União Europeia são também as Penicilinas, as cefalosporinas, os Macrólidos e as quinolonas (Gráfico 6), podemos então afirmar que os antibióticos mais usados no serviço ambulatorio são os mesmos do serviço hospitalar.<sup>34</sup>

A outra vertente em que os antibióticos são utilizados como em cima referido é a medicina animal sendo que esta se divide em animais de companhia e animais de produção. Os antimicrobianos mais vendidos e utilizados com o intuito de tratar infecções nos animais de companhia são as penicilinas, as cefalosporinas e 1º e 2º geração, as sulfonamidas e os Macrólidos (Gráfico 7).<sup>48</sup> Podemos então afirmar que a classe de antimicrobianos mais utilizados na medicina humana e na medicina animal são os beta lactâmicos, onde se inserem as penicilinas e as cefalosporinas, isto deve-se essencialmente ao seu método de acção uma vez que actuam afectando a integridade da membrana, possuem também um largo espectro tornando-os úteis no combate a varias bactérias causadoras de infecções.

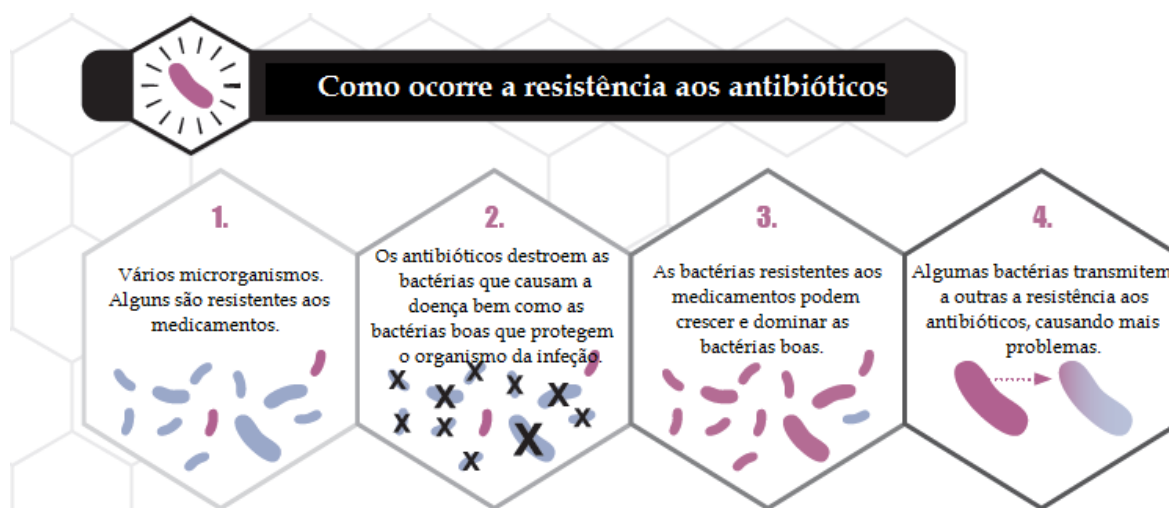
O recurso aos antimicrobianos em medicina veterinária é cada vez mais comum, resultado de um aumento de infecções em animais de companhia, no entanto este uso pode criar uma pressão selectiva para emergência e disseminação de bactérias resistentes a algumas classes de antimicrobianos incluindo microorganismos patogénicos animais e humanos.<sup>71</sup>

Um animal de companhia tem um papel muito importante na vida, no bem-estar, e na saúde mental do seu dono, contudo estes animais acabam muitas vezes por se tornarem num foco de problemas, devido a doenças por si desenvolvidas e pela sua possível transmissão aos seres humanos através de transmissão horizontal. A esta passagem de doenças entre espécies animais e a raça humana denomina-se zoonose e resulta, no caso das infecções e como já em cima referido dos processos de conjugação, transformação, transdução e mutações que conferem as bactérias resistências. Estas resistências podem depois ser transmitidas entre espécies diferentes como animais de companhia para os seres humanos e vice-versa (transferência horizontal) e é a grande preocupação da OMS. As passagens de resistências entre espécies aumentam consoante a proximidade que existe entre as duas espécies, e tendo em conta que esta relação é bastante estreita, acaba por aumentar a passagem das resistências.<sup>72</sup> Estas passagens de resistências podem ocorrer devido a arranhões, mordidas, espirros ou até simplesmente por passar a mão através do pêlo do cão, a água existente nos aquários onde muitas vezes são utilizados fezes de outros de forma a nutrir a água. A urina e os dejectos dos cães e dos gatos acabam muitas vezes por contaminar o solos, apresentando um grande número de bactérias resistentes.<sup>73</sup> A imagem seguinte demonstra uma sequência segundo a qual é possível entender como são transferidas as bactérias resistentes.



**Figura 13**–Transferência de bactérias resistentes entre espécies.<sup>74</sup>

Após as bactérias das duas espécies entrarem em contacto uma com a outras é necessário que exista passagem de informação entre elas de modo que as bactérias resistentes confiram resistências as outras bactérias ainda sensíveis aos antibióticos. A próxima imagem demonstra a passagem de resistências entre diferentes bactérias.



**Figura 14:** Passagem de resistências entre bactérias. adaptado do Centers for disease control and prevention.<sup>33</sup>

De modo a reduzir a resistência aos antimicrobianos bem como de evitar a consequente transferência de microorganismos resistentes dos animais de companhia para o homem, existem realmente algumas acções que podemos praticar de modo a diminuir este flagelo. No caso de se verificar a existência de infecção no animal de companhia, aquando da confirmação da presença de bactérias resistentes, é necessário tomar medidas de segurança como colocar luvas de modo a evitar o contacto directo com o animal, lavar frequentemente as mãos de modo a tornar o ambiente o mais asséptico possível, internar o animal num local de acesso restrito evitar mudar o animal de jaula evitando assim a passagem de bactérias entre jaulas onde mais tarde serão colocados outros animais e por ultimo tratar o animal domestico o mais rapidamente possível de modo reduzir o tempo de contacto com o humano.<sup>39</sup>

Os veterinários desempenham um papel muito importante na passagem de conhecimentos para a comunidade acerca da melhor forma de interagir com os animais de companhia sejam eles reptéis, cães, gato ou pássaros. A higiene apresenta especial relevância na passagem de bactérias entres espécies devido a uma grande capacidade de sobrevivência que algumas bactérias possuem o que lhes permite manterem-se activas mesmo fora do hospedeiro durante algum tempo.

## 8- Conclusão

Ao longo dos anos tem-se verificado um aumento do uso dos antibióticos, considerados pela medicina com o milagre do século XX. Este aumento de consumo de antibióticos diminuiu muito o número de mortes resultantes de infecções. Com a diversificação de famílias de antibióticos criadas começaram-se a usar cada vez mais de forma regular, este uso criou condições para as bactérias criarem resistências algo que se tem verificado cada vez com mais frequência. Com o passar do tempo e com a realização de que os antibióticos são uma mais-valia para a saúde começaram a ser introduzidos nos animais de companhia potenciando a criação de bactérias multirresistentes que por imunidade inata ou adquirida se foram tornando resistentes.

Como foi visto nesta dissertação muitos antibióticos usados nos animais de companhia e nos humanos são iguais o que permite que as bactérias criem resistências aos mesmos antibióticos. Esta resistência pode passar entre espécies através da proximidade entre humanos e animais de companhia, devido a passagem de bactérias através de urina, arranhões, mordidas, inalações entre muitas outras.

Actualmente a rapidez de criação de novos antibióticos é inferior à capacidade que as bactérias possuem se tornarem resistências, criando um problema gigante e antevendo um problema de ordem futura.

Este tema sobre passagem de resistências entre os animais de companhia e os humanos é um problema que ainda está em investigação sendo bastante recente, faltando por ainda alguma informação mais detalhada.

Em suma a utilização de antibióticos devia ser mais selectiva e mais precisa de forma a ser usada apenas quando necessária de forma a evitar e dificultar a criação de resistências e ao meu ver as classes de antibióticos deveriam ser diferentes consoante a espécie, evitando que o cão tomasse o mesmo antibiótico que o humano diminuindo assim o problema de passagem de resistências. A administração dos antibióticos deveria também ser monitorizada de modo a que o tratamento seja feito de forma correcta e até estar finalizada, uma vez que muitas vezes as resistências advêm desta causa.

Ao desenvolver este tema tornou-se flagrante a preocupação que existe com a perda de eficácia dos antibióticos por parte da medicina em geral, bem como a rapidez de adaptação das bactérias, que com mecanismos concretos se vão adaptando e

sobrevivendo. Existe no entanto algumas medidas que podemos tomar de forma a diminuir a velocidade da criação de resistências, e são essas medidas que devem ser dadas a conhecer ao cidadão comum de modo a inverter esta situação.

## Referências Bibliográficas

1. Hart, G. D. Descriptions of blood and blood disorders before the advent of laboratory studies. *Br. J. Haematol.* **115**, 719–728 (2001).
2. Duckett, S. Ernest Duchesne and the concept of fungal antibiotic therapy. *Lancet* **354**, 2068–2071 (1999).
3. Leimbach, A., Hacker, J. & Dobrindt, U. Intradermal Rabies Vaccination: The Evolution and Future of Pre- and Post-exposure Prophylaxis. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **358**, 3–32 (2013).
4. S.Y., T., Tatsumura, Y. & Tan S.Y., Tatsumura, Y. Alexander Fleming (1881-1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Med. J.* **56**, 366–367 (2015).
5. Ligon, B. L. Sir Howard Walter Florey--the force behind the development of penicillin. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* **15**, 109–114 (2004).
6. Kardos, N. & Demain, A. L. Ernst Chain: A great man of science. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **97**, 6613–6622 (2013).
7. Bell, V. Introdução dos antibióticos em Portugal : ciência , técnica e sociedade ( anos 40 a 60 do século XX ). Estudo de caso da penicilina. (2014).
8. Maria, J. & Nogueira, R. Capítulo 3.
9. Diferenças estruturais entre bactérias Gram Positivas e Gram Negativas. Available at: [https://www.google.pt/search?q=diferença+entre+bacterias+gram+positivas+e+gram+negativas+artigos&source=lnms&tbm=isch&sa=X&sqi=2&ved=0ahUKEwj0w8-Xt6TUAhUE7BQKHQqWAKcQ\\_AUIBigB&biw=1366&bih=662&dpr=1#imgsrc=wXpBuGAI-9waFM](https://www.google.pt/search?q=diferença+entre+bacterias+gram+positivas+e+gram+negativas+artigos&source=lnms&tbm=isch&sa=X&sqi=2&ved=0ahUKEwj0w8-Xt6TUAhUE7BQKHQqWAKcQ_AUIBigB&biw=1366&bih=662&dpr=1#imgsrc=wXpBuGAI-9waFM):
10. Goodman & Gilman's. *Manual of Pharmacology and Therapeutics*. (McGraw Hill, 2008).
11. Maria, M. & Alves, P. Estudo comparativo entre antibióticos de origem natural e semissintética da família das penicilinas em bactérias Gram positivo. (2013).
12. Suárez, C. & Gudiol, F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **27**, 116–129 (2009).

13. Manageiro, V. M. M. G. Dynamics of  $\beta$ -lactamases in Gram-negative bacteria. (2011).
14. Antimicrobianos. Available at:  
[http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/opas\\_web/modulo1/sulfonamidas2.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/sulfonamidas2.htm).
15. Antimicrobianos Quinolonas. Available at:  
[http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/opas\\_web/modulo1/quinilonas.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/quinilonas.htm).
16. Instituto Nacional de Saúde dr Ricardo Jorge. resistência aos antimicrobianos. *Instituto Nacional de Saúde Dr Ricardo Jorge* (2010). Available at:  
<http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/DoencasInfecciosas/AreasTrabalho/ResistencAnti/Paginas/inicial.aspx>.
17. Goll, A. D. E. S., Graciela, M., Faria, I. & Aplicadas, B. RESISTÊNCIA BACTERIANA COMO CONSEQUÊNCIA BACTERIAL RESISTANCE AS A RESULT OF USE UNSUITABLE OF ANTIBIOTICS. **5**, 69–72 (2014).
18. Mota, R. A. *et al.* Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana. *Braz J vet Res anim Sci* **42**, 465–470 (2005).
19. Algarve, U. D. O. Sistemas de Vigilância das Resistências aos Antibióticos Sistemas de Vigilância das Resistências aos Antibióticos. (2015).
20. Cossio, M. L. T. *et al.* *the Pharmacological Basis of Therapeutics. Uma ética para quantos?* **XXXIII**, (2012).
21. Chopra, I. & Roberts, M. Tetracycline Antibiotics : Mode of Action , Applications , Molecular Biology , and Epidemiology of Bacterial Resistance Tetracycline Antibiotics : Mode of Action , Applications , Molecular Biology , and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **65**, 232–260 (2001).
22. Delcour, A. H. Biochimica et Biophysica Acta Outer membrane permeability and antibiotic resistance. *BBA - Proteins Proteomics* **1794**, 808–816 (2009).
23. Santajit, S. & Indrawattana, N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. **2016**, (2016).
24. Sommer, M. O. A. & Dantas, G. Antibiotics and the resistant microbiome. *Curr. Opin. Microbiol.* **14**, 556–563 (2011).

25. Kelly, B. G., Vespermann, A. & Bolton, D. J. The role of horizontal gene transfer in the evolution of selected foodborne bacterial pathogens. *Food Chem. Toxicol.* **47**, 951–968 (2009).
26. <https://www.portaleducacao.com.br/odontologia/artigos/2835/resistencia-bacteriana>. Available at: <https://www.portaleducacao.com.br/odontologia/artigos/2835/resistencia-bacteriana>.
27. Griffiths, A. *et al.* An introduction to genetic analysis. *Vasa* 706 (2005).
28. Processo de conjugação. Available at: <https://www.google.pt/search?q=processo+de+conjugação+bacteriana&source>
29. Processo de Transformação. Available at: <https://www.google.pt/search?q=processo+de+transformação+bacteriana&source>
30. Processode Transdução. Available at: <https://www.google.pt/search?q=processo+de+transdução+bacteriana&source>
31. Rodríguez-Rojas, A., Rodríguez-Beltrán, J., Couce, A. & Blázquez, J. Antibiotics and antibiotic resistance: A bitter fight against evolution. *Int. J. Med. Microbiol.* **303**, 293–297 (2013).
32. Portugal. Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos em números. Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE, LISBOA Novembro de 2014. 53 (2014).
33. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. *Current* 114 (2013). doi:CS239559-B
34. Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos em Números – 2015. (2015).
35. Van Den Bogaard, A. E. & Stobberingh, E. E. Epidemiology of resistance to antibiotics: Links between animals and humans. *Int. J. Antimicrob. Agents* **14**, 327–335 (2000).
36. Schwarz, S., Kehrenberg, C. & Walsh, T. R. Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. *Int. J. Antimicrob. Agents* **17**, 431–437 (2001).
37. Bahr Arias, M. M., Aiello, G., Battaglia, L. de & De Freitas, J. J. Estudo da ocorrência

- de infecção hospitalar em cães e gatos em um centro cirúrgico veterinário universitário. *Pesqui. Vet. Bras.* **33**, 771–779 (2013).
38. Guardabassi, L., Schwarz, S. & Lloyd, D. H. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* **54**, 321–332 (2004).
  39. Louis, S. & Papich, M. G. CLINICAL PHARMACOLOGY for SMALL ANIMAL CLINICAL PRACTICE. (2010).
  40. Stegemann, M. R. *et al.* Antimicrobial activity and spectrum of cefovecin, a new extended-spectrum cephalosporin, against pathogens collected from dogs and cats in Europe and North America. *Antimicrob. Agents Chemother.* **50**, 2286–2292 (2006).
  41. Pyodermas, S. Swedish Veterinary Association Guidelines for the clinical use of antibiotics in the treatment of dogs and cats. 1–88 (2010).
  42. Vinícius, P. *et al.* Multirresistência bacteriana em cão com otite bilateral crônica recidivante ( Relato de caso ). 0–2
  43. Animais, P. & Portanto, I. Infecção do trato urinário inferior em cães.
  44. Michael R. Lappin. Feline upper respiratory infections.
  45. Quimby, J. & Lappin, M. Feline focus: Update on feline upper respiratory diseases: condition-specific recommendations. *Compend. Contin. Educ. Vet.* **32**, E1–10; quiz E10 (2010).
  46. Oliveira, J. C. V. de, Cian, D. M. & Bettini, C. M. Agentes etiológicos que causam gastroenterite em cães com mais de um ano de idade no município de Maringá-PR. VI *Most. Interna Trab. Iniciação Científica* 11 (2012).
  47. Weese, J. S. Antimicrobial resistance in companion animals. **9**, 169–176 (2008).
  48. Agency, E. M. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU / EEA countries in 2013 Fifth ESVAC report. (2013).
  49. (FEDIAF)European pet industry federation. Available at: [www.fediaf.org](http://www.fediaf.org).
  50. Morse, S. S. *et al.* Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. *Lancet* **380**, 1956–1965 (2012).
  51. Song, S. J. *et al.* Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. 1–22 (2013). doi:10.7554/eLife.00458

52. Sturgeon, A., Stull, J. W., Costa, M. C. & Weese, J. S. Metagenomic analysis of the canine oral cavity as revealed by high-throughput pyrosequencing of the 16S rRNA gene. *Vet. Microbiol.* **162**, 891–898 (2013).
53. Sturgeon, A., Pinder, S. L., Costa, M. C. & Weese, J. S. next-generation sequencing. *Vet. J.* 1–7 (2014). doi:10.1016/j.tvjl.2014.01.024
54. Diseases, I. BAC T E RIOL OGIC ANA LYSIS OF INFEC TED D OG A ND CAT BITES BACTERIOLOGIC ANALYSIS OF INFECTED DOG AND CAT BITES. 85–92 (1999).
55. Patronek, G. J. & Slavinski, S. A. Zoonosis Update. **234**, (2009).
56. Gaastra, W., Boot, R., Ho, H. T. K. & Lipman, L. J. A. Rat bite fever §. **133**, 211–228 (2009).
57. Boulouis, H. J. & Chomel, B. Factors associated with rapid emergence of zoonotic Bartonella infections. (2005). doi:10.1051/vetres
58. Breitschwerdt, E. B., Maggi, R. G., Chomel, B. B. & Lappin, M. R. Bartonellosis : an emerging infectious disease of zoonotic importance to animals and human beings. **20**, 8–30 (2010).
59. Chomel, B. B. & Kasten, R. W. Bartonellosis, an increasingly recognized zoonosis. **109**, 743–750 (2010).
60. Cats, S. *et al.* Vector-Borne Diseases in Client-Owned and Stray Cats from Madrid, Spain 1 1. **12**, (2012).
61. Pedersen, K., Nordentoft, S. & Hammer, A. S. Serovars of Salmonella from captive reptiles. **271**, 238–242 (2009).
62. Hoelzer, K., Isabel, A., Switt, M. & Wiedmann, M. Animal contact as a source of human non-typhoidal salmonellosis. 1–27 (2011). doi:10.1186/1297-9716-42-34
63. Pasmans, F. of the veterinarian. **175**, 53–68 (2008).
64. Dickx, V., Beeckman, D. S. A., Dossche, L., Tavernier, P. & Vanrompay, D. Chlamydophila psittaci in homing and feral pigeons and zoonotic transmission. 1348–1353 (2010). doi:10.1099/jmm.0.023499-0
65. Taylor, P., Kaleta, E. F. & Taday, E. M. A. Avian host range of Chlamydophila spp .

- based on isolation , antigen detection and serology. 37–41 (2010).  
doi:10.1080/03079450310001593613
66. Evans, E. E. Zoonotic Diseases of Common Pet Birds : Psittacine , Passerine , and Columbiform Species. *VAP* **14**, 457–476 (2011).
  67. Ellis, W. A. Papers Control of canine leptospirosis in Europe : time for a change ? (2010). doi:10.1136/vr.c4965
  68. Renaud, C. *et al.* Prevalence of the *Leptospira* serovars bratislava , grippotyphosa , mozdok and pomona in French dogs. *Vet. J.* **196**, 126–127 (2013).
  69. Millán, J. *et al.* Leptospirosis in Wild and Domestic Carnivores in Natural Areas in Andalusia , Spain. **9**, (2009).
  70. Levett, P. N. & Levett, P. N. Leptospirosis Leptospirosis. **14**, (2001).
  71. DIREÇÃO GERAL DE ALIMENTAÇÃO E VETERINÁRIA. 31–38 (2014)
  72. A Veterinária , os Medicamentos e a Formação dos Profissionais de Farmácia. 16–18 (2014).
  73. Arias, M. V. B. & De Maio Carrilho, C. M. D. Resistência antimicrobiana nos animais e no ser humano. Há motivo para preocupação? *Semin. Agrar.* **33**, 775–790 (2012).
  74. FVE(Federation of veterinary of Europe). Available at:  
<http://www.fve.org/veterinary/welfare.php>.